

## **Stanovisko České vakcinologické společnosti ČLS JEP a Státního ústavu pro kontrolu léčiv k používání a bezpečnosti vektorových vakcín proti covid-19 (Vaxzevria a Janssen)**

20.5. 2021

### **Východiska**

Při plošném používání vektorových, rekombinantních vakcín proti nemoci covid-19 jsou z některých zemí světa hlášené velmi vzácné nežádoucí účinky označované jako syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS). Definice syndromu podle Brighton Collaboration je dostupná na webových stránkách zde: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-case-finding-definition/>. Tato reakce se projevuje neobvyklými a velmi závažnými tromboembolickými příhodami spojenými s trombocytopenií. Hlášené specifické trombózy se vyskytovaly spíše v neobvyklých lokalizacích, nejčastěji jako trombózy žilních mozkových splavů, méně často jako trombózy splachnických žil, ojediněle v dalších lokalitách, včetně arteriálních trombóz. Tyto stavy byly spojeny s trombocytopenií, v některých případech s krvácením. Na základě podrobné analýzy hlášených reakcí byly tyto stavy vyhodnoceny Farmakovigilančním výborem pro hodnocení rizik léčiv (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) jako velmi vzácné nežádoucí účinky po očkování vektorovými vakcínami a tyto stavy byly doplněny do přehledu možných očekávaných nežádoucích účinků uvedených v SmPC a Příbalové informaci těchto vakcín. Možné riziko TTS je průběžně hodnoceno i pro mRNA vakcíny, ale u nich současné důkazy nenaznačují žádnou kauzální souvislost.

### **Mechanismus vzniku**

Mechanismus vzniku TTS není prozatím jednoznačně vysvětlen. Nejpravděpodobnější hypotézou je obdobná patofyziologie jako u heparinem indukované trombocytopenie (aHIT), vzhledem k podobnosti sérologického profilu a klinických příznaků. Zvažuje se imunologická reakce indukovaná vakcinálním vektorem (šimpanzí adenovirus nebo humánní adenovirus). Výsledkem této reakce je produkce autoimunitních protilátek proti faktoru krevních destiček 4 (anti-PF4) s vysokou vazebnou afinitou. Tento předpoklad podporují nálezy vysokých titerů protilátek anti-PF4 u všech pacientů s výskytem TTS, u kterých bylo vyšetření provedeno. Následkem imunitní reakce dochází k hyperkoagulačnímu stavu, poškozování krevních destiček a vzniku trombocytopenie, doprovázeným projevem krvácení a tvorbou podkožních hematomů.

### **Rizikové faktory**

Mezi všemi analyzovanými případy TTS se nepodařilo zjistit žádné rizikové faktory, které by u daného jedince mohly predikovat rozvoj tohoto stavu. V menší části případů se vyskytovaly různé jednotlivé obecné rizikové faktory pro vznik trombóz, ale u většiny nebyly zjištěny vůbec žádné. Na základě současných důkazů tedy není důvod pro nepodání vektorových vakcín osobám např. s trombózou v anamnéze, se známými poruchami koagulace apod. Vznik TTS je založen na imunitní reakci, nikoli na obecných poruchách koagulace.

Ze spontánně nahlášených případů TTS odpovídá frekvence výskytu 1:100 000 dávek nebo méně pro vakcínu Vaxzevria. U druhé vektorové vakcíny COVID-19 Vaccine Janssen je očekáváno obdobné riziko TTS, zatím ale jsou počty nižší vzhledem k mnohem menší zkušenosti s touto vakcínou.

Příhody byly dosud hlášeny častěji u žen v mladším věku (do 60 let), nicméně pohlaví na vznik TTS pravděpodobně nemá žádný vliv.

Velmi vzácné nežádoucí účinky po očkování vektorovými vakcínami by měly být posouzeny na základě rizika hospitalizací a úmrtí na onemocnění covid-19 a potenciálu vakcín předcházet této infekci a snižovat úmrtí v jejím důsledku. Posouzení míry rizika výskytu nežádoucích účinků v porovnání s očekávanými benefity vakcinace se může odlišovat v závislosti na konkrétní epidemiologické situaci vyjádřené kumulativní incidencí nových případů covid-19/ 100 tisíc obyvatel za 1 měsíc (viz tabulka 1-3).

