

Dato 22-04-2021
Sagsnr. 05-0600-794

Anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling af patienter med mistænkt Vaccine-induceret Immun Trombose og Trombocytopeni (VITT) efter COVID-19 vaccine



Nøglepunkter

- VITT er en sjældent forekommende bivirkning til COVID-19 vaccine, men associeret til høj morbiditet og mortalitet
- Tidlig diagnose og behandling er afgørende, se figur 1.
- Der er endnu ikke identificeret nogle risikofaktorer, der kan prædiktere dannelse af anti-PF-4 antistoffer
- Forudgående kendt risiko for trombose eller trombofili er ikke identificeret som risikofaktor for VITT
- Ved behandling af mulig eller bekræftet VITT bør tæt kontakt til de regionale koagulations-/blødningsrådgivninger sikres

Følgende anbefalinger består af beskrivende tekst om VITT, et flowchart til beslutningsstøtte for diagnostik og tidlig behandling af patienter med mulig VITT (figur 1), samt tabel med supplerende blodprøver til diagnostik og differentialdiagnostik ved mulig VITT (tabel 1).



Baggrund for syndromet omtalt som Vaccine-Induceret Immun Trombose og Trombocytopeni (VITT)

Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, har bekræftet en sammenhæng mellem trombose, trombocytopeni og et meget sjældent bivirkningssyndrom omtalt som VITT efter første dosis af COVID-19-vaccine, fundet relateret til Vaxzevria® (COVID-19 vaccinen fra AstraZeneca), og til COVID-19 Vaccine Janssen® (COVID-19 vaccinen fra Johnson & Johnson). Det kan dog heller ikke udelukkes, at VITT også kan forekomme efter andre COVID-19 vacciner.

Det kliniske billede er karakteriseret ved intens, vedvarende hovedpine og/eller intense, abdominale smerter hos nogen, samt progressive eller atypiske trombose(r) med en særlig høj forekomst af cerebral venøs sinustrombose (CVST). Biokemisk ses altid trombocytopeni (< 150 mia/L) og betydelig forhøjet fibrin D-dimer, samt ofte et reduceret fibrinogen niveau. Blødning kan ses i huden og andre steder, og i enkelte tilfælde er der set letale intrakranielle blødninger.

VITT-syndromet er meget sjældent. En estimeret forekomst i Danmark er ca. 1/40.000 vaccinationer. Det er set udviklet fra dag 3 efter vaccination, typisk dog i uge 2 efter vaccination, og hos enkelte er det set op til 30 dage efter. Mekanismen er relateret til autoimmun udvikling af antistoffer mod "platelet factor-4 (PF-4)" på trombocytterne som inducerer trombocytopeni, koagulationsaktivering, trombedannelse samt risiko for blødning.

Der er endnu ikke identificeret andre risikofaktorer for udvikling af VITT end vaccination med visse COVID-19 vacciner. Således tyder intet på, at nogle patientgrupper har en særlig øget risiko. VITT er set fra første vaccinationsstik, hos begge køn og i alle aldersgrupper.

Tidlig erkendelse, diagnostik og behandling er afgørende for behandlingssucces, se figur 1. I forløbet er det vigtigt løbende at overveje andre årsager til patientens symptomer og mulige differentialdiagnoser.

Patienter under mistanke for VITT kan opdeles i:

- **Mulig VITT:**
 - Klassiske symptomer i perioden 3-30 dage efter vaccination med intens, vedvarende hovedpine og/eller intense, abdominale smerter, samt særligt høj risiko for eller bekræftet trombose, med en høj overvægt af CVST og portalvenetrombose. Trombositilstanden er progressiv, og kan udvikle sig. Lungeemboli og arteriel iskæmi ses også. Blødning kan være betydelig.
 - Trombocytopeni, forhøjet fibrin D-dimer og ofte lav fibrinogen. Uspecifik påvirket INR, APTT og antitrombin ses også. Forbrugskoagulopati kan afsløres ved TEG/ROTEM-analyse.
 - Uafklaret anti-PF-4 antistof status
- **Bekræftet VITT:**
 - Mulig VITT som bekræftes med fund af antistoffer mod PF-4
- **VITT afkræftes i tilfælde med**
 - Normalt trombocytaltal og forhøjet fibrin D-dimer med eller uden bekræftet trombose
 - Ingen antistoffer mod PF-4 vurderet ved konfirmatorisk analyse (fx ELISA)

Videre diagnostik og behandling foretages efter almindelig standard.

