

Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)

血栓併血小板低下症候群 (疫苗引起之免疫血栓性血小板低下症)

背景說明：

因新型冠狀病毒肺炎(COVID-19)，全球疫情仍持續延燒，目前已有數種疫苗完成臨床試驗，經過各國衛生單位核准，分別於世界各地開始施打，期能有效抑制疫情散布。國內自今年三月起亦開始 COVID-19 疫苗施打作業。

然而於近期，自歐洲及美國報告[1-3]，在施打阿斯特捷利康 (AstraZeneca, ChAdOx1 nCoV-19，以下簡稱 AZ) 或嬌生 (Johnson & Johnson/Janssen, Ad26.COV2.S，以下簡稱 Janssen) 兩家以腺病毒載體設計之 COVID-19 疫苗後，數位病例發生罕見部位的靜脈血栓，同時合併血小板低下，部分病患因而死亡。其發生率依歐盟及美國衛生主管機關公布的統計資料，約百萬分之十，似乎於中年女性族群比例較高，但目前仍未找到確切的危險因子，與一般常見的動靜脈血栓風險不同。發生的時間集中於注射 AZ 或 Janssen 疫苗後 5 至 20 天內。除了血小板低下之外，常合併罕見部位靜脈血栓，如腦靜脈竇血栓或腹內靜脈血栓，但也有產生肺栓塞或動脈血栓的報告。

國際血栓暨止血學會 (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 將其定名為「疫苗引起之免疫血栓性血小板低下症」(Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)[4]，但是最近美國 FDA 與 CDC 將其更名為「血栓併血小板低下症候群」(Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS)。推測其產生的可能機轉[5,6]，類同於肝素誘發之血小板低下症 (Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)，而目前報告的 TTS (VITT) 個案，皆可檢驗到如同 HIT 表現的強陽性 anti-PF4/heparin (polyanion) 抗體[1-3]。雖然國內目前尚無 TTS (VITT) 個案，且台灣臨床上的 HIT 個案亦極端稀少，但國內目前主要施打 COVID-19 疫苗為 AZ 疫苗，故中華民國血液病學會與台灣血栓暨止血學會，參考 ISTH 所發佈之診斷治療指引[4,7]，依據國內臨床狀況微調後，供國內臨床醫師參照。

建議的臨床診斷流程依序如下[7]：

一、臨床懷疑：

施打 COVID-19 AZ 或 Janssen 疫苗後 4-28 天內，開始發生以下症狀之一：

1. 嚴重持續性頭痛、視力改變或癲癇（任一皆為腦靜脈竇血栓之可能症狀）。
2. 嚴重且持續腹痛超過 24 小時以上（腹內靜脈血栓之可能症狀）。
3. 下肢腫脹或疼痛（深層靜脈血栓之症狀）。
4. 嚴重胸痛或呼吸困難（肺栓塞之可能症狀）。

二、初步檢查：

1. 依症狀安排影像學檢查，以確認是否有血栓發生：

若懷疑腦靜脈竇血栓，須由腦部 MRI 診斷；若懷疑腹內或肺栓塞，則適用該區域之電腦斷層（加顯影劑）；懷疑下肢深層靜脈血栓可使用血管超音波。

2. 血液檢查確認是否有血小板低下（血小板計數低於 150K/ μ L）：

需排除 EDTA 引起之假性血小板低下，或其他血小板低下原因。

→若以上兩者皆符合，應照會血液專科醫師，並通報疫苗副作用監測系統，再進行下一步

三、檢驗確認：

1. 血液凝固檢驗：PT, aPTT, d-dimer（常見嚴重上升）、fibrinogen（常見嚴重下降）。
2. Anti-Platelet Factor 4/heparin ELISA 檢驗。
3. 血小板活化試驗。

TTS(VITT)診斷標準：影像確認之血栓＋血小板低下＋anti-platelet factor 4/heparin 抗體強陽性理想上，同時以血小板活化試驗佐證，病患血漿中抗體具活化血小板能力。

