

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

Instituție Medico- Sanitară Publică Spitalul Raional Ungheni

ORDIN

10.09.2021

Nr. 110

***Cu privire la aprobarea Ghidului provizoriu
"Trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin"***

În vederea asigurării calității serviciilor medicale, în scopul îmbunătățirii continue a competențelor profesionale, în temeiul Regulamentului intern de organizare și funcționare a IMSP Spitalul Raional Ungheni;

ORDON

1. De a aproba Ghidul Provizoriu „*Trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin*”, conform anexei la ordinul MSMPS nr. 706 din 27.07.2021.
2. Implementarea în practică a Ghidului Provizoriu „*Trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin*”.
3. A instituționaliza Ghidul provizoriu „*Trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin*”.
4. Ghidul provizoriu „*Trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin*”, aprobat prin prezentul ordin, de plasat pe pagina WEB a instituției IMSP SR Ungheni.
5. Controlul executării și implementării prezentului ordin se asumă comitetului de elaborare, implementare, monitorizare a protocoalelor clinice.

Vicedirector IMSP SR Ungheni



Elvira STATI



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

Trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin

Ghid provizoriu

Chișinău, 2021

Aprobat la ședința Consiliului de Experti al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 30.06.2021 proces verbal nr.2

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.706 din 27 iulie 2021 Cu privire la aprobarea Ghidului provizoriu „Trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin”

Cuprins

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	5
A. Partea introductivă	5
A.1. Diagnosticul	5
A.2. Codul bolii	5
A.3. Gradul urgențelor medico-chirurgicale	5
A.4. Utilizatorii	5
A.5. Scopurile protocolului	5
A.6. Data elaborării protocolului	5
A.7. Lista și informațiile de contact al autorilor și persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	6
A. 8. Introducere	6
A. 9. Date epidemiologice	7
A.10. Întrebări și răspunsuri frecvente	8
B. Conduita clinică și de laborator a TTIV	9
B.1. Algoritm de diagnostic și tratament a TTIV	9
B.2. Recomandări pentru examenul de laborator	10
B.3. Concluzie și considerente de viitor	11
C.1. ANEXE	11
Fig.1.Algoritm de tratament	12
Fig.2 Algoritm de tratament	13
Bibliografia	14

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

a PTT	Timpul tromboplastinei parțial activată
Ac	Anticorpi
ACOD	Anticoagulante orale directe
ACTP	Angio-computer tomografie pulmonară
AVK	Antagoniști a vitaminei K
AZ	AstraZeneca
CLIA	imunotestul cu chimiluminiscență
DITP	Drug-induced Immune Thrombocytopaenia
EMA	Agenția Europeană pentru Medicamente
HGMM	Heparina cu Greutate Moleculara Mică
HIPA	Heparin-Induced Platelet Activation
IGIV	Imunoglobulina intravenoasă
JJ	Jonson&Jonson
MACE	Modified Antigen Capture ELISA test
MAIPA	Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet (Ag)
MHRA	Agenția de reglementare a medicamentelor și produselor medicale
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PABA	platelet antibody bead array
PAT	platelet aggregation test
PF4- SRA	heparin-platelet factor 4 platelet serotonin-release assay
PT	Timpul de protrombina
RIA	Amunotestarea rapidă
RM	Republica Moldova
SRA	platelet serotonin-release assay
TIH	Trombocitopenie Indusă de Heparină
TPI	Trombocitopenie Imună
TSVC	Tromboza sinusului venos cerebral
TTIV	Trombocitopenie trombotică imună indusă de vaccin

PREFAȚĂ

Acest document a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, constituit din colaboratorii IMSP Institutul de Cardiologie, membrii – experți ai Societății de Tromboză și Hemostază din RM, în conformitate cu recomandările Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază privind diagnosticul și tratamentul trombocitopeniei trombotice imune induse de vaccin (actualizat pe 20 aprilie 2021), poate servi drept bază pentru elaborarea documentului instituțional (extras din ghidul aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS pentru monitorizarea documentelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în acest ghid.

Acest ghid provizoriu însumează dovezile disponibile la ziua de azi și are ca scop asistarea profesioniștilor din domeniul sănătății în managementul unui pacient individual, cu o afecțiune dată (TTIV). Recomandările ghidului ar trebui să faciliteze luarea deciziilor de către profesioniștii din domeniul sănătății în practica lor de zi cu zi. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la un pacient individual trebuie luate de către profesioniștii (specialiștii) din sănătate, în consultare cu

pacientul și/sau îngrijitorul, după caz. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină cont, pe deplin, de recomandările documentului atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice.

