

# Vzácné trombotické komplikace vyvolané vakcinací proti SARS-CoV-2

**Dalibor Musil**

Angiologické centrum, I. interní klinika – kardiologická FN a LF Olomouc

Krátce po celosvětovém zahájení očkování proti SARS-CoV-2 se objevily obavy z možné souvislosti mezi vakcinací, závažnou trombocytopenií a vznikem trombózy v atypických lokalizacích. Obavy se primárně týkaly vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), později vakcíny Johnson&Johnson (Ad26.COV2.S), ale také po aplikaci mRNA vakcín Pfizer-BioNTech a Moderna byla popsána akutní imunitní trombocytopenická purpura (ITP) provázená krvácením bez trombózy a žilní trombózy v atypických lokalizacích. Zkoumáním okolností vzniku těchto komplikací bylo zjištěno, že se jedná o obdobný mechanismus jako u heparinem indukované trombocytopenie 2. typu (HIT 2. typu), vzácného a závažného hyperkoagulačního stavu s žilními a tepennými trombózami. Příčinou HIT jsou IgG protilátky aktivující trombocyty, namířené proti antigenu, kterým je makromolekulární komplex tvořený destičkovým faktorem 4 (PF4) a heparinem. Pro odlišení obou stavů se začal razit nový termín vakcínou indukovaná (imunitní) trombotická trombocytopenie (VITT). Postižení pacienti měli vysoké hladiny protilátek proti imunitnímu komplexu tvořenému PF 4 a polyaniontovou složkou vakcíny (dvojvláknovou DNA). U pacientů, kteří mají po očkování trombózu v jakékoliv cévní lokalizaci, provázenou absolutní nebo relativní trombocytopenií a systémovými projevy, lze využít ELISA test k průkazu protilátek proti PF4 a funkční testy aktivace destiček k rychlé a spolehlivé diagnostice VITT a k jeho odlišení od žilní tromboembolické nemoci. Podání imunoglobulinu zvyšuje počet trombocytů, snižuje krevní srážlivost a inhibuje aktivaci trombocytů IgG protilátkami, podobně jako u HIT. Pro léčbu trombózy jsou vhodné přímé orální inhibitory F. Xa, přímé inhibitory trombinu a nepřímé inhibitory F.Xa.

**Klíčová slova:** heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT), žilní trombózy v atypických lokalizacích, mozková žilní trombóza, portální žilní trombóza, destičkový faktor 4, ELISA HIT test, PF4 funkční test aktivace trombocytů.

## Uncommon thrombotic complications after SARS-CoV-2 vaccination

Shortly after the worldwide initiation of vaccination against SARS-CoV-2, concerns emerged about a possible link between vaccination, severe thrombocytopenia, and the development of atypical venous thrombosis. Concerns were primarily about AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), later Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S), but cases of acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) and bleeding without thrombosis and also atypical venous thrombosis after exposure to the messenger RNA-based vaccines produced by Pfizer-BioNTech and Moderna have been reported. Examination of the circumstances of these complications revealed that this is a similar mechanism to heparin-induced thrombocytopenia (HIT), a prothrombotic thrombocytopenic hypercoagulable disorder with venous and arterial thrombosis. HIT is caused by platelet-activating IgG antibodies directed against an antigen that is a macromolecular complex consisting of platelet factor 4 (PF4) and heparin. Naming this new entity vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) was suggested to avoid confusion with HIT. Patients had high levels of antibodies to the immune complex formed by PF 4 and the polyanionic component of the vaccine (double-stranded DNA). In patients with thrombosis at any vascular site after vaccination, accompanied by absolute or relative thrombocytopenia and systemic manifestations, HIT Ig ELISA assay to detect antibodies against PF4 and platelet-activating functional tests may be used for VITT recognition and differentiation from venous thromboembolic disease. Immune globulin impedes antibody-mediated platelet clearance and down-regulate platelet activation by immune

complexes, as in HIT. It is prudent to choose from among the nonheparin antithrombotic agents – direct oral F.Xa inhibitors, direct thrombin inhibitors and indirect F.Xa inhibitors for the treatment of thrombosis.

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia (HIT), vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), atypical venous thrombosis, cerebral venous thrombosis, portal venous thrombosis, platelet factor 4, PF4-ELISA HIT assay, PF4 platelet activation functional test.

## Úvod

Krátce po celosvětovém zahájení očkování proti SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) se objevily obavy z možné souvislosti mezi vakcinací, závažnou trombocytopenií a vznikem trombózy v atypických lokalizacích, zejména v mozkových žilních splavech (také nazývanou mozkovou žilní trombózou, CVT – cerebral venous thrombosis) (1). Obavy se primárně týkaly vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), později také vakcíny Johnson&Johnson (Ad26.COV2.S).