**Tabulka 1:** Počet hospitalizací, kterým zabránilo očkování vakcínou Vaxzevria v porovnání s počtem nežádoucích účinků (TTS) po očkování na 100 tisíc obyvatel po 1. dávce

Věk	Vysoká incidence covid-19 (886/100 tisíc)		Střední incidence covid-19 (401/100 tisíc)		Nízká incidence covid-19 (55/100 tisíc)	
	Počet hospitalizací	Počet TTS	Počet hospitalizací	Počet TTS	Počet hospitalizací	Počet TTS
20-29	64	1,9	37	1,9	4	1,9
30-39	81	1,8	54	1,8	5	1,8
40-49	122	2,1	81	2,1	6	2,1
50-59	208	1,1	114	1,1	10	1,1
60-69	324	1,0	183	1,0	19	1,0
70-79	547	0,5	278	0,5	45	0,5
80+	1 239	0,4	332	0,4	151	0,4

**Tabulka 2:** Počet umístění na JIP (závažných průběhů), kterým zabránilo očkování vakcínou Vaxzevria v porovnání s počtem nežádoucích účinků (TTS) po očkování na 100 tisíc obyvatel po 1. dávce

Věk	Vysoká incidence covid-19 (886/100 tisíc)		Střední incidence covid-19 (401/100 tisíc)		Nízká incidence covid-19 (55/100 tisíc)	
	Počet JIP	Počet TTS	Počet JIP	Počet TTS	Počet JIP	Počet TTS
20-29	6	1,9	3	1,9	0	1,9
30-39	8	1,8	5	1,8	0	1,8
40-49	15	2,1	10	2,1	1	2,1
50-59	28	1,1	15	1,1	1	1,1
60-69	50	1,0	28	1,0	3	1,0
70-79	78	0,5	39	0,5	6	0,5
80+	110	0,4	29	0,4	13	0,4

**Tabulka 3:** Počet úmrtí, kterým zabránilo očkováním vakcínou Vaxzevria v porovnání s počtem nežádoucích účinků (TTS) po očkování na 100 tisíc obyvatel po 1. dávce

Věk	Vysoká incidence covid-19 (886/100 tisíc)		Střední incidence covid-19 (401/100 tisíc)		Nízká incidence covid-19 (55/100 tisíc)	
	Počet úmrtí	Počet TTS	Počet úmrtí	Počet TTS	Počet úmrtí	Počet TTS
20-29	0	1,9	0	1,9	0	1,9
30-39	3	1,8	2	1,8	0	1,8
40-49	10	2,1	7	2,1	1	2,1
50-59	14	1,1	8	1,1	1	1,1
60-69	45	1,0	25	1,0	3	1,0
70-79	172	0,5	87	0,5	14	0,5
80+	733	0,4	197	0,4	90	0,4

## Věkové omezení pro aplikaci

Vzhledem ke zlepšující se epidemiologické situaci a postupně klesajícímu trendu incidence covid-19 v ČR dochází v mladších věkových skupinách k relativnímu poklesu přínosu vakcinace v prevenci závažných průběhů a úmrtí na covid-19 v porovnání s rizikem vzniku TTS po očkování. Z důvodu prevence tohoto velmi vzácného nežádoucího účinku **nedoporučujeme používat vakcíny Vaxzevria a Janssen u osob do 60 let věku** a upřednostnit jejich aplikaci starším osobám. Při nízké incidenci onemocnění covid-19 v populaci (55/100 tisíc) možné riziko vzniku TTS převyšuje benefit očkování těmito vakcínami v prevenci závažných průběhů a úmrtí ve věkové kategorii osob do 59 let. V populaci nad 60 let však i při nejnižší incidenci infekce covid-19 přínosy očkování převyšují riziko TTS, a to jak pro zvýšené riziko závažného průběhu a úmrtí na infekci covid-19, tak pro výrazně nižší riziko TTS.

U osob, u kterých již bylo zahájeno očkování první dávkou vakcíny Vaxzevria, je možné dokončit schéma aplikací druhé dávky stejné vakcíny.