A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ

A.1. Diagnoza: Trombocitopenie Trombotică Imună indusă de Vaccin

Exemple de diagnoze de lucru :

1. Trombocitopenie trombotică imună indusă de vaccin, complicată cu tromboembolism pulmonar (risc intermediar) pe fundal de tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare: tromboza venei femurale superficiale stângi (din 19/04/2021), insuficiență cardiacă II NIHA.

A.2. Codul bolii: U12.9

A.3. Gradul urgențelor medico-chirurgicale: Major

A.4. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară;
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulatoriu;
- echipele AMU de felceri/asistenți medicali, profil general și specializat 112;
- departamentele de medicină urgentă;
- secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale și republicane;
- secțiile cardiologie, pneumologie spitalelor municipale și republicane;
- BTI ale spitalelor raionale, municipale și republicane.

A. 5. Obiectivele ghidului:

1. Sporirea numărului de pacienți care beneficiază de diagnostic corect, prompt și spitalizat de urgență în termen oportun pentru aplicarea tratamentului recomandat de medicina bazată pe dovezi.
2. Etapizarea diagnosticului și tratamentului TTIV la diferite etape ale asistenței medicale.

A.6. Data elaborării: aprilie 2021, actualizare iunie 2021

A. 7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor ce au participat la elaborarea documentului

Numele	Funcția, instituția
Aurel Grosu	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef departament Cardiologie de Urgență, IMSP Institutul de Cardiologie
Nadejda Diaconu	d.ș.m., medic cardiolog, conferențiar cercetător Laboratorul „Tulburări de ritm și urgențe cardiace”, IMSP Institutul de Cardiologie
Sanda Buruiiană	d.ș.m., conferențiar universitar, asistent Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	și semnătura
Societatea Neurologilor din Republica Moldova	Vitalie Lisnic, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte

Comitetul Național Consultativ de Experți în domeniul Imunizărilor	Ninel Revenco, d.h.ș.m., profesor universitar, șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, președinte
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Centrul Național de Transfuzie a Sîngelui	Svetlana Cebotari, director
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Iurie Osoianu, director general adjunct
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte

Referenți:

Liviu Grib - d.h.ș.m, profesor universitar, catedra Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Maria Robu - d.ș.m, conferențiar universitar, șef Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

A.8. Introducere

Pandemia COVID-19 a dus la morbi-mortalitate semnificativă în întreaga lume. Pacienții bolnavi cu COVID-19 dezvoltă coagulopatii, soldate frecvent cu tromboză și deces. Studiile recente realizate de Althaus și colab., și Nazy și colab., indică faptul că activarea trombocitelor de către complexe imune IgG poate activa trombocitele la bolnav critic cu COVID-19 prin intermediul receptorilor trombocitari FCyRIIa [7, 8]. În prezent se desfășoară campania de vaccinare anti COVID-19 cu mai multe tipuri de vaccinuri. Rapoarte recente din Europa au descris pacienții care au dezvoltat tromboză și trombocitopenie la 4 - 28 de zile după administrarea vaccinurilor anti SARS-CoV-2. Acestea includ evenimente trombotice rare, cum ar fi tromboza sinusului cerebral și tromboza venei splanchnice. Acest sindrom rar este cunoscut sub numele de trombocitopenie trombotică imună indusă de vaccin (TTIV). Deși datele disponibile până în prezent sunt limitate, unele caracteristici clinice și de laborator par a fi similare cu cele observate la pacienții cu infecție severă COVID-19 și la pacienții cu trombocitopenie autoimună indusă de heparină (TIH). Subdiviziunea SSC Platelet Immunology a ISTH a considerat că o asemenea comunicare ar putea ajuta medicii și personalul de laborator să gestioneze aceste cazuri.

A9. Informația epidemiologică

La 29 ianuarie 2021, după recomandarea Agenției Europene pentru Medicamente (EMA), Comisia Europeană a acordat vaccinului Astra Zeneca „autorizație condiționată de introducere pe piață” în Uniunea Europeană pentru adulții cu vârsta de 18 ani și peste. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a emis „lista de utilizare de urgență” a vaccinului din 15 februarie.