Behandling af mulig eller bekræftet VITT

Behandling opstartes akut ud fra et princip om at iværksætte behandling i ventetiden på endelig afklaring af anti-PF-4 antistof analyse:

1. **Rådgivning** søges akut hos lokal koagulations-/blødningsvagt i den initiale fase og løbende efter akut behov.
2. **Immunglobulin (IVIG)** 0,5 g/kg x 1 i 2 dage med opstart hurtigst muligt, da dette er den behandling, der med størst sandsynlighed vil modvirke den progressive trombosestilstand. Yderligere IVIG kan overvejes efter individuel vurdering.
3. **Fondaparinux (Arixtra®)** 2,5 mg sc som tromboseprofylakse hvis trombocytal er > 30 mia/L og fibrinogen > 3 µmol/L ellers gives fibrinogenkoncentrat. Ved bekræftet trombose gives Fondaparinux (Arixtra®) 7,5 mg sc som antikoagulation (AK) hvis trombocytal > 50 mia/L og fibrinogen > 4 µmol/L ellers gives fibrinogenkoncentrat.
4. **Trombocytttransfusion undlades**, som minimum indtil efter opstart af IVIG, ud fra behandlingsmål med trombocytal > 30 mia/L (> 50 mia/L ved AK og > 100 mia/L ved CNS-blødning), ellers gives trombocytter.
5. **Fibrinogen** korrigeres til > 3 µmol/L med fibrinogenkoncentrat. Hvis AK opstartes sikres fibrinogen > 4 µmol/L, evt. via fibrinogenkoncentrat med det formål at begrænse blødningsrisiko.
6. **Heparin og lavmolekylært heparin behandling undlades** da det er uvist om heparin forværrer tilstanden.
7. **NOAK** I rolig fase kan skiftes til NOAK antikoagulation i minimum 6 mdr. Behandlingsvarighed afgøres individuelt.
8. **Glukokortikoider** overvejes (fx dexamethason 40 mg dagligt i 4 dage), hvis trombocytal er < 50 mia/L
9. **Plasmaudskiftning** kan også overvejes ved kritisk forværring.
10. **Trombocytffunktionshæmmende** lægemidler anbefales ikke.
11. **Indberet** som bivirkning til Lægemiddelstyrelsen.

Til almen praksis og vagtlæger

- Vurdering af tilstanden som mulig bivirkning til COVID-19 vaccine kan gøres i almen praksis og hos vagtlæge i henhold til figur 1
- Se efter kliniske tegn på arteriel eller venøs trombose, atypisk eller klassisk. Se efter større eller mindre blødninger i slimhinder og huden (fx ekkymoser eller petekkier).

Ved mistanke om VITT henvises til akut vurdering på sygehus.

Til akutmodtagelser og sygehuslæger

Følgende anbefalinger gælder patienter, der henvises til sygehuse med mistanke om mulig VITT efter COVID-19 vaccine inden for 30 dage efter vaccination.

Følg anbefalinger i figur 1

- Biokemi: Akutte blodprøver udtages tidligst muligt med analyse af trombocytal, fibrin D-dimer og fibrinogen
- Klinisk undersøgelse foretages med særligt fokus på blødning: (fx hud/slimhinder, intrakranielt mv.) og tegn på trombose (fx arteriel eller venøs, atypisk (sinus- eller portaltrombose). Ved positiv biokemi (trombocytopeni < 150 mia/L og fibrin D-dimer > 1 mg/L (FEU)) er der lav tærskel for skanning fx CT/MR venogram af cerebrum og/eller CT thorax/abdomen med kontrast
- Hvis VITT vurderes som muligt eller bekræftet: Behandling opstartes uden forsinkelse
- Tæt kontakt til regional koagulations-/blødningsrådgivning anbefales initialt og løbende
- Supplerende blodprøver for diagnostik og differentialdiagnostik varetages i henhold til tabel 1

Ved behov for yderligere hjælp til tolkning af koagulationsanalyser, stillingtagen til videre medicinsk behandling eller vurdering af komplekse trombotiske problemstillinger kan der tages kontakt til de regionale koagulations-/blødningsrådgivninger.