Vlády a regulační úřady na základě analýzy rizika a benefitu reagovaly omezením podávání těchto vakcín na určité skupiny obyvatel. Zkoumáním okolností vzniku postvakcinačních komplikací bylo zjištěno, že se jedná o obdobný mechanismus jako u **heparinem indukované trombocytopenie (HIT)**, která vzácně vzniká po aplikaci heparinu, ale také v souvislosti s užíváním jiných medikamentů nebo v průběhu bakteriálních a virových infekcí. Pro odlišení obou stavů se začal pro tento nový syndrom razit termín **vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT)** (2, 3).

O případech trombózy v atypických lokalizacích přinesly informace lékařské časopisy a Evropská léková agentura (EMA). Postižení lidé byli předtím zcela zdraví nebo měli stabilizované, nezávažné chronické nemoci a jen velmi málo z nich v minulosti již prodělalo hlubokou žilní trombózu nebo mělo prokázanou laboratorní trombofilii. Většina pacientů byly ženy mladší 50 let, z nichž některé užívaly estrogenovou perorální substituci nebo antikoncepci. U vysokého procenta postižených syndromem VITT se objevila trombóza na neobvyklých místech – často to byla trombóza mozkových žilních splavů nebo trombóza portální žíly (PVT – portal venous thrombosis), splachnických či jaterních žil.

U dalších se vyskytly hluboké žilní tromby, plicní embolie nebo akutní arteriální trombózy. Medián počtu krevních destiček při diagnóze VITT byl přibližně 20 000–30 000/mm<sup>3</sup> (rozmezí 10 000–110 000/mm<sup>3</sup>), ale rychlost poklesu počtu trombocytů, která předcházela trombóze, není zatím známa. Vysoké hladiny D-dimerů a nízké hladiny fibrinogenu byly běžné a naznačují systémovou aktivaci koagulace. Přibližně 40 % pacientů na VITT zemřelo, někteří na ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP), mozkové krvácení s edémem nebo kombinaci obou stavů, často po nasazení antikoagulace (2, 3).

## Hledání souvislosti

Klinický obraz středně těžké až těžké trombocytopenie provázené trombózou v neobvyklých lokalizacích vznikající 1–2 týdny po vakcinaci proti SARS-CoV-2 připomíná závažnou HIT 2. typu, která je vzácnou komplikací heparinové léčby. Může nastat během podávání jakékoliv formy a množství heparinu (většinou po aplikaci nefrakcionovaného heparinu – UFH, častěji hovězího, ale také po nízkomolekulárním heparinu – LMWH) 7–14 dnů od počátku léčby (2, 4).

HIT se objevuje ve dvou velmi odlišných formách, označovaných jako HIT 1. typu a HIT 2. typu. **HIT 1. typu je zcela benigní přechodná trombocytopenie**, jejíž příčinou je přímá, neimunitní interakce mezi heparinem a cirkulujícími trombocyty, které se shlukují a sekvestrují. HIT 1. typu je proto označována za **neimunitní trombocytopenii spojenou s heparinem**. Jedná se o nejčastější polékovou trombocytopenii objevující se 2–3 dny po zahájení léčby heparinem. Je pro ni charakteristický asymptomatický, přechodný a mírný pokles krevních destiček (vzácně pod 100 000/mm<sup>3</sup>), který ustupuje do 4 dnů i bez vysazení heparinu. Není nutné žádné další laboratorní vyšetření kromě krevního obrazu a nevzniká zde zvýšené riziko jakékoliv trombózy (4, 5).

**HIT 2. typu je autoimunitně podmíněná poléková trombocytopenie**, která se typicky objevuje o něco později než předchozí typ, 4–14 dnů po expozici heparinu, a může představovat život nebo končetinu ohrožující komplikaci. Dochází k progresi původní trombózy, pro kterou byl heparin podáván, nebo vznikají nové tromby v žilách, méně často v tepnách, kdekoliv v těle. **Pokud se v klinické praxi mluví o HIT, většinou se jedná o HIT 2. typu**. U pacientů léčených heparinem déle než 4 dny byla zaznamenána 1,2 % incidence HIT 2. typu, z nich 29 % mělo trombózu (6).

Příčinou imunitně podmíněné polékové trombocytopenie jsou autoprotilátky proti komplexu heparin-PF4, který vzniká elektrochemickou interakcí mezi heparinem a **destičkovým faktorem 4 (Platelet Factor 4; PF 4)**, proteinový tetramer, malý cytokin ze skupiny chemokinů uvolňovaný z  $\alpha$ -granulí aktivovaných trombocytů podporující koagulaci, hojení ran a zánět).