Acest vaccin vectorial viral conține gena care codifică proteina spike de pe suprafața virusului SARS-CoV-2. Odată livrate celulelor noastre, gena este transcrisă, determinând celulele noastre să producă proteina spike. Prezența acestei proteine declanșează sistemul imunitar al organismului să

producă anticorpi pentru a lupta împotriva proteinei spike, care apoi pregătește corpul să lupte împotriva SARS-CoV-2 în cazul în care acesta intră în organism. Rețineți că vaccinul nu conține virusul SARS-CoV-2 în sine și nu provoacă COVID-19.

Conform profilului de siguranță al vaccinului din informațiile despre produs, cele mai frecvente efecte secundare includ simptome ușoare până la moderate ale uneia sau mai multora dintre următoarele: cefalee (52,6%), oboseala (53,1%), dureri musculare sau articulare (44% sau 26,4%), febră (33,6%), frisoane (31,9%), greață (21,9%). Procentele se bazează pe rapoarte din patru studii clinice cu un total de 23.745 de participanți. De asemenea, persoanele au raportat frecvent dureri și iritații la locul injectării vaccinului. În plus, poate apărea o reacție alergică la anumite ingrediente din vaccin. Simptomele unei reacții alergice pot include urticarie, erupții cutanate, umflături și simptome respiratorii. Au existat, de asemenea, câteva cazuri de anafilaxie, care se referă la o reacție alergică severă și care poate pune viața în pericol. Cu toate acestea, anafilaxia este un eveniment foarte rar.

Potrivit agenției de reglementare a medicamentelor și produselor medicale (MHRA), din 19,5 milioane de doze administrate de Vaxzevria, doar 455 (0,002%) au fost asociate cu o reacție adversă asociată cu anafilaxia.

Toate efectele secundare enumerate mai sus sunt similare cu cele asociate cu alte vaccinuri, așa cum indică sursa de încredere a Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) pentru vaccinurile Pfizer-BioNTech și Moderna.

Controverse privind complicațiile trombotice

La începutul lunii martie 2021, Autoritatea daneză pentru sănătate a suspendat vaccinarea cu Vaxzevria în urma rapoartelor privind cazurile severe de tromboză postvaccin. EMA a menționat că 30 de cazuri tromboză au apărut în urma administrării Vaxzevria la aproximativ 5 milioane de persoane din Spațiul Economic European. Aceasta a inclus un caz fatal în Danemarca. În special, EMA a observat cazuri de tromboză asociate cu trombocitopenie. De asemenea, a observat mai multe tipuri de tromboză, inclusiv cazuri de tromboză în locuri neobișnuite, ca sinusului venos cerebral. Comitetul de evaluare a siguranței EMA a concluzionat pe 7 aprilie 2021, că trombozele neobișnuite asociate cu trombocitopenie ar trebui să fie listate ca efecte secundare foarte rare ale Vaxzevria, sugerând o potențială legătură cauzală.

La 13 aprilie, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor au sugerat întreruperea administrării vaccinului AD26.COVS.S Johnson & Johnson (JJ) pentru a permite investigarea mai multor cazuri de coagulopatie severă asociat cu trombocitopenie care apare după vaccinare, sindromul fiind denumit „trombocitopenie trombotică imună indusă de vaccin (TTIV)”. Acest anunț vine pe șema rapoartelor inițiale ale TTIV la persoanele care au primit vaccinul CHaDOx1 nCov-19 AstraZeneca (AZ) în statele Uniunii Europene. Caracteristicile clinice și de laborator ale TTIV au fost raportate recent. Incidența acestui eveniment apare extrem de scăzută în urma oricărui vaccin, cauzalitatea nefiind stabilită.

Au fost raportate cazuri rare de tromboză cu trombocitopenie în urma vaccinării cu vaccinul Johnson & Johnson / Janssen COVID-19, Pfizer și Moderna.

A.10 Întrebări și răspunsuri frecvente

Î.1 Ce este trombocitopenia trombotică imună indusă de vaccin (TTIV)?