Region Hovedstaden	3545 4200 ("Blødningsvagten")
Region Sjælland	5171 4066 ("Blødningsvagten")
Region Syddanmark	via omstillingen OUH på 6541 1885, bed om "Hæmostasevagten"
Region Midtjylland	3092 2433 ("Koagulationsvagten")
Region Nordjylland	9766 5550 ("Blødningsvagten")

Hvis der mistænkes ovenstående bivirkninger til COVID-19 Vaccine AstraZeneca, skal det indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

Læger i almen praksis kan indberette via Bivirkningswebservicen fra lægepraksissystemer.

Øvrige kan indberette via Lægemiddelstyrelsens COVID-19 e-blanketter.

<https://blanket.laegemiddelstyrelsen.dk/forms/covidhcpform/reactions/>

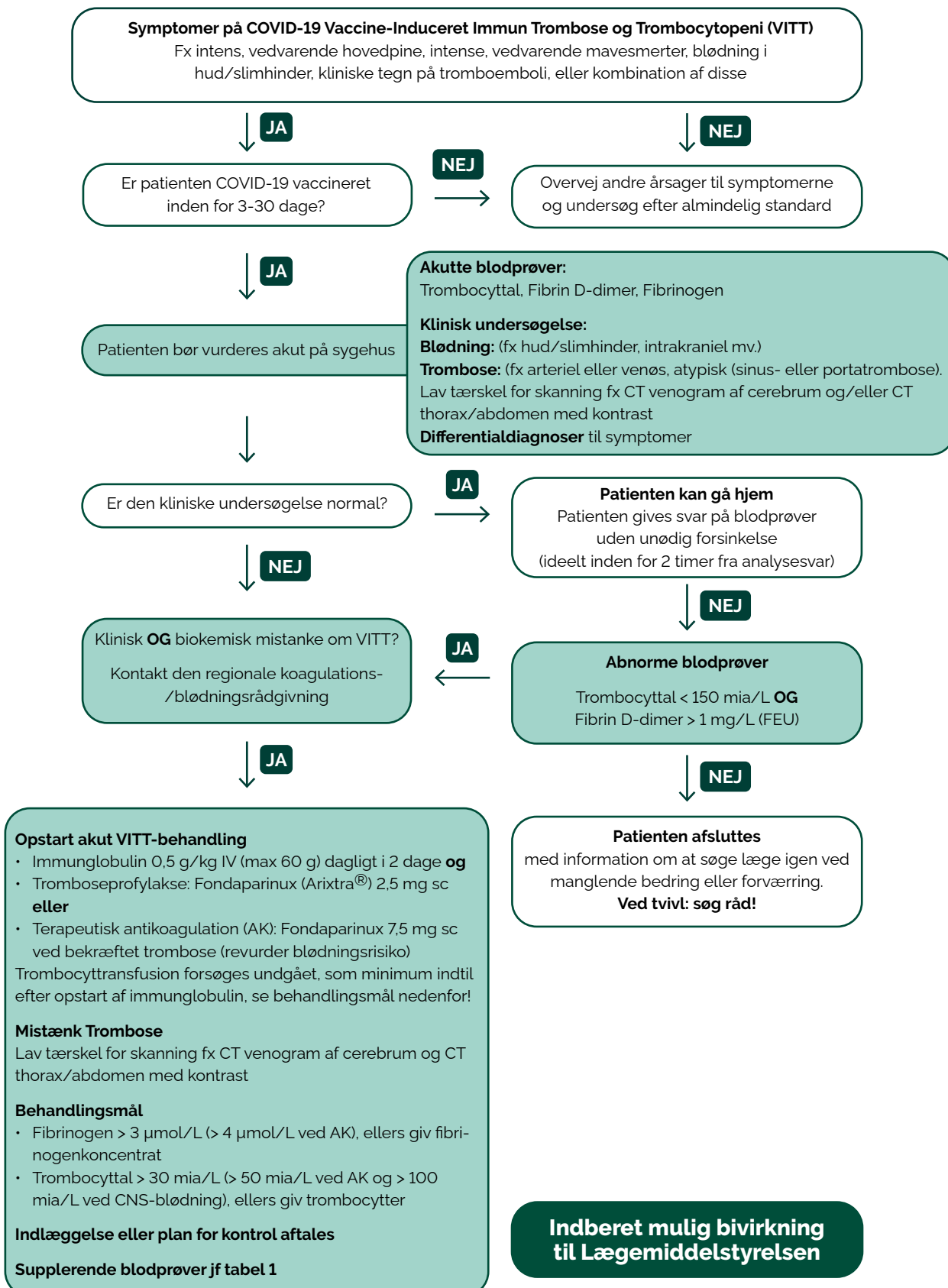
Dødsfald, der kan være relaterede til bivirkninger af COVID-19 Vaccinationer, skal indberettes til politiet som en ulykke, mulig ulykke eller en ulykkelig hændelse forårsaget af bivirkning. Bivirkningen skal også indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

