

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำภายหลังได้รับวัคซีน Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS)

โดย คณะผู้เชี่ยวชาญเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีน และกองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค
ฉบับวันที่ 23 กรกฎาคม 2564

ภาวะ Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) หรือ Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) เป็นภาวะที่มีลิ่มเลือดอุดตันและมีเกล็ดเลือดต่ำภายหลังการได้รับวัคซีน โดยมีรายงานการเกิดในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะของบริษัทแอสตราเซนเนกา (ChAdOx-1 nCoV-19) และจอห์นสันแอนด์จอห์นสัน (Ad26.COV2.S) ภาวะนี้ยังไม่พบรายงานหลังได้รับวัคซีนชนิดเชื้อตายของบริษัทซิโนแวค กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าอาจเกิดจากการที่มีการรั่วของสาร DNA จากเซลล์ภายหลังได้รับวัคซีน หรือจากสารบางอย่างที่อยู่ในวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะ ไปจับกับ Platelet factor 4 (PF4) แล้วกระตุ้นให้เกิดการสร้าง Anti-PF4 autoantibody คล้ายกับในภาวะ Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia ผู้ป่วยมักจะมีอาการแสดงของการอุดตันของหลอดเลือด เช่น ปวดศีรษะ แขนขาอ่อนแรง ปวดท้อง ปวดหลัง เจ็บหน้าอก หายใจติดขัด ชาบวมเจ็บ หรือพบมีจุดเลือดออก อาการมักเกิดประมาณ 4 – 30 วันภายหลังการได้รับวัคซีน ดังนั้นหากมีอาการดังกล่าวร่วมกับมีประวัติเคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ภายในระยะเวลาดังกล่าว ควรนึกถึงภาวะนี้และตรวจวินิจฉัยโดยละเอียด

ภาวะนี้ต่างจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันทั่วไปที่ไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ โดยภาวะนี้พบน้อยมาก อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ VITT ยังไม่แน่ชัด ขึ้นอยู่กับชนิดของวัคซีน อายุ เพศ และเชื้อชาติ ทางองค์การอนามัยโลกรายงานอุบัติการณ์ของภาวะ VITT จากประเทศทางตะวันตก พบประมาณ 0.5 ถึง 6.8 ต่อ 100,000 ภายหลังการได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะ โดยมีรายงานการเกิดในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย และส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 60 ปี* สำหรับประเทศไทยข้อมูลจากการเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 โดยกองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ณ วันที่ 18 กรกฎาคม 2564 ที่มีการฉีดวัคซีนไปแล้วประมาณ 14 ล้านโดส จำแนกเป็นวัคซีนจากบริษัทซิโนแวค 7.5 ล้านโดส และแอสตราเซนเนกา 6.3 ล้านโดส พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่ามีภาวะ VITT โดยคณะผู้เชี่ยวชาญเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีนทั้งสิ้น 2 ราย โดยทั้งสองรายมีประวัติได้รับวัคซีนของบริษัทแอสตราเซนเนกา คิดเป็นอุบัติการณ์ 0.3 ต่อล้านโดส หรือประมาณ 1 รายใน 3 ล้านโดสของการฉีดวัคซีนแอสตราเซนเนกา เป็นเพศหญิงและชาย อายุ 26 และ 31 ปี มาด้วยอาการปวดศีรษะรุนแรงร่วมกับมีจุดเลือดออก ทั้งสองรายได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและรักษาจนอาการหายดีเป็นปกติ

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะลิ่มเลือดอุดตัน มีประวัติได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ควรตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete Blood Count: CBC) หากพบเกล็ดเลือดต่ำ (Platelet count $<150 \times 10^9/L$) ควรส่งตรวจ D-dimer หากผล D-dimer สูงมากกว่า 4 เท่าของค่าปกติ ให้สงสัยภาวะ VITT ควรปรึกษาโลหิตแพทย์ และส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม โดยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองหรืออวัยวะที่เกี่ยวข้อง ร่วมกับเก็บตัวอย่างเลือดส่งตรวจภูมิคุ้มกันต่อ Anti-PF4 โดยวิธี ELISA ซึ่งจะให้ผลบวกในผู้ป่วย VITT**

โดยรายชื่อของห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจ D-dimer สามารถตรวจสอบได้ที่เว็บไซต์ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ https://drive.google.com/file/d/19_iSWMTpclhOORi6i-zfL5mug8-nN10B/view?usp=sharing

สำหรับคำแนะนำในการเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจ Anti-PF4 และห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจ Anti-PF4 มีดังต่อไปนี้

การส่งตรวจ Anti-PF4 antibody และ Platelet functional assay**

ควรเก็บตัวอย่างเลือดก่อนให้ยา Intravenous immunoglobulin (IVIG) เพื่อป้องกันการเกิดผลลบลง (False negative) จาก IVIG โดยชนิดตัวอย่างและขั้นตอนการเก็บตัวอย่าง ได้แก่

1. เก็บตัวอย่างเลือดใส่ Citrated tube (สีฟ้า) ปริมาณ 5 cc
2. หากไม่ได้ตรวจทันที ให้ปั่นแยกพลาสมา โดยปั่นที่ความเร็ว 3,200 RPM เป็นเวลา 20 นาที และเก็บตัวอย่างพลาสมาที่อุณหภูมิ $-20^{\circ}C$ ถึง $-80^{\circ}C$

ห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจ Anti-PF4 antibody และ Platelet functional assay มีดังต่อไปนี้