臨床上，若無 2.3 檢查，d-dimer 高出正常值上限四倍以上，可考慮當作 TTS（VITT）治療。

國內目前無醫療院所常規執行 anti-PF4/heparin 檢查，而血小板活化試驗則無商業化試劑，亦鮮少有醫療或研究單位能夠執行。可依 ISTH 建議，若 d-dimer 數值升高超過正常值上限四倍，即可依臨床狀況決定當作 TTS（VITT）治療。但務必在使用抗凝藥物治療及免疫球蛋白之前，留下以檸檬酸鈉（sodium citrate）抗凝離心後之-80 度冷凍血漿檢體，以供後續回溯執行確認性檢查。Anti-PF4/heparin ELISA 屬於篩檢性，雖然 TTS（VITT）病患報告皆有此抗體，但此檢驗仍有為數不少的偽陽性或偽陰性問題，不應以此結果當作 TTS（VITT）診斷的唯一標準。

最後，要強調的是，TTS(VITT)的診斷仍存在一定的臆測性與不確定性，其他原因引起的血栓或血小板低下，仍然必須加以排除，臨床整體評估仍為必要。

TTS (VITT) 診斷後之治療建議[7,8]：

一、支持性治療：

避免輸注血小板：因輸注血小板有可能加重血栓症狀，故盡量避免輸注血小板，除非發生嚴重出血狀況。

可補充 fibrinogen：因為 fibrinogen 在 TTS (VITT) 也常會嚴重低下，但給予 fibrinogen 比較不會有直接加重血栓的疑慮，建議補充維持 fibrinogen 大於 100~150 mg/dL。國內臨床上目前無常規使用的 fibrinogen 製劑，故可以考慮使用冷凍沈澱品 (cryoprecipitate, cryo) 輸注補充。國內 1U 的 cryo 平均約含 150 mg fibrinogen，以成人體內約 5000 mL 血量估算，給予 10U cryo 大約可以上升 fibrinogen 30 mg/dL。但 fibrinogen 在急重症狀況消耗極快，仍要頻繁監測才能確認是否維持需要的濃度。

二、抗凝血治療：

避免使用肝素、低分子量肝素或 warfarin。這三種藥物在 HIT 都會加重血栓而無助於抗凝血，故 TTS (VITT) 病患建議比照 HIT 的治療模式。然而在台灣並無國外常用來處理 HIT 的抗凝劑 danaparoid 或 argatroban 可以使用。

在台灣可用於 HIT 或 TTS (VITT) 的抗凝血治療選項有：fondaparinux、dabigatran、rivaroxaban、apixaban 以及 edoxaban，可分別依照各藥物治療血栓的劑量使用。然而，TTS (VITT) 同時也有血小板及 fibrinogen 低下，故使用抗凝血藥物時也要依狀況斟酌劑量，並隨時注意可能的出血。

三、免疫治療 (提升血小板治療)：

建議可以使用高劑量免疫球蛋白：2 g/kg 分成 2-4 天靜脈注射給予。高劑量免疫球蛋白有機會阻止 TTS (VITT) 抗體結合活化血小板的致病機制，有助於提升血小板數值。類固醇同樣也有機會壓制抗體活化血小板之致病效應，在血小板較低 (<50 K/ μ L) 的病患建議使用。類固醇起始劑量建議為 prednisolone 1mg/kg/day 或其他相同效力之類固醇。

若血小板低於 30 K/ μ L，而且已經使用以上的免疫球蛋白及類固醇，而仍然無法提升血小板時，依照 ISTH 的建議，可以考慮進行血漿置換術。

參考文獻列表：

1. Greinacher A, et al., *Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination*. N Engl J Med. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2104840.
2. Schultz NH, et al., *Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*. N Engl J Med. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2104882.
3. Muir, K.L., et al., *Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination*. N Engl J Med, 2021. doi:10.1056/NEJMc2105869
4. *Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology*. Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2021, doi: 10.1111/JTH.15341
5. Scully, M., et al., *Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*. N Engl J Med, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2105385
6. *Post adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism*. Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2021, doi: 10.1111/JTH.15348
7. *ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia* (Updated 20 April, 2021)
https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf
8. Thaler, J., et al., *Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT)*. Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2021, doi: 10.1111/JTH.15346