Un sindrom caracterizat prin 1) tromboză, în special la locurile neobișnuite, inclusiv tromboza sinusului venos cerebral (TSVC) / tromboza splanchnică; 2) trombocitopenie ușoară până la severă;

și 3) testele ELISA PF4/heparină pozitive și activarea trombocitelor, a fost descris recent la pacienții vaccinați, cu 4 - 28 zile înainte. Pacienții din aceste rapoarte au fost mai tineri de 55 de ani și mai mult de 80 la sută au fost femei. Niciunul nu a primit recent heparină și puțini au avut alți factori de risc cunoscuți pentru tromboză.

Î.2 Posibile mecanisme patofiziologice?

Similitudinile clinice ale TTIV cu trombocitopenia indusă de heparină și ELISA PF4-heparină uniform pozitive în aceste cazuri, au condus investigatorii să identifice anticorpii circulanți PF4-reactivi care sunt capabili să activeze direct pe trombocite în absența heparinei. Studiile precoce și limitate au implicat o activare a trombocitelor mediată de anticorpi ca mecanism al evenimentelor de coagulare. Imunoglobulina intravenoasă (IGIV) și un anticorp monoclonal la receptorul Fc au reușit să blocheze activarea plachetelor de către acești anticorpi in vitro. Aceste caracteristici clinice și de laborator sunt similare cu cazuri rare de sindrom de tip TTH descris anterior în urma anumitor medicamente sau infecții la pacienții care nu primesc heparină. În plus, vaccinurile cu ARNm au fost asociate cu trombocitopenie severă și sângerare. Această situație necesită recunoaștere clinică imediată, urmată de un diagnostic confirmator de laborator, utilizând teste specializate.

Î.3 Care este prezentarea clinică și care simptome le considerăm sugestive TTIV?

Este obișnuit ca persoanele vaccinate să prezinte simptome constituționale ușoare până la moderate după vaccinare. Acestea pot include febră, oboseală, cefalee sau dureri musculare. Acestea sunt în mare parte descrise ca fiind limitate la 24 până la 36 de ore după vaccinare și nu sunt sugestive pentru TTIV. Pacienții cu simptome severe, recurente sau persistente, în special dureri de cap intense, dureri abdominale, greață și vărsături, modificări ale vederii, dificultăți de respirație și/sau dureri și edem ale picioarelor, fie persistente, fie începând cu patru până la 28 de zile după vaccinare, trebuie evaluate de urgență de către un personal medical, luând în considerare o TTIV subiacentă. În timp ce informațiile actuale leagă TTIV de vaccinurile AZ și JJ, pacienții cu simptome sugestive după orice vaccin COVID-19 ar trebui evaluați pentru TTIV.

Nu există informații până în prezent cu privire la vreun risc crescut de TTIV la pacienții cu boli de sânge și/sau factori de risc pre-existenți pentru tromboză sau boli autoimune. Astfel, în baza informațiilor disponibile la ziua de azi, consensul este că riscul bolii COVID-19, inclusiv tromboza, depășește cu mult riscul extrem de rar de TTIV asociat cu vaccinuri extrem de eficiente.

Cu toate acestea, EMA afirmă că beneficiile vaccinului continuă să depășească riscurile prin prevenirea infecției cu SARS-CoV-2.

Aceast document este conceput pentru a oferi o imagine de ansamblu asupra considerațiilor referitoare la diagnosticul și tratamentul TTIV și va fi actualizată pe măsură ce vor fi disponibile mai multe informații. Hematologii cu experiență în hemostază ar trebui consultați timpuriu, iar instituțiile medicale vor elabora recomandări practice adaptate la disponibilitățile instituționale de testare a laboratorului local.

B. Conduita clinică și de laborator a TTIV

B1. Algoritm de diagnostic și tratament (figura 1)

Pasul 1: Cine este expus riscului pentru TTIV? La cine suspectăm TTIV ?

1) Vaccinați anti -COVID-19 cu 4-28 zile înainte de apariția simptomelor?

2) Semne / simptome sugestive de tromboembolism?

Exemplele includ (dar nu se limitează la cele prezentate):

- Cefalee severă, persistentă +/- modificarea acuității vizuale, manifestări similare convulsiilor

- Dureri abdominale severe, persistente
- Edeme și/sau dureri în membrele inferioare
- Durere toracică și / sau dificultăți de respirație

Dacă răspunsurile la întrebările 1 și/sau 2 sunt NU, atunci acesta nu este TTIV -
Gestionați clinic prezentarea conform recomandărilor practice în vigoare.