V **komplexu heparin-PF4** funguje negativně nabitý heparin jako haptén, molekula schopná vyvolat imunitní odpověď pouze tehdy, je-li navázána na kladně nabitý nosič, většinou protein. Navázáním heparinu na PF4 se mění prostorové uspořádání makromolekuly tělu vlastního PF4 proteinu, tvořeného 70 aminokyselinami. Vzniká tak nový, tělu vlastní antigen, proti kterému vytváří organismus autoprotilátky (HIT protilátky), nejčastěji ve třídě IgG. Jedná se tedy o autoimunitní onemocnění.

Navázáním IgG na heparin-PF4 vzniká **imunokomplex heparin-PF4-IgG** (7, 8). Tvorba protilátek vyžaduje určitý čas, proto se nástup symptomů opoždí o několik dnů od zahájení léčby heparinem. Pokud byl ale pacientovi v předchozích 3–4 měsících již jednou podán heparin, může se HIT 2. typu rozvinout již během 24 hodin.

Imunokomplexy heparin-PF4-IgG se vážou na Fc receptory membrány trombocytů a aktivují je (Fc receptor – receptor pro krystalizovatelný fragment imunoglobulinu). Aktivované trombocyty uvolňují protrombotické mikročástice zvyšující tvorbu trombinu (F. IIa) a stimulují monocytů k tvorbě tkáňového faktoru (F. III). Trombocyty s navázanými imunokomplexy jsou zadržovány ve slezině a dochází k různě závažné trombocytopenii. **Přes trombocytopenii však nepatří krvácení, na**

**rozdíl od jiných polékových imunitních trombocytopenických syndromů**, k typickým projevům HIT 2. typu (9). Patofyziologii HIT 2. typu přehledně popisuje Obr. 1.

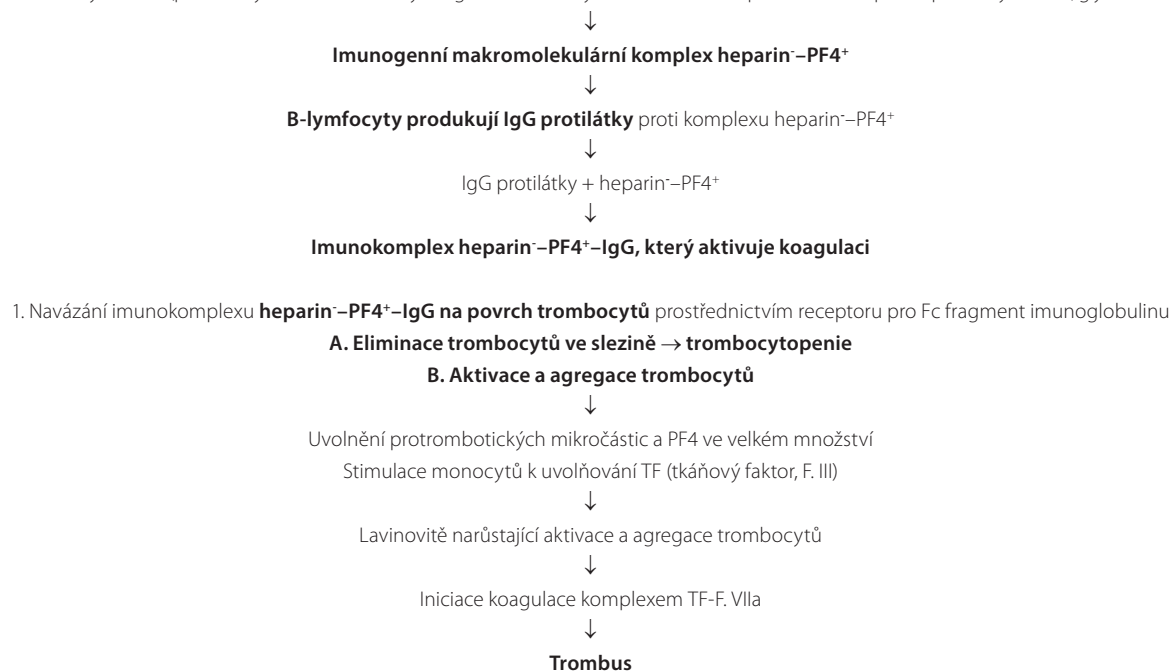
Příčinou stejného protrombotického stavu mohou být také další léky, které nesou záporně nabitě ionty (např. chondroitin sulfát), negativně nabitě membrány virů, bakterií a dokonce totální endoprotéza kolenního kloubu (9). Pokud se autoprotilátky aktivující trombocyty, závažná trombocytopenie a trombóza objeví bez předchozí aplikace heparinu, mluvíme o **spontánním neheparinovém autoimunitním HIT syndromu** (10). Jak bylo uvedeno, vzniká HIT 2. typu klasicky v průběhu aplikace heparinu, možný je však také jiný, atypický průběh, kdy se trombocytopenie a trombóza rozvíjí až 3 týdny po vysazení heparinu (**opožděný HIT**) nebo HIT přetrvává několik týdnů po jeho vysazení (**perzistující/refrakterní HIT**) (11).

