

بسمه تعالی

دستورالعمل کمیته علمی کشوری کووید

مدیریت ترومبوز / ترومبوسایتوپنی

ناشی از واکسن کووید-۱۹

(COVID-19)

مقدمه:

واکسیناسیون علیه SARS-CoV-2 مهمترین روش مقابله با Covid 19 است.

در پی واکسیناسیون وسیع کووید ۱۹ عارضه نادر تشکیل لخته در محل‌های نامتعارف با مکانیسم مشابه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT<sup>۱</sup>) گزارش شده است. مکانیسم احتمالی به صورت باند شدن DNA رها شده آدنووایروس با PF4 و ایجاد یک کمپلکس است که باعث ایجاد آنتیبادی علیه آن و فعال شدن آبشار انعقادی شده و منجر به عارضه VIPIT یا VITT میشود.

با توجه به نادر بودن این عارضه و این که مزایای واکسیناسیون بسیار بیشتر از خطر ابتلا به کرونا و ترومبوز در زمینه آن میباشد، همچنان توصیه اکید بر واکسیناسیون کووید ۱۹ جهت کنترل بیماری در سطح جامعه میگردد.

**نکته مهم:** به دلیل ماهیت ایمنولوژیکی ترومبوز در این پدیده، بیماران با سابقه مثبت ترومبوز یا بیماران مبتلا به ترومبوفیلی شناخته شده دارای شانس بالاتری برای خطر ابتلا به این عارضه نیستند.

### تشخیص ترومبوز / ترومبوسیتوپنی ناشی از واکسن

در صورت بروز هر یک از علائم بالینی ترومبوز شریانی و وریدی که مشتمل - و نه منحصر- به علائم زیر می باشد مشروط بر اینکه در فاصله ۴ تا ۲۸ روز بعد از تزریق واکسن رخ دهند، باید به بروز VITT شک کرد:

- سردرد شدید و مداوم، علائم نورولوژیک فوکال، تشنج، تاری دید یا دوبینی (نشانه ترومبوز سینوس وریدی مغزی یا سکته مغزی)

- تنگی نفس یا درد قفسه سینه (نشانه آمبولی ریه یا سندروم حاد کرونری)

- درد شکم (مشخصه ترومبوز ورید پورت)

- تورم یا قرمزی اندام (نشانه ترومبوز وریدی اندام)

---

<sup>1</sup> Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

- کم‌رنگی یا سردی اندام (نشانه ایسکمی حاد اندام)

### گام اول تشخیصی:

۱. تایید ترومبوز با معاینه و همچنین تصویربرداریهای لازم جهت تشخیص بروز ترومبوز با توجه به علایم ایجاد شده (از جمله تصویربرداری مناسب برای رد  $(CVST)^2$ )، باید درخواست شود.

۲. تست CBC و شمارش پلاکت

در صورت تایید ترومبوز و/یا در صورت پلاکت کمتر از  $150 \times 10^9/L$  تستهای زیر درخواست شود:

### گام دوم تشخیصی:

- *D-Dimer*
- *Fibrinogen*
- *PT, aPTT*
- *Peripheral Blood Smear*

اگر نمونه اسمیر و سایر تست‌ها نرمال باشد، گام سوم پیشنهاد می‌شود.

گام سوم تشخیصی ( رویکرد پیشنهادی برای تشخیص VITT در صورت امکان انجام تست HIT)

اولین آزمایش در الگوریتم تشخیصی یک آزمایش غربالگری برای HIT است که مبتنی بر تشخیص آنتی بادی علیه کمپلکس فاکتور پلاکت ۴ (PF 4) هپارین است.

در صورت مثبت بودن آزمایش غربالگری برای آنتی بادی های PF4/هپارین، باید از روش فعالسازی پلاکت (HIPA) یا آزاد سازی سروتونین (SRA) ناشی از هپارین به عنوان یک آزمایش تأیید عملکردی استفاده شود.

نتیجه آزمایش مثبت در صورت عدم قرار گرفتن قبلی در معرض هپارین، تشخیص HIT خود ایمنی را تایید می کند.

---

<sup>2</sup> Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST)

الگوریتم تشخیصی VITT در تصویر شماره ۱ آورده شده است.

### مدیریت درمان ترومبوز/ترومبوسیتوپنی ناشی از واکسن (VITT)

سندرم VITT طیفی از تابلوهای بالینی و آزمایشگاهی متفاوت بروز میکند که برخوردهای تشخیصی درمانی مختلفی را در نظر باید داشت:

#### ۱) در موارد ترومبوسیتوپنی ایزوله بدون تغییرات فیبرینوژن و D-Dimer

بعد از تزریق واکسن در بازه زمانی ذکر شده، بدون علائم بالینی و نشانه های تصویر برداری ترومبوز اقدامات زیر توصیه میشود:

➤ پیگیری با انجام تستهای CBC، D-Dimer و فیبرینوژن پس از ۴۸ ساعت

➤ پرهیز از تزریق پلاکت

➤ پرهیز از مصرف آنتی‌کوآگولانتهای هیپارینی

➤ درمان استاندارد بر اساس احتمال واکنش ایمونولوژیک منجر به ITP متعاقب واکسن

۲) در موارد ترومبوسیتوپنی همراه با افت فیبرینوژن یا افزایش D-Dimer بدون علائم بالینی و نشانه های تصویر برداری ترومبوز اقدامات زیر توصیه می‌شود:

➤ پیگیری با تستهای CBC، D-Dimer و فیبرینوژن هر ۴۸ ساعت

➤ پرهیز از تزریق پلاکت

➤ پرهیز از مصرف آنتی‌کوآگولانتهای هیپارینی

➤ ترومبوپروفیلاکسی با دوز پروفیلاکسی با آنتی‌کوآگولانتهای مهارکننده مستقیم Xa (ریواروکسابان

۱۰ میلی گرم روزانه یا آپیکسابان ۲٫۵ میلی گرم دو بار در روز) پیشنهاد می‌شود<sup>۲۰</sup>

➤ آنتی‌کوآگولاسیون با دوز درمانی در موارد افزایش یابنده D-Dimer در حد ۴ برابر طبیعی با

آنتی‌کوآگولانتهای مهارکننده مستقیم Xa (ریواروکسابان، آپیکسابان) توصیه می‌شود.

➤ درمان پروفیلاکسی با IVIG توصیه نمی‌شود. تنها در صورت پیشرفت سندروم به ایجاد ترومبوز بالینی یا افزایش D-Dimer بیش از ۴ برابر طبیعی باید از IVIG استفاده شود.  
درمان آنتی کواگولانت در این موارد تا زمان طبیعی شدن تستها توصیه می‌شود.

۳) در موارد ترومبوسیتوپنی همراه با افزایش D-Dimer چهار برابر طبیعی و/یا ترومبوز و/یا قطعی شدن تشخیص با تستهای Anti-PF4، اقدامات زیر توصیه می‌شود:

- پرهیز از مصرف هیپارین، انوکسپارین و وارفارین
- پرهیز از تزریق پلاکت
- پرهیز از تجویز آگونیست های گیرنده های ترومبوپویتین
- دگزامتازون ۴۰ میلی‌گرم وریدی روزانه برای ۴ روز متوالی
- تزریق IVIG با دوز ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه برای دو روز متوالی
- در صورت پلاکت کمتر از  $20 \times 10^9/L$  باید از تجویز آنتی کواگولانت پرهیز شود و تنها در صورت وجود علائم خونریزی خطرناک و بعد از عدم پاسخ به استروئید و IVIG پلاکت تزریق شود.
- در صورت پلاکت بیشتر از  $20 \times 10^9/L$  درمان آنتی کواگولانت با داروهای مهارکننده مستقیم Xa (ریواروکسابان یا آپیکسابان) توصیه می‌شود.
- در صورت نیاز به جراحی مغز و اعصاب در زمانی که شمارش پلاکت کمتر از  $100 \times 10^9/L$  است، بعد از تزریق IVIG، تزریق پلاکت بلامانع خواهد بود.
- در صورت عدم پاسخ درمانی مناسب به استروئید و IVIG و باقی ماندن پلاکتها در حد کمتر از  $30 \times 10^9/L$ ، پلاسمافرزیس یا تعویض پلاسما پیشنهاد می‌شود.
- در صورت بالا بودن PT و PTT (یک و نیم برابر نرمال) یا فیبرینوژن کمتر از 150 mg/dL تزریق FFP با دوز 10-15 mL/kg توصیه می‌شود و در صورت ادامه خونریزی و پایین ماندن فیبرینوژن علی‌رغم تزریق FFP، تزریق کنسنتره فیبرینوژن توصیه می‌گردد.

