

SUOSITUS: ASTRAZENECAN (AZ) ROKOTUKSEN JÄLKEISET TROMBOOSIT, DIAGNOSTIIKKA JA HOITO

Hoito-ohje | Laatijat: Riitta Lassila, Seppo Meri, Nina Forss, Marjukka Myllärniemi, Mikko Haapio, Timo Suonsyrjä, Ilkka Tierala, Mirka Sivula, Lotta Joutsu-Korhonen, Asko Järvinen, Eeva Ruotsalainen | Hyväksyjä: Riitta Lassila | 24.3.2021

Taustaa

AZ-adenovirusrokote on aiheuttanut yllättäviä yksittäisiä, mutta vakavia tromboottisia komplikaatioita siirryttäessä alle 60-vuotiaiden rokottamiseen. Tukokset voivat yleistyä mikrotrombooseiksi, mutta yhdistävä ilmenemismuoto on näissä tapauksissa ollut **sinuslaskimotromboosi ja trombosytopenia**. Muitakin laskimo- tai valtimotukoksia (kuten keuhkoembolia ja sydäninfarkti) on tällöin havaittu. Mekanismissä on osoittautunut autoimmuuni (vasta-ainepositiivinen) hepariinin indusoima trombosytopenia (aHIT), ns. spontaani HIT, joka syntyy ilman hepariinihoitoa (1). Sinuslaskimotromboosien tapausmäärät ovat olleet pieniä (1-10/miljoona rokotettua) ja useimmiten alle 55-vuotiailla naisilla.

Oirekuva

Sinustromboosin oireina ovat poikkeava, pitkäkestoinen ja paheneva päänsärky. Päänsärky voi johtua rokotteesta 1-3 vrk:n ajan, mutta jatkuessaan pidempään tai alkaessaan uudelleen (yl. 5-14 vrk kuluttua) oire voi viitata sinustromboosiin. Voi esiintyä kuumetta, huonovointisuutta, näköhäiriöitä, toispuoleista raajojen tai kasvojen lihasteikkoutta. Kouristaminen on vakavan tilan merkki. Lisäksi iholle saattaa ilmestyä petekioita tai pieniä mustelmia. Myös muut laskimo- tai valtimotukosten oireet tai elinvauriot ovat mahdollisia.

Diagnostiikka

1. Perusterveydenhuollossa lab.kokeina:

- **PVKT:** löydös trombosytopenia, tromb $< 100 \times 10^9/l$, tyypillisesti $< 50 \times 10^9/l$, mahdollisesti lievä anemia. **aHIT:n poissulkuna** voidaan pitää normaalia trombosyyttilukua ja **FiDD** < 1.0 mg/l, ja oireen väistymistä seurannassa.

2. Erikoissairaanhoidossa:

Lab-kokeina:

- **PVKT:** löydös trombosytopenia, tromb $< 100 \times 10^9/l$, tyypillisesti $< 50 \times 10^9/l$, mahdollisesti lievä anemia. **aHIT:n poissulkuna** voidaan pitää normaalia trombosyyttilukua ja **FiDD** < 1.0 mg/l, ja oireen väistymistä seurannassa.
- **Hyytymistekijät (8665 Hyyttek):** TT ja APTT ja trombiiniaika yleensä normaalit, vaikka **fibrinogeeni alentunut < 2 g/l ja FiDD erittäin korkea > 5 mg/l**, FVIII nousu (>190 %), AT3 yleensä normaali. **Positiiviset B-HeparAb** (pikatesti, 4865) ja **B-HeparTP** (varmistus ELISA, 4399).
- CRP, LD, maksan ja munuaisten toimintakokeet, lipidit, sokeritasapaino, P-Trombot (4025), EKG, TnI, proBNP. Jos hepariini-vasta-aineet ovat negatiiviset, jatkotutkimuksina ADAM13 (20695), Ferrit, ja C3, C4.

Kuvantaminen:

- Konsultoi neurologia. Sinustromboosin ensisijainen kuvantamismenetelmä on MRI. TT-angiografiaa (venasarjat) voidaan käyttää diagnostiikassa, jos MRI on vaikeasti saatavissa.
- Muut kuvantamiset tromboosin oirekuvan mukaan. Oireeton alaraajatukos voi tilaan liittyä ja kannattaa sulkea pois UÄ-kuvauksella.

Erotusdiagnostiikka

- **HIT:** 5-10 (-30) vrk ennen oireita käytössä hepariini, LMWH:lla insidenssi pieni. 4T score: www.huslab.fi/laskurit/HIT.
- **APS/cAPS:** fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (P-PLab, 3607).
- **TTP:** tromboottinen trombosytopeninen purpura (20695 ADAM13 voimakkaasti alentunut, haptoglobiini, LD, retikulosyytit, perif. veren sivelyvalmiste Morfo).
- **Hematofagosytaarinen syndrooma** (ferritiini > 10 000 ug/l ja fibrinogeeni < 1.5 g/l), **aHUS** (C3,C4, munuaisten toimintakokeet ja metabolia).
- **Vaskuliitit** (ANAAb, S-ANCA).
- **DIC** (Hyyttek, **TT%** $< 30-60$, FiDD koholla $> 2-5$ mg/l, AT3 alentunut $< 50\%$, fibrinogeeni alkuun korkea, siten laskee < 1 g/l. DIC score:www.huslab.fi/laskurit/DIK).
- **ITP**, kun muut trombosytopenian syyt on suljettu pois.