## Vakcíny, virus a trombózy v atypických lokalizacích

Dvě nedávno publikované práce prokázaly kauzální souvislost mezi aplikací vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) a vznikem velmi vzácné VITT. K dubnu 2021 bylo v souvislosti s první dávkou vakcíny AstraZeneca v Německu registrováno 60 případů atypických trombóz, z toho 6 úmrtí na 1,4 mil. očkovaných, v Norsku 5 případů a 3 úmrtí na 132 686 očkovaných, ve Velké Británii 79 případů a 19 úmrtí na 20,2 mil. očkovaných (2, 3, 12). V USA se 1–2 týdny po očkování 6,8 mil. osob vakcínou Johnson&Johnson objevilo 6 případů trombózy mozkových žilních splavů u žen ve věku 18–48 let. Postižení bylo provázeno závažnou trombocytopenií. Klinický průběh byl podobný jako u HIT 2. typu a zjištěnou příčinou byly také anti-PF4 IgG protilátky (13, 14, 15, 16).

### Obr. 1. Patofyziologie HIT 2. typu

heparin + destičkový faktor 4 (proteinový tetramér uvolněný z  $\alpha$ -granul trombocytů k neutralizaci heparinu nebo heparinu podobných látek, glykosaminoglykanů)



2. Vazba imunokomplexu **heparin–PF4+–IgG na povrch endotelu** prostřednictvím heparansulfátu na endotelové buňky → aktivace TF → komplex TF-F. VIIa aktivuje koagulační kaskádu → trombus

Po aplikaci mRNA vakcín Moderna a Pfizer-BioNTech byla popsána akutní imunitní trombocytopenická purpura (ITP) provázená krvácením bez vzniku trombózy, ale také žilní trombózy v atypických lokalizacích (17). Po vakcínách AstraZeneca a Johnson&Johnson, obsahujících rekombinantní šimpanzí adenovirový vektor kódující spikový protein, se objevily případy VITT provázené trombózami v atypických lokalitách a někdy krvácením, bohužel také s poměrně vysokou mortalitou (2, 3).

Retrospektivní kohortová studie zjišťovala absolutní riziko CVT a PVT během 2 týdnů po diagnostikování infekce covid-19 a posuzovala relativní riziko ve srovnání s chřipkou a aplikací mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2. Absolutní incidence CVT a PVT v průběhu 14 dnů po diagnóze covid-19 byla 42,8 případů na milion osob, respektive 392,3 případů na milion osob. Přitom mortalita spojená s CVT byla 17,4%, u PVT 19,9%. V průběhu dalších týdnů od začátku onemocnění incidence CVT a PVT prudce klesala.

Pro srovnání, spontánní incidence CVT a PVT se v celé dospělé populaci během kterýchkoliv dvou týdnů v roce pohybuje mezi 0,53 a 0,77 případů na milion osob. To nepřímo potvrzuje kauzální vztah mezi infekcí covid-19 a trombózami v atypických žilních oblastech. U chřipky bylo relativní riziko CVT ve srovnání s infekcí covid-19 téměř čtyřikrát nižší, po aplikaci mRNA vakcíny téměř sedmkrát nižší. Pokud se týká PVT, bylo riziko u chřipky asi dvakrát nižší a u mRNA vakcíny více než sedmkrát menší (17, 18).

## Patogeneze VITT

Vakcíny AstraZeneca a Johnson&Johnson používají jako vektor (nosič nebo obal) opičí adenovirus přenášející do nich vloženou DNA, která kóduje instrukce pro syntézu specifických koronavirových proteinů v imunitních buňkách lidského organismu.

Podobně jako u HIT 2. typu vzniká imunogenní komplex heparin-PF4, tak v případě VITT interaguje PF4 s negativně nabitým dvojláknem DNA obsaženým ve vakcíně. DNA je silný adjuvant, ovlivňující imunitní odpověď. Zesílením a modulací vrozené imunity může dojít k prolomení imunotolerance k pozitivně nabitým proteinům buněčného jádra, histonům, jak bylo prokázáno mnoha experimenty u systémového lupus erythematodes nebo u sklerodermie. Analogii interakce DNA-histon je v případě VITT interakce s PF4 za vzniku komplexu DNA-PF4 (19).