## Opatření u očkovaných

Při očkování by měl být každý očkovaný informován o možném výskytu nežádoucích reakcí po očkování, včetně možného výskytu extrémně vzácných případů krevních sraženin souvisejících s nízkým počtem krevních destiček. Většina očekávaných nežádoucích účinků má mírný charakter a samovolně odezní do několika dní. Osoby, u kterých se vyskytnou jakékoli závažné příznaky - jako je dušnost, bolest na hrudi, bolest či otoky nohou, přetrvávající bolesti břicha, neurologické příznaky (jako jsou silné a přetrvávající bolesti hlavy, křeče, změny duševního stavu nebo rozmazané vidění) nebo drobné krevní skvrny pod kůží mimo oblast očkování v období od 4-20 dnů po očkování by měly vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Rozpoznáním známek krevních sraženin a nízkých počtů krevních destiček a jejich včasnou léčbou mohou zdravotničtí pracovníci pomoci postiženým při jejich zotavení a vyhnout se komplikacím. Výskyt TTS je kontraindikací aplikace další dávky vektorové vakcíny.

## Diagnostika

Podezření na TTS je možné vyslovit při náhle vzniklých potížích v období do tří týdnů po aplikaci vektorové vakcíny (Vaxzevria nebo Janssen). Syndrom je charakterizován trombocytopenií a progresivními trombózami typicky v mozkových žilních splavech, případně splanchniku, event. plicní embolií a arteriálními ischémiemi. K příznakům může patřit silná perzistentní bolest hlavy nebo jiné neurologické příznaky, silná bolest břicha, dušnost a/nebo bolest na hrudníku, otok a/nebo silná bolest dolních končetin, rozmazané vidění nebo krvácivé projevy.

Nezbytné je vyšetření krevního obrazu. Při normální hodnotě trombocytů je TTS nepravděpodobný a je potřeba zvažovat jiné diagnózy. V přítomnosti trombocytopenie se provádí hemokoagulační vyšetření včetně aPTT, PT, D-dimeru a fibrinogenu. TTS je pravděpodobný při vysokých hodnotách D-dimeru nad 4 mg/l, možný i při 2-4 mg/l. Často bývá snížená hladina fibrinogenu. V případě dostupnosti je vhodné potvrzení diagnózy vyšetřením protilátek anti-PF4 metodou ELISA (HIT ELISA, vyšetření k diagnostice autoimunitní heparinem indukované trombocytopenie). Odběr na hemokoagulační vyšetření by měl být proveden před zahájením terapie.

Při trombocytopenii bez trombózy s normálními nebo téměř normálními hodnotami D-dimeru a normální hladinou fibrinogenu je diagnóza TTS nepravděpodobná. Stejně tak při trombózách bez trombocytopenie, s D-dimerem < 2 mg/l a normálním fibrinogenem se nejedná o TTS. Nicméně při

zjištění trombocytopenie do 3 týdnů po očkování je třeba aktivně pátrat po známkách trombózy, při zjištěné trombóze je třeba vyšetřit počet trombocytů.

Relevantní zobrazovací metody indikované na základě symptomatologie detekují tromboembolické příhody.

## Léčba

Při podezření na TTS by měla být léčba zahájena co nejdříve po odběru potřebných laboratorních vyšetření. Lékem první volby je IVIG v dávce 1 g/kg po dobu 2 dnů a dále dle stavu. Zvažována by měla být terapie kortikosteroidy, zejména při pozdním zahájení léčby IVIG. Zvažována by měla být i plazmaferéza. Transfuze trombocytů je kontraindikována s výjimkou nutnosti korekce trombocytopenie před urgentním neurochirurgickým zákrokem. V případě potřeby neurochirurgické intervence při hodnotě trombocytů  $<100 \times 10^9/l$  je možné podat transfuzi trombocytů po nebo současně s aplikací IVIGu. Kontraindikovány jsou agonisté trombopoetinového receptoru (eltrombopag - Revolade). Fibrinogemie by neměla klesnout pod 1,5 g/l a je ji možné korigovat koncentrátem fibrinogenu (Haemocomplettan P) nebo kryoprecipitátem.