در صورت وجود شواهد ترومبوز، درمان آنتی‌کواگولانت باید به مدت ۳ تا ۶ ماه ادامه یابد. تنها در صورت وقوع ترومبوز شریانی و پس از بهبود شاخص های D دایمر و فیبرینوژن و پلاکت سویچ کردن درمان به یک داروی ضد پلاکتی موثر تا مدت ۳ ماه بعد مجاز است ولی باید شمارش مکرر پلاکتی برای تشخیص زودرس عود صورت گیرد.

#### نکات مهم:

توجه: برای تشخیص HIT/VITT بایستی قبل از تجویز IVIG، بررسی های آزمایشگاهی HIT برای تشخیص صورت گیرد (نمونه گیری از بیمار) زیرا استفاده از ایمونوگلوبولین های با دوز بالا ممکن است منجر به نتایج منفی کاذب شوند.

توجه: استفاده از داروهای ضد پلاکت براساس تجربه فعلی توصیه نمی شود.

توجه: در صورت افزایش D-Dimer به میزان ۴ برابر طبیعی، ایجاد ترومبوز یا قطعی شدن VITT با تستهای Anti-PF4 تزریق دوز دوم واکسن (در صورت عدم تزریق)، ممنوع است.

#### تهیه کنندگان:

زیرگروه بالینی کمیته علمی کشوری کووید ۱۹

نمایندگان انجمن محترم ترومبوز دکتر عشقی؛ دکتر سروش راد، دکتر سعید محمدی؛ دکتر امید صیدی زاده

رییس محترم انجمن هماتولوژی و انکولوژی دکتر اسلامی

مرکز محترم قلب شهید رجایی دکتر نوحی و دکتر محبی

رییس محترم دفتر آموزش بهداشت دکتر رضایی

## وجود علائم درگیری ارگان ها با ترومبوز

عروق مغزی: سردرد، تاری دید، دوبینی، تشنج و علائم یلژی و یا یلژی  
عروق قفسه صدری: درد قفسه سینه و تنگی نفس  
عروق شکم: درد شکم  
عروق لنام: درد، تورم و قرمزی، کمرنگی و سردی لنام و سلقه واکسیتلیون در ۴ تا ۲۸ روز قبل

• تصویر برداری از ارگان های مربوطه جهت تأیید ترومبوز  
• CBC (Platelet Count)

thrombocytopenia

thrombosis

PT – PTT – Fibrinogen – D-Dimer – CRP

Platelet ↓  
DD ↑  
Fib ↓

Thrombocytopenia  
DD > X4  
Low Fibrinogen

همه موارد بجز IVIG  
تکرار تست DD  
Fib q 48h

۱ - عدم تزریق بلاکت، هپارین، LMWH.

Warfarin

۲ شروع Apixaban, Rivaroxaban: Anti XA

۳ دگزا متازون

۴ IVIG در صورت امکان تأیید با HIPA, PFA

الگوریتم تشخیصی در بیماران مبتلا به ترومبوز به همراه ترومبوسیتوپنی به دنبال واکسیناسیون covid-19

1. Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT), Thrombosis Canada 2021.
2. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hämostaseologie*. 2021 Apr 1.
3. Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISET)
4. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia, British Society for Haematology, 10 April 2021.
5. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) following AstraZeneca COVID-19 Vaccinations 12 April 2021 (UN)
6. Aid clinicians in recognition, diagnosis and management of suspected vaccine associated thrombosis (VIPIT) (Australia April 2021)
7. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 9.
8. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *NEJM*. 2021 Apr 9.
9. ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine- Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021)
10. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SCC Subcommittee on Platelet Immunology. Ishac Nazy et al. DOI:10.1111/JTH.15341