Dacă răspunsurile la ambele întrebări sunt DA, treceți la pasul 2.

Pasul 2: Cum să detectați TTIV la pacienții cu risc?

• Indicați investigații imagistice adecvate pentru a confirma tromboembolismul în baza suspiciunii clinice (de exemplu, venografie tomografică cerebrală - pentru cefalee, angiografie tomografică abdominală pentru dureri abdominale etc).

Dacă nu există tromboză la examenul imagistic → TTIV se exclude.

• Solicitați urgent un examen de sânge complet (hemograma cu trombocite incluse!).

1. Dacă numărul de trombocite $\geq 150 \times 10^9 / l$ → TTIV este puțin probabilă.

Dacă există dovezi de tromboză acută și număr de trombocite $< 150 \times 10^9 / l$ → se suspectă TTIV - continuați cu Pasul 3.

Pasul 3: Evaluarea specifică

➤ Indicați teste de laborator standard - coagulogramă (D- dimer, PT, aPTT și fibrinogen Clauss)

➤ Indicați (dacă este disponibil) imunotestul pentru anticorpii factorului plachetar 4 (PF4) (nu toate testele detectează acest anticorp. ELISA HITT este cea mai fiabilă).

• Dacă testul fiabil de imunotest anticorp PF4 este negativ, TTIV este exclus. Tratați tromboza conform recomandărilor în vigoare (conform protocoalelor clinice).

• Dacă testul de imunotest anticorp PF4 este pozitiv, în special dacă titrul este mare, TTIV este probabil ➡ organizați efectuarea testelor funcționale, de confirmare pentru Ac anti PF4 (dacă sunt disponibili) și tratați TTIV conform recomandărilor de mai jos (pasul 4).

• Dacă imunotestul anticorpului anti PF4 nu este disponibil rapid, verificați nivelul D-dimerului.

Nivelurile semnificativ ridicate de D- dimeri ($>$ de 4x valoarea de referință) este foarte sugestiv pentru TTIV. Tratați TTIV conform următoarei etape (pasul 4).

Pasul 4: Tratamentul TTIV

!!!!Testele pentru anticorpii anti PF4 pot avea un timp de răspuns lent. NU Așteptați rezultatele dacă probabilitatea diagnosticului TTIV este mare.

• Se administrează imediat imunoglobulină intravenoasă (0,5 până la 1 mg/kg zilnic timp de 2 zile) (dacă este disponibil) și se iau în considerare glucocorticoizii (de exemplu, prednison 1- 2 mg/kg/zi) dacă numărul de trombocite este mai mic de $50 \times 10^9 / l$.

• Evitați transfuziile de trombocite (cu excepția cazului în care pacientul necesită o intervenție chirurgicală urgentă), heparina nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică și antagoniști ai vitaminei K.

• Se administrează un anticoagulant non-heparinic, cum ar fi fondaparinux (Arixtra în doza terapeutică adaptată la indicația clinică și greutate corporală - caseta 2), Argatroban sau un

anticoagulant oral direct (de exemplu, apixaban, rivaroxaban – în doze terapeutice, caseta 1), dacă numărul de trombocite este peste $50 \times 10^9 / l$ și nu există sângerări acute.

- Consultați un expert în tromboză și hemostază, hematolog, și/sau medicina vasculară.
- Luați în considerație plasmafereza sau substituția fibrinogenului (caseta 3) pînă la valori $> 1,0 \text{ g / L}$, dacă numărul de trombocite rămâne mai mic de $30 \times 10^9 / l$ în ciuda tratamentului intravenos cu imunoglobulină și/sau glucocorticosteroizi sau nivelul fibrinogenului rămâne mai mic de 1 g/l .

B 2. Recomandări pentru examenul de laborator

Pe lângă hemograma completă, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activat, fibrinogenul și dimerul D, trebuie luate în considerare următoarele acțiuni:

1. Toate probele pentru testarea la TTIV trebuie colectate în eprubete pentru ser sau plasmă conform cerințelor instalației de testare, înainte de administrarea oricărui tratament, în special imunoglobulinei intravenoase (IGIV) și anticoagulantului. În plus, aceste eșantioane ar trebui păstrate pentru testări viitoare și să fie utilizate pentru îmbunătățirea testării și validarea testelor nou dezvoltate.