Při antikoagulační terapii je vždy nutné pečlivě posuzovat klinický stav a zvažovat riziko trombotických příhod a riziko krvácení. Při hodnotách fibrinogenu  $>1,5$  g/l a trombocytech  $>30 \times 10^9/l$  by měla být zvažována non-heparinová antikoagulační terapie přímými perorálními antikoagulancii (DOAC) nebo fondaparinuxem (Arixtra). V případě přetrvávající významné trombocytopenie se podávají jen nízké dávky antikoagulancií. Při nepřítomnosti zjevných trombóz, ale při trombocytopenii a zvýšeném d-dimeru by měla být zvažována tromboprofylaxe DOAC nebo fondaparinuxem. Podání jakékoliv formy heparinu včetně proplachu infuzního systému je kontraindikováno, pokud není prokázána negativita anti-PF4 ELISA protilátek (HIT ELISA). Do dosažení normálních hodnot trombocytů, fibrinogenu a d-dimeru jsou kontraindikované také antiagregační látky.

Antikoagulační léčba by měla pokračovat nejméně 3 měsíce. V případě jen arteriálních trombóz je možné po normalizaci trombocytopenie, d-dimeru a fibrinogenu převést pacienta na antiagregační léčbu, která by měla pokračovat 3 měsíce. Je nutné monitorování krevního obrazu (trombocytopenie) a je možné po 4 týdnech zopakovat vyšetření anti-PF4 ELISA (HIT ELISA).

Preventivní podávání antikoagulancií či antiagregancií před očkováním není v žádném případě opodstatněné a může způsobit další nežádoucí účinky.

Podezření na TTS je nutné hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (<https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>).

## Riziko krevních sraženin po očkování versus jiné příčiny

Riziko vzniku TTS po očkování vakcínou Vaxzevria (AstraZeneca) je velmi vzácné, na základě zatím dostupných hlášení je přibližně 1 případ na 100 000 očkovaných. Riziko krevních sraženin u žen užívajících hormonální antikoncepci je vyšší a pohybuje se v rozmezí 0,06-0,14 %. U kuřáků je riziko žilní tromboembolie odhadováno na 0,18 % za rok. Riziko žilní tromboembolie u pacientů hospitalizovaných s covidem-19 se odhaduje v rozmezí 9–21 % (9 % u všech hospitalizovaných, 21 % u pacientů hospitalizovaných na JIP).

## Zdroj

1. WHO. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine. 7 April 2021.  
<https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety>
2. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 20 April 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
3. EMA. EMA's safety committee continues investigation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca and thromboembolic events – further update. 15 March 2021.  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-safety-committee-continues-investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events>
4. EMA. Interim Opinion of the Committee for Medicinal products for Human Use pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for Vaxzevria. 23 April 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/interim-opinion-committee-medicinal-products-human-use-pursuant-article-53-regulation-ec-no-726/2004-vaxzevria\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/interim-opinion-committee-medicinal-products-human-use-pursuant-article-53-regulation-ec-no-726/2004-vaxzevria_en.pdf)
5. EMA. Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualisation. 23 April 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf)
6. EMA. Summary Safety Report –Appendix 15, AZD1222 (Response to PRAC request dated 08 March 2021), 12 March 2021 (Data in file).
7. [https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))
8. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf)
9. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/01-COVID-Bell-508.pdf>
10. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>
11. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/05-COVID-Oliver-508.pdf>
12. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104882>
13. Shay DK, Gee J, Su JR, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine — United States, March–April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:680–684. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e2>
14. Stanovisko výboru ČSTH k problematice očkování proti infekci COVID-19 očkovací látkou firmy AstraZeneca [https://csth.cz/wp-content/uploads/2021/04/O%C4%8Dkov%C3%A1n%C3%AD-CV-19-a-AZ-vakc%C3%ADna\\_pro-odborn%C3%ADky.pdf](https://csth.cz/wp-content/uploads/2021/04/O%C4%8Dkov%C3%A1n%C3%AD-CV-19-a-AZ-vakc%C3%ADna_pro-odborn%C3%ADky.pdf)
15. Prozatímní doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu pro diagnostiku a léčbu vakcínou mediované imunitní trombotické trombocytopenie vyvolané vakcinací proti SARS-Cov-2. aktualizace 20.4. 2021. [https://csth.cz/wp-content/uploads/2021/05/CSTH\\_ISTH\\_VITT\\_Guidance\\_2\\_2021-04-23\\_logo\\_1.pdf](https://csth.cz/wp-content/uploads/2021/05/CSTH_ISTH_VITT_Guidance_2_2021-04-23_logo_1.pdf)
16. American Society of Hematology. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia), version 1.4, 29 April 2021.  
<https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>