Po injekčním nitrosvalovém podání vakcíny dochází k lokálním tkáňovým mikrotraumatům a mikrokrvácením. To umožní, aby ve vakcíně obsažené adenovirové obaly, proteiny buněčných kultur, ve kterých byl virus množen (více než 1 000 proteinů, které byly ve vakcíně identifikovány), volná DNA a EDTA přišly v krvi do kontaktu s trombocyty. Patologická imunitní reakce se zde rozbíhá extravaskulárně, zatímco u HIT intravaskulárně.

Krevní destičky mají, kromě své nezastupitelné funkce v boji s infekcí, při hojení ran a tvorbě krevních sraženin, také významnou imunitní roli. Aktivované trombocyty obklopují cizorodé látky a uvolňují ze svých granulí signální molekuly PF4. Elektrochemickou interakcí mezi DNA a PF4 vznikají **imunogenní komplexy DNA-PF4** a jsou na místě pohlcovány antigen-prezentujícími buňkami, které v regionálních lymfatických uzlinách aktivují makrofágy a B-lymfocyty. Aktivací B-lymfocytu dochází k jeho dělení (klonální proliferaci) a maturaci za vzniku velkého množství plazmocytů produkujících IgG protilátky namířené proti konkrétnímu antigenu. V krvi se tvoří **imunokomplexy DNA-PF4-IgG**, které jsou podobně jako u HIT 2. typu příčinou trombocytopenie a trombózy. Na základě tohoto modelu se lze domnívat, že jakákoliv DNA vektorová vakcína může navodit u predisponovaných jedinců stejný typ autoimunitní reakce. Klíčovými faktory vzniku VITT by mohly být velikost dávky podané DNA a zapojení PF4 v místě mikrovaskulárního poranění (2, 20)

## Rizikové faktory HIT a VITT

Přestože víme, že heparin, některé další léky a vakcíny mohou spustit nežádoucí imunitní odpověď, nebyl zatím zjištěn žádný konkrétní rizikový faktor, ať už vrozený nebo získaný. Proto nelze použít prognostický test, který by identifikoval ohrožené osoby. Pokud byli postižení lidé nějak predisponováni ke vzniku HIT 2. typu a VITT, nevíme jak. Někdy jsou jako rizikové faktory HIT 2. typu uváděny dlouhodobá intravenózní aplikace UFH, chirurgický výkon a ženské pohlaví (8).

Naproti tomu žilní tromboembolická nemoc (TEN), postihující převážně žily pánve a dolních končetin, je multifaktoriální onemocnění, jehož riziko určují známé získané a vrozené rizikové faktory. Také zde se však setkáváme s případy idiopatických, neprovokovaných trombóz, v některých případech signalizujících skrytě se rozvíjející celkové onemocnění.

Rozdíl je také ve výskytu klasické TEN a trombocytopenických trombóz v atypických lokalizacích. Incidence TEN je nejvyšší ve věku nad 75 let, VITT u osob mladších 50 let.

## Diagnostika

**Pro diagnostiku a snadnější odlišení HIT 2. typu od trombocytopenií z jiných příčin** nám může posloužit několik klinických

vodítek: **1. časová souvislost**, kdy trombocytopenie vzniká většinou mezi 5. až 10. dnem od začátku podávání heparinu, **2. v krevním obraze je mírná až středně těžká trombocytopenie** v rozmezí 100 000–150 000/mm<sup>3</sup>, vzácně pod 100 000/mm<sup>3</sup> (u VITT je popisován výraznější pokles v rozmezí 10 000–110 000/mm<sup>3</sup> od mírné po těžkou trombocytopenii, s průměrným počtem krevních destiček v publikovaných zprávách 20 000/mm<sup>3</sup>), **3. žilní nebo tepenné trombózy spojené s trombocytopenií** (častěji se objevuje žilní tromboembolická nemoc, tepenné trombózy projevující se jako infarkt myokardu nebo iCAMP jsou vzácnější) nebo s dalšími, **méně obvyklými klinickými projevy** – žilní končetinovou gangrénou (v důsledku deplece proteinu C, pokud byla léčba hluboké žilní trombózy zahájena warfarinem), oboustranným hemoragickým infarktem nadledvin, kožními lézemi v místech injekčních vpichů při aplikaci LMWH. Vznik trombózy může předcházet trombocytopenii až u 25 % pacientů. Vznikají také **akutní systémové projevy** (teplota, zimnice, návaly, hypertenze, tachykardie, dušnost, bolest na hrudníku). Na rozdíl od jiných polékových imunitních trombocytopenií zde nevzniká krvácení. **4. průkaz destičky aktivujících HIT protilátek** v plazmě ELISA metodou (**PF4-dependentní ELISA HIT test**, zkráceně **PF4-ELISA HIT test** nebo také **HIT Ig ELISA test**) a vyšetřením aktivity destiček (funkční vyšetření) – **14C-serotonin uvolňovací test (SRA, Serotonin Release Assay)**, **heparinem-indukovaná agregace destiček (HIPA, Heparin-Induced Platelet Activation)** a **PF4 funkční test aktivace destiček** (21, 22).

**Syndrom VITT je charakterizován: 1. žilními nebo tepennými trombózami, zejména v atypických lokalizacích** (mozkové žilní splavy, splachnické žíly), **2. mírnou až těžkou trombocytopenií** (viz výše), **3. průkazem destičky aktivujících protilátek** ELISA metodou (HIT Ig ELISA test) a funkčním vyšetřením aktivity destiček (SRA, PF4 funkční test aktivace destiček). První dvě známky a časová souvislost s vakcínami proti SARS-CoV-2, nikoliv s podáváním heparinu, odlišuje VITT od HIT 2. typu. Dalším rozdílem jsou krvácivé projevy (petechie, purpura, ekchymózy, epistaxe, slizniční krvácení), u VITT poměrně časté, zatímco u HIT 2. typu vzácné.

**Skriningovým laboratorním vyšetřením při podezření na HIT 2. typu** zjišťujeme v séru imunoenzymatickou metodou ELISA (**HIT Ig ELISA test**) titr IgG protilátek vázajících komplex heparin<sup>-</sup> – PF4<sup>+</sup> (anti-heparin<sup>-</sup> – PF4<sup>+</sup> – IgG). Vyšetření je široce dostupné a má > 99% senzitivitu. Jeho 30–70% specifita se zvyšuje při dosažení vyšší optické hustoty > 2,0. Nízkou pozitivitu autoprotilátek lze prokázat také u zcela zdravých lidí. Náhodně byly zjištěny u 5–7% dárců krve, kdy však výsledek ELISA testu měl velmi nízkou absolutní optickou hustotu 0,4 ≤ 1,0 (13).

**Funkční vyšetření zjišťují aktivitu trombocytů.** Jednodušší HIPA test hodnotí agregaci dárcovských trombocytů po přidání plazmy pacienta v přítomnosti heparinu a má 35–85% senzitivitu. Metoda SRA s 95% senzitivitou a specifitou je méně dostupná. Zde je známkou aktivace trombocytů, potvrzující diagnózu HIT, uvolňování serotoninu a mikročastic po přidání plazmy vyšetřovaného pacienta (5). Protože protilátky aktivují trombocyty, pouze pokud jsou navázány na destičkový faktor 4, lze přidáním volného PF4 do zkoumaného vzorku séra nemocného výrazně zvýšit citlivost vyšetření tzv. **PF4 funkčním testem aktivace destiček** (test zvýšení aktivity trombocytů destičko-



vým faktorem 4). Je zajímavé, že přidáním malé dávky heparinu (HIPA, funkční test aktivace destiček heparinem v malé dávce 0,2 U/ml anti-F. Xa) dochází v případě VITT častěji k inhibici než k dalšímu zvyšování aktivity trombocytů (2).

Uvedené testy se používají také pro diagnózu VITT. **U pacientů s trombocytopenií a/nebo trombózou** během 20 dnů po očkování, **kteří nedostávali heparin, je doporučeno vyšetření INR, PTT, D-dimerů, fibrinogenu a imunotestovací skríning (PF4-dependent ELISA HIT test)**. Při pozitivitě ELISA HIT testu je třeba provést **konfirmační funkční testy aktivace destiček** s přidáním pufru, nízkých a vysokých dávek heparinu a PF4. **Při proměnlivé aktivaci trombocytů pufrům a heparinem a silné aktivaci přidáním PF4 do séra, kterou lze inhibovat vysokými dávkami heparinu, je diagnóza VITT potvrzená** (2).

Očkování milionů lidí bude jistě komplikovat přirozené pozadí klasických tromboembolických příhod, provokovaných nebo ne-

provokovaných, ale nesouvisejících s očkováním, jejichž výskyt není zanedbatelný (roční incidence hluboké žilní trombózy v evropské populaci je 0,1 % a ve věku nad 75 let až 1 %, 23). Zde můžeme využít HIT Ig ELISA test a funkční testy aktivace destiček k rychlé a spolehlivé diagnostice VITT a k jeho odlišení od žilní tromboembolické nemoci (Tab. 2).

## Terapie VITT

Intravenózní podání imunoglobulinu (IVIg 1g/kg tělesné hmotnosti po dobu 2 dnů) zvyšuje počet trombocytů, také podobně jako u HIT snižuje krevní srážlivost a inhibuje aktivaci trombocytů IgG protilátkami proti komplexu heparin-PF4 po navázání na jejich FDI receptory (24, 25). Pro léčbu trombózy jsou vhodná stejná antikoagulantia jako u HIT – přímé orální inhibitory F. Xa (apixaban, rivaroxaban), přímé inhibitory trombinu (argatroban, bivalirudin) a nepřímé inhibitory F.Xa (danaparoid, fondaparinux).

**Tab. 1.** Základní pravidla pro diagnostiku a terapii vakcínou indukované trombotické trombocytopenie (VITT) – jedná se o nově popsany syndrom a všechna uvedená doporučení jsou proto založená na extrapolaci a podobnostech s HIT 2. typu a s neheparinovou autoimunitní trombotickou trombocytopenií (Upraveno podle Bussel JB, et al. *Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia)*, Version 1.4; last updated April 29, 2021)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Urgentní lékařské vyšetření pro podezření na VITT je nutné, pokud se během 4–30 dnů po aplikaci vakcíny proti SARS-CoV-2 objeví některé z následujících známek a symptomů:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ výrazné bolesti hlavy</li> <li>■ poruchy vidění</li> <li>■ bolesti břicha</li> <li>■ nauzea a zvracení</li> <li>■ bolesti zad</li> <li>■ dušnost</li> <li>■ bolesti nebo otok dolních končetin</li> <li>■ petechie, zvýšená tvorba modřin nebo krvácivé projevy</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2. Vstupní vyšetření:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ krevní obraz pro průkaz trombocytopenie</li> <li>■ zobrazovací metody pro diagnózu trombózy v lokalizacích podle klinických známek a/nebo symptomů (ultrasonografie, CT nebo MR venografie, plicní CT angiografie nebo ventilačně perfuzní scintigrafie)</li> <li>■ PF4-ELISA HIT test</li> <li>■ D-dimery, fibrinogen v séru, INR, PTT</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 3. <b>Nepodávat heparin</b> , dokud není VITT vyloučena nebo dokud není stanovena jiná diagnóza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 4. Při trombocytopenii <b>nepodávat transfuze trombocytů</b> , pokud nejde o život ohrožující krvácení nebo není nutná urgentní operace                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5. Při čekání na výsledek PF4-ELISA HIT testu, pokud má pacient zobrazovací metodou potvrzenou žilní trombózu nebo trombocytopenii provázenou závažnými klinickými známkami a symptomy trombózy, zahájit léčbu intravenózním imunoglobulinem a neheparinovými antikoagulanty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 6. <b>Negativní výsledek PF4-ELISA HIT testu vyloučí VITT</b> , pacienta s trombózou léčíme jako standardní žilní tromboembolickou nemoc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 7. <b>Trombocytopenie bez trombózy a s negativním PF4-ELISA HIT testem ukazuje na postvakcinační akutní imunitní trombocytopenickou purpuru (ITP)</b> . Ve stejném časovém rámci po očkování jako u VITT (medián 8 dnů) se objevilo téměř 100 případů nově vzniklé akutní ITP, z nichž jeden byl smrtelný. Tyto případy byly zaznamenány po očkování vakcínami AstraZeneca, Johnson&Johnson, Moderna a Pfizer-BioNTech.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 8. Pozitivní výsledek PF4-ELISA HIT testu by měl být potvrzený některým z destičkových funkčních testů (SRA, PF4 funkčním testem aktivace destiček)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9. Typické laboratorní nálezy u pacientů s VITT:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ pozitivní výsledek PF4-ELISA HIT testu u všech pacientů při zvýšené optické hustotě 2,0–3,0</li> <li>■ trombocytopenie v krevním náteru z periferní krve s průměrným počtem krevních destiček v publikovaných zprávách 20 000/mm<sup>3</sup>, v rozmezí od těžké po mírnou trombocytopenii, aktuálně platná definice trombocytopenie u VITT &lt; 150 000/mm<sup>3</sup></li> <li>■ výrazně zvýšené hladiny D-dimerů u většiny pacientů</li> <li>■ u některých pacientů snížená hladina fibrinogenu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 10. <b>U pacientů s trombocytopenií, potvrzenou nebo suspektní trombózou a pozitivním PF4-ELISA HIT testem 4–30 dnů po vakcinaci</b> musí být rychle zahájena léčba, obdobně jako u závažné HIT 2. typu:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ intravenózní imunoglobulin (IVIg 1 g/kg/den po dobu 2 dnů) spolu s antikoagulační léčbou</li> <li>■ neheparinová antikoagulace (argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux, přímá orální antikoagulancia) nebo fondaparinux</li> <li>■ nízká hladina fibrinogenu nebo krvácení jsou častými průvodními jevy VITT a neměly by být absolutní kontraindikací antikoagulace, zvláště pokud je počet krevních destiček &gt; 20 000/mm<sup>3</sup> nebo stoupá po podání IVIG</li> <li>■ v některých případech byly spolu s IVIG podávány také kortikosteroidy, tady ale zatím chybí dostatečný konsensus a údaje o nutnosti této léčby</li> <li>■ v léčbě ani profylaxi VITT nepodávat kyselinu acetylsalicylovou (nebrání tvorbě ani působení IgG na trombocyty a zbytečně zvyšuje riziko krvácení)</li> </ul> |
| 11. I když neexistují žádné přímé důkazy o tom, že hepariny zhoršují VITT, podobnost tohoto syndromu s HIT 2. typu naznačuje, že bychom se u pacientů s pozitivním PF4-ELISA testem měli vyhnout jak UFH, tak LMWH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