2. Atenție la metoda aplicată: - imunotestarea rapidă negativă (RIA) și imunotestul cu chimiluminiscență (CLIA), poate dezvălui rezultate fals negative. Toate eșantioanele pentru testarea TTIV trebuie conservate pînă la publicarea metodelor de testare modificate.

3. Tabloul clinic ar trebui să ghideze managementul și analiza de laborator (figura 2):

a. *Trombocitopenia, cu semne de sângerare și parametri normali de coagulare* (aPTT normal, r fibrinogen și D-dimer normali): poate indica o imunizare asociată cu TPI și, în funcție de riscul de sângerare, se recomandă de preferat doze mari de IGIV (0,5 pînă la 1 mg/kg zilnic timp de 2 zile) și fără administrarea a anticoagulantelor.

b. *Trombocitopenie și tromboză*: aceasta poate indica un sindrom asemănător TIH (TTIV), iar tratamentul trebuie inițiat (imediat după suspiciune) cu anticoagulare non-heparinică (anticoagulante directe), conform sindromului TIH. Testarea trebuie să urmeze algoritmul de mai jos (acolo unde este disponibil): dacă testarea TTIV este pozitivă și diagnosticul este confirmat, continuați anticoagularea fără heparină, luând în considerare doza mare de IGIV (0,5 pînă la 1 mg/kg zilnic timp de 2 zile).

c. *Trombocitopenie fără sângerare sau tromboză, dar parametri anormali de coagulare* (cel puțin unul dintre: aPTT, Quick, Fibrinogen și D-Dimer, în special cu modificări dinamice): aceste modificări pot indica un sindrom TTIV precoce și trebuie luată în considerare inițierea tromboprofilaxiei cu – anticoagulante directe, pînă când sunt disponibile rezultatele testelor de confirmare.

d. *Trombocitopenie fără sângerare sau tromboză și parametri normali de coagulare*: Există un potențial de trombocitopenie izolată asociată vaccinului. În prezent nu este clar dacă aceste cazuri sunt induse de vaccin, cum ar fi DITP sau de TPI primară. Monitorizați și gestionați conform recomandărilor locale pentru trombocitopenie, pe baza riscului hemoragic.

B 3. Concluzie și considerente de viitor:

Deși TTIV este un eveniment extrem de rar în contextul vaccinărilor specifice anti COVID-19, acesta poate fi asociat cu morbi- mortalitate înaltă. Apar date cu privire la detalii despre prezentarea clinică și mecanismul (mecanismele) care conduc la boală, inclusiv anticorpii asociați cu PF4 / heparină și potențial alt complex imun legat de activarea trombocitelor. Pentru a ne asigura că aceste cazuri sunt recunoscute, diagnosticate și tratate corespunzător, recomandările propuse aici

oferă instrucțiuni pentru a permite clinicienilor și laboratoarelor să efectueze teste inițiale cunoscute în prezent pentru a ajuta la diagnostic. Este important de menționat că recomandările furnizate în acest document sunt făcute pe baza consensului de experți și a datelor limitate cu privire la fiziopatologia TTIV. Este aproape sigur că va fi necesară o actualizare odată ce sunt disponibile mai multe date. Este important ca eșantioanele să fie conservate pentru testarea viitoare, odată ce fiziopatologia TTIV va fi pe deplin înțeleasă și se vor dezvoltă teste noi.

Notă: Managementul TTIV va fi supus adaptării continue la datele recente. Vă rugăm să vă asigurați că utilizați o versiune actualizată.

• !!! La moment în RM nu se efectuează testarea Ac anti PF4, nu este disponibilă imunoglobulina intravenoasă, argatroban-ul și concentratul de fibrinogen.

C 1. ANEXA

CASETA 1. Recomandări pentru tratamentul cu anticoagulante directe
Rivaroxaban 15mg de 2 ori/zi pentru 3 săptămâni, urmat de 20mg – durata în funcție de prezentare clinică, nu mai puțin de 3 luni
Apixaban 10mg de 2 ori/zi pentru 7 zile, apoi 5mg de 2 ori/zi – durata determinată de prezentare clinică - nu mai puțin de 3 luni
Anticoagulantele orale directe nu se vor recomanda la pacienți cu insuficiență renală severă!

CASETA 2. Regimul de anticoagulare subcutan cu Fondaparină (Arixtra)		
Substanța	Doze	Interval de administrare
Fondaparinux	5mg (greutate corporală <50kg) 7.5mg (greutate corporală <50-100kg) 10mg (greutate corporală >100kg)	o dată/zi- durata în funcție de prezentare clinică- nu mai puțin de 3 luni

CASETA 3. Regimul de anticoagulare substituenților de fibrinogen	
Preparat	Caracteristica, recomandări
Crioprecipitat	Crioprecipitatul conține 150-250 mg fibrinogen/unitatea de crioprecipitat. După o unitate administrată (10-20 ml), nivelul fibrinogenului crește cu 0,1 g/L. În afară de fibrinogen, crioprecipitatul conține factor VIII, factor von Willebrand, factor XIII și fibronectina.
Plasma proaspăt congelată	Fibrinogen – concentrație medie (după congelare și decongelare): > 60 % din concentrația unității de plasmă proaspăt recoltată. Doza: 30 mg/kg greutate corporală Dozajul ulterior (dozele și frecvența administrărilor) trebuie adaptate pe baza stării generale a pacientului și a rezultatelor de laborator

Figura 1. Algoritm de conduită a Trombocitopeniei Trombotice Imune indusă de Vaccin (conform recomandărilor ISTH)

TROMBOCITOPENIE TROMBOTICĂ IMUNĂ INDUSĂ DE VACCIN (TTIV) - algoritm diagnostic și tratament (20 aprilie 2021)