<p>❖ โรงพยาบาลศิริราช ห้องปฏิบัติการ 3 ตึกเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 12 โรงพยาบาลศิริราช โทร 02 419 4419</p>	<p>❖ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ห้อง E03B05 อาคารภูมิสิริฯ ชั้น 3 โซน C โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทร 02 256 4000 ต่อ 80347 Email: special.coag.cu@gmail.com</p>
<p>❖ โรงพยาบาลรามาริบัติ ห้อง 701 ชั้น 7 อาคารศูนย์การแพทย์สิริกิติ์ โรงพยาบาลรามาริบัติ โทร 02 201 1795, 02 201 2224 Email: 701hematolab@gmail.com</p>	<p>❖ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ชั้น 5 อาคารบุญสมมาร์ติน โรงพยาบาลมหาราชนคร เชียงใหม่ โทร 053 935 488</p>

การรักษาและคำแนะนำเพิ่มเติมสามารถตรวจสอบได้ที่ สมาคมโลหิตวิทยา

<http://tsh.or.th/Activity/Detail/275>

❖ คำแนะนำสำหรับประชาชน

ภายหลังได้รับวัคซีน 4 – 30 วัน หากท่านมีอาการต่อไปนี้ ควรรีบไปพบแพทย์ ได้แก่ ปวดศีรษะหรือปวดท้องรุนแรง ปวดหลังมาก เจ็บหน้าอก หายใจติดขัด แขนขาอ่อนแรง ชาบวมเจ็บ หรือพบมีจุดเลือดออก โดยควรนำบัตรนัดหรือบัตรฉีดวัคซีนไปด้วยทุกครั้ง

❖ คำแนะนำสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์

● กรณีผู้ป่วยต่อไปนี้ ควรสงสัยภาวะ VITT

ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง วัคซีนของบริษัทแอสตราเซนเนกา และมีอาการที่สงสัยว่ามีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น ปวดศีรษะ ปวดท้องรุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดหลัง เจ็บหน้าอก หายใจติดขัด แขนขาอ่อนแรง ชาบวมเจ็บ หรือพบมีจุดเลือดออก

● การดำเนินการเมื่อสงสัยภาวะ VITT

- ควรตรวจ CBC เพื่อดูว่ามีภาวะเกล็ดเลือดต่ำหรือไม่ และควรส่งตรวจ D-dimer เพิ่มเติม
- ยืนยันภาวะ Thrombosis โดยการตรวจ Imaging study
- กรณีที่พบทั้งเกล็ดเลือดต่ำและลิ่มเลือดอุดตัน ควรเก็บตัวอย่างพลาสมาส่งตรวจ Anti-PF4 antibody โดยวิธี ELISA เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

❖ คำแนะนำสำหรับแพทย์โดยสมาคมโลหิตวิทยา**

● เนื่องจากการยืนยันการวินิจฉัย VITT จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อนและไม่สามารถทำได้อย่างแพร่หลาย หากพบผู้ป่วยที่เข้าได้ตามเกณฑ์ VITT ได้แก่ มีเกล็ดเลือดต่ำ มีอาการหลอดเลือดอุดตัน และมีค่า D-dimer สูงมากกว่า 4 เท่าของค่าปกติ ระหว่างรอการวินิจฉัย สมาคมโลหิตวิทยาแนะนำให้รักษาผู้ป่วย ดังนี้

- ให้ยา IVIG ปรับตามน้ำหนักตัว ขนาด 1 กรัม/กก./วัน ระยะเวลา 2 วันและอาจพิจารณาให้ยา Corticosteroid เช่น Prednisolone ขนาด 1 มก/กก. ต่อวัน เนื่องจากมีรายงานพบว่าเกล็ดเลือดของผู้ป่วย VITT เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังได้ IVIG ร่วมกับ Corticosteroid
- พิจารณาให้ยา Non-heparin anticoagulant ได้แก่ ยาในกลุ่ม Direct oral anticoagulant (เช่น Rivaroxaban หรือ Apixaban) หรือ Indirect factor Xa inhibitor (เช่น Fondaparinux)

- ผู้ป่วยที่ไม่มีหลอดเลือดอุดตันอาจให้ยาในกลุ่ม Non-heparin anticoagulant ภายหลังจากเกล็ดเลือดสูงขึ้นจาก IVIG
- ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันพิจารณาให้ Non-heparin anticoagulant ร่วมด้วยตั้งแต่ต้น หากผู้ป่วยไม่มีเลือดออกขณะเกล็ดเลือดต่ำ
- หากอาการไม่ดีขึ้น ระดับเกล็ดเลือดไม่เพิ่มขึ้นใน 24–48 ชั่วโมง หรือภาวะหลอดเลือดอุดตันเป็นรุนแรงขึ้นหลังจากได้ยา IVIG, Corticosteroid และ Non-heparin anticoagulant พิจารณาการทำ Plasma exchange
- แนะนำให้ Cryoprecipitate ถ้าค่า Fibrinogen น้อยกว่า 1 g/L
- ไม่แนะนำการให้ Platelet transfusion ยกเว้นกรณีมีภาวะเลือดออกรุนแรงหรือต้องผ่าตัดฉุกเฉิน
- ไม่แนะนำการให้ Unfractionated heparin และ Low molecular weight heparin
- ไม่แนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะในครั้งต่อไป

เอกสารอ้างอิง

* Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization: Interim guidance 19 July 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1>

** คำแนะนำการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่กระตุ้นการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากภูมิคุ้มกันภายหลังได้รับวัคซีน สมาคมโลหิตวิทยา <http://tsh.or.th/Activity/Detail/275>