Med venlig hilsen



Søren Brostrøm

Figur 1: Flowchart for vurdering, diagnostik og initial behandling af patienter med mistænkt Vaccine-induceret Immun Trombose og Trombocytopeni (VITT)



Tabel 1: Supplerende blodprøveanalyser til brug for diagnostik og differentiediagnostik

Diagnose	Analyser til differentialdiagnostik
Vaccine-Induceret Immun Trombose og Trombocytopeni (VITT)	Anti-platelet factor-4 antistoffer [antigen + funktionel analyse] (↑) Trombocytfunktion (f.eks. Multiplate), hvis muligt ROTEM eller TEG Trombofliundersøgelse, https://www.dsth.dk/
Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)	Trombocytal (↓) APTT (↑) INR (↑) Fibrin D-dimer (↑) Fibrinogen (↓) Antitrombin (↓)
Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)	Trombocytal (↓) Hæmoglobin (↓) Blodudstrygning obs skizocytter ADAMTS-13 (aktivitet) (↓) Von Willebrand (antigen) Von Willebrand faktor multimerer (obs mange tunge) Direkte antiglobulin [Coombs] test (negativ) APTT (→) INR (→)
Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)	Laktatdehydrogenase (LDH) (↑) Bilirubin (↑) Retikulyocytter (↑) Haptoglobin (↓) APTT (→) INR (→)
Til biobank (uforudsete differentialdiagnostiske analyser)	Serum (4-6 mL) EDTA-plasma (4-6 mL) EDTA-fuldblod til evt. senere genetisk analyse (1-3 mL)

Ved ankomst af patient med mistænkt VITT skal der tages trombocytal, fibrin D-dimer, fibrinogen. Hvis kliniske og biokemiske fund understøtter, at der er tale om mulig VITT, skal initial behandling opstartes. Sidenhen anbefales at udtage ovenstående analyser til differentialdiagnostisk undersøgelse. Analyser foretages og tolkes efter konference med lokal blødnings/hæmostasevagt og/eller lokal hæmatolog.

Anbefalingerne vedrørende diagnostik og behandling af mistænkt VITT efter COVID-19 vaccine er udarbejdet af:

Jakob Stensballe (Institut for Klinisk Immunologi, Rigshospitalet)

Anne-Mette Hvas (Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitets Hospital)

Sisse Ostrowski (Institut for Klinisk Immunologi, Rigshospitalet)

Henrik Frederiksen (Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitets Hospital)

Peter Kampmann (Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet)