



คำแนะนำการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ  
ที่กระตุ้นการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากภูมิคุ้มกันภายหลังได้รับวัคซีน  
Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)

1 กันยายน 2564

### บทนำ

หลังจากมีรายงานในยุโรปพบผู้ป่วยเกิดหลอดเลือดอุดตันในตำแหน่งที่พบน้อย เช่น ในหลอดเลือดดำสมองหรือในช่องท้อง ร่วมกับเกล็ดเลือดต่ำภายหลังฉีดวัคซีน COVID-19 จึงได้เรียกภาวะนี้ว่า Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) ซึ่งคล้ายคลึงกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำและมีหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับเฮปาริน (heparin) ที่เรียกว่า heparin-induced thrombocytopenia (HIT) เพียงแต่ภาวะ VITT คนไข้ไม่มีประวัติการได้รับเฮปาริน แต่เกิดภายหลังได้รับวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) แทน นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เกิด VITT ยังตรวจพบ anti-platelet factor 4/heparin antibody (anti-PF4/heparin Ab) เหมือนกับผู้ป่วย HIT อีกด้วย ทำให้ภาวะ VITT มีลักษณะทางคลินิกที่คล้ายคลึงกับ autoimmune HIT ซึ่งเกิดในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเฮปารินเช่นกัน จึงมีการสันนิษฐานว่า VITT อาจเป็น vaccine-related variant autoimmune (or spontaneous) HIT อย่างไรก็ตามเพื่อให้ไม่ให้เกิดความสับสนกับ autoimmune HIT จึงเรียกภาวะนี้ว่า vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)<sup>1,2</sup>

อย่างไรก็ตามภาวะ VITT และ autoimmune HIT มีความแตกต่างกันตรงที่ anti-PF4 Ab ที่พบใน VITT ภายหลังการฉีดวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) นั้น เมื่อไปทำการทดสอบการกระตุ้นเกล็ดเลือดแล้วพบว่า antibody ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่กระตุ้นเกล็ดเลือดในปฏิกิริยาที่มีเฮปารินในความเข้มข้นระดับการรักษา (therapeutic concentration) เหมือนกับ antibody ที่พบในผู้ป่วย HIT ทั่วไป แต่กลับกระตุ้นเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเติม PF4 ลงไป และกระตุ้นเกล็ดเลือดที่ preincubated กับวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) เพิ่มขึ้น ดังนั้น antibody ในผู้ป่วย VITT จึงมีความแตกต่างจาก antibody ในผู้ป่วย HIT และจำเป็นต้องอาศัยการทดสอบพิเศษทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยก VITT ออกจาก autoimmune HIT<sup>2</sup>

### อุบัติการณ์ และ ข้อเสนอแนะการรับวัคซีน

อุบัติการณ์ของ VITT ในประเทศอังกฤษ พบประมาณ 1:100,000 ของการฉีดวัคซีนสำหรับผู้ที่มียุมากกว่า 50 ปี และประมาณ 1:50,000 สำหรับผู้ที่มียุน้อยกว่า 50 ปี<sup>3</sup> สำหรับในประเทศไทย ข้อมูลจากกรมควบคุมโรค จวบจนถึงเดือนสิงหาคม มีรายงานผู้ป่วยที่สงสัย VITT ทั้งหมด 5 รายจากการฉีดวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) เกือบ 12 ล้านครั้ง คิดเป็นอุบัติการณ์ประมาณ 0.04:100,000

## การตรวจเลือดคัดกรองภาวะ VITT (screening)

ไม่แนะนำการตรวจคัดกรองภาวะ VITT ด้วยการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) ในผู้รับวัคซีนหากไม่มีอาการผิดปกติ ทั้งนี้เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิด VITT ต่ำมาก ดังนั้นจึงมีโอกาสที่ผล CBC ผิดปกติอาจเกิดจากสาเหตุอื่น

นอกจากนี้ยังไม่แนะนำให้ตรวจหา anti-PF4 antibodies ในผู้ที่ได้รับวัคซีนหากไม่มีอาการผิดปกติ หรือไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ

## การสังเกตอาการ

อาการแสดงของภาวะ VITT เริ่มมีหลังได้รับวัคซีนประมาณ 5-30 วัน สามารถพบภาวะหลอดเลือดอุดตันได้ทั้งในระบบหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ (arterial and venous thrombosis) ได้แก่

- Venous sites: cerebral venous sinus thrombosis, splanchnic vein thrombosis, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, etc.

- Arterial sites: cerebrovascular thrombosis, coronary artery, peripheral artery, etc.

ดังนั้นในช่วง 5-30 วันหลังได้วัคซีน ถ้ามีอาการของหลอดเลือดอุดตัน ได้แก่ ปวดศีรษะรุนแรง แขนขาชา/อ่อนแรง หน้าเบี้ยว ปากเบี้ยว ฟูดไม้ชัด ชัก ตามัว เห็นภาพซ้อน เห็นอย่างง่าย หายใจลำบากหรือติดขัด เจ็บแน่นหน้าอก ปวดท้องหรือปวดหลังรุนแรง ชาบวมแดง หรือ ซีด เย็น เป็นต้น แนะนำให้เข้ารับการตรวจเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุ

## การตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ VITT

เมื่อพบผู้ได้รับวัคซีนที่เกิดอาการผิดปกติสงสัยภาวะ VITT ควรพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

1. Complete blood count และ peripheral blood smear
2. PT, aPTT, D-dimer
3. Fibrinogen (หากสามารถส่งได้)
4. Anti-PF4 antibodies ด้วยวิธี ELISA
5. Appropriate imaging test (CT, MRI หรือ ultrasound) เพื่อยืนยันภาวะ thrombosis ของตำแหน่งที่สงสัย (เช่น สมอง ช่องท้อง ปอด ขา)

## เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ VITT<sup>3</sup>

### 1. Definite VITT: ผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้

- มีอาการ 5-30 วันหลังจากได้รับวัคซีน
- มี arterial หรือ venous thrombosis
- เกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000/ $\mu$ L
- D-dimer level >4,000 ng/mL FEU
- Positive anti-PF4 antibodies ด้วยวิธี ELISA

## 2. Probable VITT:

- ผู้ป่วยมีระดับ D-dimer >4,000 ng/mL FEU แต่ขาดเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออื่น 1 ข้อ หรือ
- ผู้ป่วยมีระดับ D-dimer 2,000-4,000 ng/mL FEU หรือไม่ทราบค่า D-dimer แต่เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออื่นครบทุกข้อ

## 3. Possible VITT

- ผู้ป่วยมีระดับ D-dimer 2,000-4,000 ng/mL FEU หรือไม่ทราบค่า D-dimer แต่ขาดเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออื่น 1 ข้อ หรือ
- ขาดเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออื่น 2 ข้อ (timing, thrombosis, thrombocytopenia หรือ anti-PF4 antibodies)

### การรักษาผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ VITT

ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับ D-dimer สูง หรือเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับหลอดเลือดอุดตันที่เกิดภายใน 4-30 วันหลังฉีดวัคซีน COVID-19 จำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยภาวะ VITT แต่เนื่องจากการวินิจฉัยจำเป็นต้องทำในห้องปฏิบัติการพิเศษ และอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อน ในระหว่างที่รอการวินิจฉัย แนะนำให้รักษาผู้ป่วยดังนี้

1. ให้ intravenous immunoglobulin (IVIG) ปรับตามน้ำหนักตัว ขนาด 1 กรัม/กก. ระยะเวลา 2 วัน และอาจพิจารณาให้ corticosteroid เช่น methylprednisolone or prednisolone ขนาด 1 มก/กก. ต่อวัน หรือ dexamethasone ในขนาดเทียบเท่าร่วมด้วยได้ เนื่องจากมีรายงานพบว่าเกล็ดเลือดของผู้ป่วย VITT เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังได้รับ IVIG ร่วมกับ corticosteroid<sup>1</sup>
2. พิจารณาให้ non-heparin anticoagulant ได้แก่ direct oral anticoagulants เช่น rivaroxaban หรือ apixaban หรือ indirect factor Xa inhibitor เช่น fondaparinux<sup>2,4,5</sup>
  - ผู้ป่วยที่ไม่มีหลอดเลือดอุดตันอาจให้ non-heparin anticoagulant ภายหลังเกล็ดเลือดสูงขึ้นจาก IVIG
  - ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันพิจารณาให้ non-heparin anticoagulant ร่วมด้วยตั้งแต่ต้นหากผู้ป่วยไม่มีเลือดออกขณะเกล็ดเลือดต่ำ
3. แนะนำให้ cryoprecipitate ถ้าค่า fibrinogen น้อยกว่า 1 g/L
4. หากอาการไม่ดีขึ้น ระดับเกล็ดเลือดไม่เพิ่มขึ้นใน 24-48 ชั่วโมง หรือภาวะหลอดเลือดอุดตันเป็นรุนแรงขึ้น หลังจากได้ IVIG, corticosteroid และ non-heparin anticoagulant พิจารณาการทำ plasma exchange<sup>4</sup>
5. ปรีกษา neurosurgery ถ้ามี major cerebral bleeding

