



藥訊

Ten-Chan Medical group

健康、真愛、天成心

出版單位：藥劑科

聯絡電話：

4629292-22525

期別 No.11002

COVID-19：疫苗引起的免疫血栓性血小板減少症 (VITT)

謝亞橋藥師

壹、前言

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。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。

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]，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]。

二、建議的臨床診斷流程依序如下：

1. 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：

- A. 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)。
- B. 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)。
- C. 腫脹或疼痛 (深層靜脈血栓之症狀)。
- D. 嚴重胸痛或呼吸困難 (肺栓塞之可能症狀)。

2. 初步檢查：

- A. 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。

B.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。

3. 檢驗確認：

A.血液凝固檢驗：PT, aPTT, d-dimer（常見嚴重上升）、fibrinogen（常見嚴重下降）。

B. Anti-Platelet Factor 4/heparin ELISA檢驗。

C.血小板活化試驗。

三、TTS(VITT)診斷標準：

1. 影像確認之血栓
2. 血小板低下
3. 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，若無血小板低下及anti-platelet factor 4/heparin 抗體強陽性檢查，但d-dimer 高出正常值上限四倍以上，可考慮當作TTS（VITT）治療。

四、TTS (VITT) 診斷後之治療建議：

1. 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。

2. 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。

3. 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。

五、參考文獻

<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/qarefFfXAc-YodW2dHOQEw>