

## AstraZenegan (AZ) rokotuksen jälkeiset tromboosit ja trombopenia, Diagnostiikka ja hoito

---

### Taustaa

Kansainväliset, että kansalliset isota aineistot ovat osittaneet, että tavanomaisia laskimotukoksia tai keukoembolioita ei esiinny koronavirusrokotteita saaneilla henkilöillä enempää kuin verrokkiväestöllä, eikä niistä enää ole syytä tehdä FIMEA:n haittavaikutusilmoitusta, ellei tilanteeseen liity trombosytopeniaa tai muuten tavanomaisesta poikkeavaa oirekuva. Jos asiassa on epäselvyyttä, konsultoi infektio lääkäriä 95-7932.

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

### Sinustromboosin oirekuva

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

### Diagnostiikka

Perusterveydenhuollossa **laboratoriokokeina:**

- **PVK+T:** löydös trombositopenia, tromb  $< 100 \times 10^9 /l$ , tyypillisesti  $< 50 \times 10^9 /l$ , mahdollisesti lievä anemia. **aHIT:n poissulkuna** voidaan pitää normaalia trombositotilukua ja **FIDD**  $< 1.0 \text{ mg/l}$ , ja oireen väistymistä seurannassa

Erikoissairaanhoidossa **laboratoriokokeina:**

- **PVK+T:** löydös trombositopenia, tromb  $< 100 \times 10^9 /l$ , tyypillisesti  $< 50 \times 10^9 /l$ , mahdollisesti lievä anemia. **aHIT:n poissulkuna** voidaan pitää normaalia trombositotilukua ja **FIDD**  $< 1.0 \text{ mg/l}$ , ja oireen väistymistä seurannassa.

- **Hyytymistekijät:** P-TT ja P-APTT ja trombiiniaika yleensä normaalit, vaikka **fibrinogeeni alentunut < 2 g/l ja FIDD erittäin korkea > 5 mg/l**, FVIII nousu (>190 %), AT<sub>3</sub> yleensä normaali. **Positiiviset B-HeparAb ja B-HeparTP** (varmistus ELISA, 4399).
- CRP, LD, maksan ja munuaisten toimintakokeet, lipidit, sokeritasapaino, P-Trombot (4025), EKG, TnI, proBNP. Jos hepariinivasta-aineet ovat negatiiviset, jatkotutkimuksina ADAM<sub>13</sub> (20695), Ferrit, ja C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>.

### 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.

### Erotusdiagnoosiikka

- **HIT:** 5-10 (-30) vrk ennen oireita käytössä hepariini, LMWH:lla insidenssi pieni. 4T score: <https://www.huslab.fi/laskurit/HIT/>.
- **APS/cAPS:** fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (P-PLAb, 3607).
- **TTP:** tromboottinen trombositopeninen purpura (20695 ADAM<sub>13</sub> voimakkaasti alentunut, haptoglobiini, LD, retikulosyytit, perif. veren sivelyvalmiste Morfo).
- **Hematofagosytaarinen syndrooma** (ferritiini >10 000 ug/l ja fibrinogeeni < 1.5 g/l), **aHUS** (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, munuaisten toimintakokeet ja metabolia).
- **Vaskuliitit** (ANAAb, S-ANCA).
- **DIC** (Hyyttek, **TT% < 30-60**, FIDD koholla >2-5 mg/l, AT<sub>3</sub> alentunut < 50%, fibrinogeeni alkuun korkea, sitten laskee < 1 g/l, DIC score: <https://www.huslab.fi/laskurit/DIK/>
- **ITP**, kun muut trombositopenian syyt on suljettu pois.

### Spesifi hoito

- **Konsultoi neurologia jatkohoitopaikasta.**
- **Konsultoi epäilystä aina infektiolääkärinä, jolla on yhteydet FIMEA:aan ja THL:ään. Tapauksista tehdään myös aina HUS:n hyytymiskonsultaatio**, jotta tapaukset saadaan keskitetysti selville.
- **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:
    - Pyyntö koneelle: Erikoisnäyte (9465), pyydetään HUSLAB:n lähetepyyntö WEBlab: P-HOK ja 99999 Blankko
    - Mukaan paperilähete, johon kirjataan vastukset seuraaviin 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:
- Clinical history: AZ-komplementtiselvitys
- Tukoksen hoitoon **EI** käytetä hepariinia. Jos LMWH on ollut käytössä, se keskeytetään. Antikoagulaatiohoidon seurannassa käytetään lääkespesifejä määrityksiä ja PVKT:n, **4569 B-Trombot** kehitystä seurataan alkuun päivittäin. Trombosyyttisiirtoja 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 x 4 h → 300 IU/h x 4 h. Ylläpitoinfuusio: norm munuaisfunktio → 200 IU/h, (alentunut eGFR → 150 IU/h). Infuusion jälkeen voidaan siirtyä SC annokseen esim. 1250 IU x 2 – 3. AntiFXa tavoite 0.3-0.5 / ml IV infuusiossa 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 vakiintunut 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 **JO7BXo3** 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
- <sup>1</sup>Greinacher A et al. J Thromb Haemost; 2017:15:2099
- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13813>