### คำแนะนำเพิ่มเติม

1. ไม่แนะนำการให้ platelet transfusion ยกเว้นกรณีที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงหรือต้องผ่าตัดฉุกเฉิน

2. ไม่แนะนำการให้ unfractionated heparin และ low molecular weight heparin (LMWH) จนกว่าจะสามารถวินิจฉัยแยกภาวะ autoimmune HIT ออกได้
3. ไม่แนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะในครั้งต่อไป
4. หากสงสัยและผลการตรวจเบื้องต้นเข้ากับภาวะ VITT สามารถเริ่มการรักษาด้วยการให้ IVIG และ non-heparin anticoagulant โดยไม่จำเป็นต้องรอผล anti-PF4 antibodies และ platelet functional assay
5. การส่งตรวจ anti-PF4/heparin Ab และ platelet functional assay
  - ควรเก็บตัวอย่างเลือดก่อนให้ IVIG เพื่อป้องกันการเกิดผลลบลง (false negative) จาก IVIG
  - การส่งตรวจ anti-PF4 antibodies และ platelet functional assay
    - (1) เก็บตัวอย่างเลือดใส่ citrated tube (สีฟ้า) ขนาด 5 mL และ clotted blood tube (สีแดง) ขนาด 6 mL
    - (2) หากไม่ได้ตรวจทันที ให้ปั่นแยกเก็บ plasma และ serum โดยปั่นที่ความเร็ว 3,200 RPM เป็นเวลา 20 นาที เก็บ plasma และ serum ที่อุณหภูมิ -20°C ถึง -80°C
  - สามารถส่งตรวจ anti-PF4 antibodies และ platelet functional assay ในโรงพยาบาลที่สามารถทำการตรวจได้ ได้แก่
    - โรงพยาบาลศิริราช (ภาคใต้และภาคตะวันตก)
    - โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ)
    - โรงพยาบาลรามธิบดี (ภาคกลางและภาคตะวันออก)
    - โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (ภาคเหนือ)
    - โรงพยาบาลศรีนครินทร์ (ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ)

#### การติดต่อห้องปฏิบัติการ

โรงพยาบาลศิริราช

- ห้องปฏิบัติการ 3 ตึกเฉลิมพระเกียรติ ชั้น 12 โรงพยาบาลศิริราช  
โทร 02 419 4419

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- ห้อง E03B05 อาคารภูมิสิริฯ ชั้น 3 โซน C โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
โทร 02 256 4000 ต่อ 80347  
Email: special.coag.cu@gmail.com

โรงพยาบาลรามธิบดี

- ห้อง 701 ชั้น 7 อาคารศูนย์การแพทย์สิริกิติ์ โรงพยาบาลรามธิบดี  
โทร 02 201 1795, 02 201 2224  
Email: 701hematolab@gmail.com

โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

- ห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ชั้น 5 อาคารบุญสมมาร์ติน  
โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่  
โทร 053 935 488

โรงพยาบาลศรีนครินทร์

- งานห้องปฏิบัติการเวชศาสตร์ชั้นสูงตร หน่วยภูมิคุ้มกันและเคมีคลินิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์  
โทร 043 366 980, 043 366 984

### เอกสารอ้างอิง

1. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
3. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med.* 2021.
4. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114.
5. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021.