Spesifi hoito

- **Hyytymiskonsultaatio** (p. 09 471 73841) AINA, jotta tapaukset saadaan keskitetyksi selville. Konsultoi neurologia (p. 050-4270121) jatkohoitopaikasta.
- **Suuriannoksinen immunoglobuliinihoito (ivig) 1 g/kg 2 perättäisenä päivänä**, jos eGFR normaali. Jos eGFR on alentunut vaihtoehto ivig 0.4 g/kg 5 perättäisenä päivänä. Hyperviskositeettia ei ole, jos fibrinogeeni on alentunut.
 - Ennen ivig-hoitoa ja toisen ivig-hoitoannoksen jälkeen THL:n potilasturvallisuutta arvioivaan tutkimukseen otetaan (ei tarvita erillistä tutkimuslupaa tai suostumusta) verinäytteet:
 - HUSLABin lähetepyyntö Weblab: P-HOK ja 99999 Blankko
 - Vastaukset lähetepyyntöön kysymyksiin:
 - ✓ Mikä tutkimus halutaan: Komplementtitutkimukset
 - ✓ Mihin näyte lähetetään: Näytelähetys sovitaan virka-aikana prof. Seppo Meren laboratorion kanssa, puh. Seppo Meri 029-412 6756. Näyte säilytetään -20 C.
 - ✓ Näytemäärä ja laatu: EDTA 5/3 ml otetaan 2 putkea ja lisäksi seerumiputki
 - ✓ Näytteen käsittelyohjeet: Kylmänäytteenotto, säilytys ja kuljetus + 4 C. Plasma erotellaan ja pakastetaan -20 C. Jäännösveri ja seerumi myös pakastetaan.
 - ✓ Lähettävän lääkärin puh: xxxxxxxx
 - ✓ Clinical history: AZ-komplementtiselvitys
- Tukoksen hoitoon **EI** käytetä hepariinia. Jos LMWH on ollut käytössä, se keskeytetään. Antikoagulaatiohoidon seurannassa käytetään lääkespesifejä määrityksiä ja PVKT:n, Hyyttek:n (8665) kehitystä seurataan alkuun päivittäin. Trombosyyttisierroja vältetään, ellei ole vakavaa verenvuotoa.
- **Antikoagulaatiohoidon vaihtoehtoja:**
 - **Danaparoidi** (Orgaran) joko IV tai SC – vasteseuranta antiFXa (3828)
 Bolus <60 kg: 1500 IU, 60–75 kg: 2250 IU, 75–90 kg: 3000 IU, >90 kg: 3750 IU. Alkuun tehostettu infuusio: 400 IU/h × 4 h → 300 IU/h × 4 h Ylläpitoinfuusio: norm munuaisfunktio → 200 IU/h, (alentunut eGFR → 150 IU/h).
 IV infuusion jälkeen voidaan siirtyä SC annokseen esim. 1250 IU x 2-3
 AntiFXa tavoite 0.3-0.5 /ml IV infuusiassa ja SC jäännöspitoisuutena.
 - **Argatrobaani** (Novastan) IV, ei bolusta, infuusio → 2 µg/kg/min jos maksan vajaatoimintaa (bilirubiini koholla) → 0.5–1.2 µg/kg/min. Tavoite APTT 1.5-3-kertaistuminen, trombiiniaikaan perustuvaa määritystä voi käyttää
 - **Bivalirudiini** (Angiox) 0.15 mg/kg/h (elinvaurioissa säätö) (APTT 1.5-2.5 X)
 - **Fondaparinuksi** (Arixtra) (ei jos eGFR on < 30 ml/min) SC: annos painon mukaan 5 mg 1x1 (<50 kg), 7.5 mg 1x1 (50-100 kg) tai 10 mg 1x1 (>100 kg). Mieluummin vasta kun trombosyyttitaso on vaikuttanut normaalialueelle.

AK-hoito aloitetaan alkuun pienin annoksin, verenvuoto (sinustromboosissa tyypillistä) ja sen riskit huomioiden, hyytymisstatusta seuraten ja mahdollisuuksien mukaan korjaten. ASA:n liittäminen hoitoon harkittava.

Jos TT% on alhainen tai laskee, K-vitamiinia IV (1-2 mg) kannattaa antaa. Se turvaa luonnollisten antikoagulanttien, proteiini C:n ja S:n synteesiä.

Tilanteen vakiintuessa ja trombosyyttien normalisoiduttua peroraalinen AK-hoito suunnitellaan yksilöllisesti. Dabigatranista on sinustromboosin hoidossa näyttöä. Suoria antikoagulantteja (DOAC) voi suositella, jollei ole vasta-aiheita. K-vitamiinin eston vuoksi varfariinin haittana ovat matalat proteiini C- ja S-tasot.

Tavanomaisten kliinisten diagnoosien oheen kirjataan kaikki alla olevat ICD-10 -koodit

- **D69.5** Lääkkeen aiheuttama trombosytopenia ja **JO7BX03** COVID-19 rokotteet ja **Y590** Virusrokotteiden haittavaikutukset.
- **D69.6** Epäspesifi trombosytopenia, jos syy-yhteys ei ole ilmeinen.

Kirjallisuutta

- ASH Clinical Practise Guidelines, Venous Thromboembolism, VTE
- Greinacher A et al. J Thromb Haemost; 2017;15:2099
- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13813>