UFH – nefrakcionovaný heparin, LMWH – nízkomolekulární heparin, SRA – Serotonin Release Assay

U nás jsou dostupné přímé orální inhibitory F. Xa (Eliquis, Xarelto) a fondaparinux (Arixtra), které však léčbu VITT nemají ve svých terapeutických indikacích uvedenu. Antagonisté vitamínu K jsou u akutní trombocytopenie kontraindikovány. Transfuze trombocytů lze použít pouze v případě stavění rozsáhlého slizničního nebo kožního krvácení (2, 26) (Tab. 1).

## Závěr

V reakci na světovou pandemii virovou infekcí covid-19 byly vyvinuty vysoce účinné vakcíny. Během jejich klinického testování na desítkách tisíc dospělých dobrovolníků nebyly hlášeny žádné závažné vedlejší účinky, kromě vzácných případů anafylaxe. Není

ale překvapením, že po zahájení očkování, kdy ve velmi krátkém čase několika měsíců byly naočkovány desítky milionů lidí a postvakcinační sledování se prodloužilo, začaly přicházet nové zprávy o nežádoucích příhodách (12).

Hlášení vzácných vedlejších nežádoucích účinků při vakcinaci obrovského množství lidí v rekordně krátkém čase by nikoho neměla odrazovat od očkování, protože riziko všech uvedených komplikací je neobyčejně nízké (výskyt VITT 4/mil. očkovaných a úmrtí na VITT 1/mil. očkovaných), bylo zkesleno a tím nadhodnoceno uvedenými okolnostmi (situace by vypadala rozhodně jinak, pokud by bylo naočkováno 30 milionů lidí během 10 let, a ne během 3 měsíců) a zdaleka ho nelze srovnávat s obdobnými riziky spojenými s infekcí covid-19.

## LITERATURA

1. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM et al. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 555–565.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* Published Online First: 9 April 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
3. Schultz NA, Sörvall IH, Michelsen Ae et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* Published Online First: 9 April 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
4. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA et al. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2519–2532.
5. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. 2007; 83: 575–582.
6. Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, Cushman M. Evaluation of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacology* 2000; 20: 974–980.
7. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to complex of a heparin of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994; 83: 3232–3239.
8. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35: 9–16.
9. Hwang SR, Wang Y, Weil EL et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets* 2020; 1–5. doi: 10.1080/09537104.2020.1828574. Online ahead of print.
10. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood* 2014; 123: 3651–3654.
11. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502–506.
12. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization. April 5, 2021 (<https://covid19.who.int/>; opens in new tab).
13. Hursting MJ, Pai PJ, McCracken JE et al. Platelet factor 4/heparin antibodies in blood bank donors. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 774–780.
14. Hughes S. AZ covid vaccine: casual link to severe thrombosis established. *Medscape*, April 12, 2021.
15. Kaunitz AM. Addressing women's concerns about the J&J vaccine, *Medscape*, April 16, 2021.
16. Furie KL. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke* 2021, published online April 29.
17. Taquet M et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537 913 covid-19 cases. *BMJ* Yale 2021, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.27.21256153v1> doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.21256153>.
18. Cines DB, Bussell JB. SARS-Cov-2 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021; 384: 2254–2256.
19. Cooke MS et al. Immunogenicity of DNA damaged by reactive oxygen species – implications for anti-DNA antibodies in lupus. *Free Radic Biol Med* 2019; 22: 151–159.
20. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun.* 2021; 121: 102662. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102662. Epub 2021 May 19.
21. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Throm Res* 2006; 118: 165–176.
22. Eke S. Heparin-induced thrombocytopenia workup. *Medscape*, updated: Dec 12, 2019.
23. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1611–1617.
24. Irani M, Siegel E, Jella A et al. Use of intravenous immunoglobulin G to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia. *Transfusion* 2019; 59: 931–934.
25. Mohanty E, Nazir S, Sheppard J-AI et al. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 841–844.
26. Dulíček P, Ivanová E, Košťál M et al. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: single center experience. *Int Angiol* 2020; 39: 76–81.