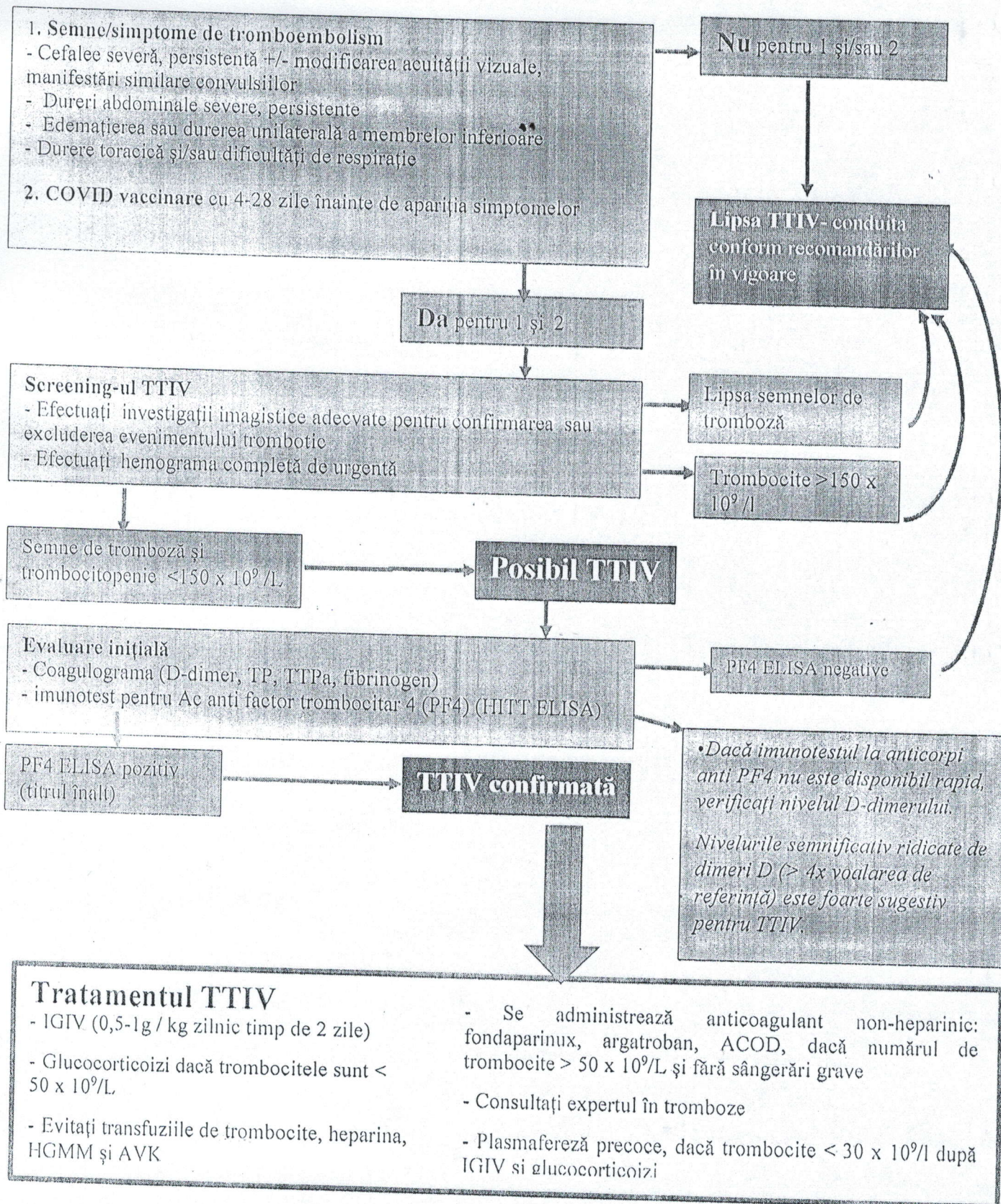


Figura 2. Algoritm de conduită a Trombocitopeniei Trombotice Imune indusă de Vaccin (conform recomandărilor ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology)

Vaccinare recentă anti-COVID 19 (în ultimele 28 zile)

Investigații de laborator:
Trombocite, D-dimeri, fibrinogen, TTPa, TP

Trombocitopenie, parametri de coagulare anormali, cu semne de tromboză	Trombocitopenie, parametri de coagulare anormali, fără tromboză sau sângerare	Trombocitopenie, parametri de coagulare normali, cu semne de sângerare	Trombocitopenie, parametri de coagulare normali, fără tromboză sau sângerare
Testarea TTIV		Testarea Autoanticorpilor	Monitorizare
Colectarea probei de sânge până la începerea tratamentului!!!			
Testele de laborator recomandate: - Ac anti PF4/heparină (ELISA test), dacă sunt disponibile, (posibil centru de referință) Nota: RIA și CLIA pot genera rezultate fals negative - Teste de activare funcțională a plachetelor (SRA, HIPA, PAT, PF4-SRA...), dacă sunt disponibile (posibil centru de referință)		Teste de laborator recomandate: -MAIPA, MACE, PABA - dacă este disponibil cu și fără adaos de vaccin în test	
Anti PF4/heparină (ELISA test)			
pozitiv	negativ	pozitiv	negativ
TTIV probabilă	TTIV improbabilă	- Considerați IGIV	- Considerați alt diagnostic
- Teste funcționale - evitați heparina	- excludeți rezultatul fals negativ - aplicarea heparinei este posibilă - reevaluarea simptomelor clinice	- Verificați parametrii coagulogramei în timpul tratamentului	- Excludeți rezultatul fals negativ
Teste funcționale de activare a trombocitelor			
Pozitiv	Negativ		
TTIV confirmată	TTIV improbabilă		
- Anticoagulante directe - Doze mari de IGIV	Reevaluarea simptomelor clinice		

BIBLIOGRAFIE:

1. Douglas B. Cines, M.D., and James B. Bussel, M.D. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, April 16, 2021 DOI: 10.1056/NEJMe2106315 Greinacher A et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
2. Schultz NH et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
3. Muir KL et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. DOI: 10.1056/NEJMc2105869
4. Tacquet et al. Cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine, preprint available at <https://osf.io/a9jdg/>
5. Cines DB, Bussell JB. SAR-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. DOI: 10.1056/NEJMe2106315
6. Nazy I, Jevtic SD, Moore JC, Huynh A, Smith JW, Kelton JG, Arnold DM. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2021. 10.1111/jth.15283.
7. Althaus K, Marini I, Zlamal J, Pelzl L, Singh A, Haberle H, Mehrlander M, Hammer S, Schulze H, Bitzer M, Malek N, Rath D, Bosmuller H, Nieswandt B, Gawaz M, Bakchoul T, Rosenberger P. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood*. 2021; 137: 1061-71. 10.1182/blood.2020008762.
8. Ishac Nazy^{1,2}, Ulrich J Sachs³, Donald M. Arnold^{1,2}, Steven E McKenzie⁴, Phil Choi^{5,6}, Karina Althaus^{7,8}, Maria Therese Ahlen⁹, Ruchika Sharma¹⁰, Rachael F Grace¹¹, Tamam Bakchoul¹ 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. *JTH* doi:10.1111/JTH.15341