

Hanna Pitkänen, Veli-Jukka Anttila, Nina Forss, Kirsi-Maija Kaukonen, Ilkka Tierala ja Riitta Lassila

## COVID-19-adenovirusvektirokotteen aiheuttama hyytymishäiriö

COVID-19-infektioiden estämiseen kehitetyt adenovirusvektirokotteet aiheuttavat erittäin harvinaisena haittavaikutuksena vaikeita hyytymishäiriöitä, joissa kehittyy verihutaleita aktivoivia vasta-aineita. Tilan kansainvälinen nimitys on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) tai tromboottinen trombosytopeeninen oireyhtymä (TTS), jolle ominaisia ovat trombosytopenia, positiiviset verihutaletekijä 4 (PF4) -hepariinivasta-aineet ilman hepariinin käyttöä sekä valtimo- ja laskimotukokset. Hyytymishäiriön nopea diagnosointi on tärkeää, sillä tilaan liittyy jopa 40 %:n kuolleisuus. Hoidon kulmakivet ovat antikoagulaatio muilla kuin hepariinivalmisteilla ja suonensisäisen immunoglobuliinin antaminen trombosyyttiaktivaatiota aiheuttavien vasta-aineiden syrjäyttämiseksi.

**C** COVID-19-infektioon on kesäkuun 2021 alkuun mennessä sairastunut maailmanlaajuisesti 172 miljoonaa ihmistä, joista yli 3,7 miljoonaa on menehtynyt (1). Etenkin vaikeassa tautimuodossa infektioon itsessään liittyy suurentunut verisuonitukosten riski. Tavallisia verisuonitukoksia ovat laskimotukokset ja keuhkoemboliat, mutta erityisesti verisuonten mikrotukokset johtavat yleistyneisiin elinvaurioihin (2–4).

**Rokotteet ja hyytymishäiriö.** COVID-19-pandemian hillitsemisessä keskeistä ovat rokotteet. Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) on toistaiseksi myöntänyt ehdollisen myyntiluvan neljälle koronavirusrokotteelle. BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ja mRNA-1273 (Moderna) perustuvat lähetti-RNA-tekniikkaan. Rokotteen lähetti-RNA saa ihmisen solun tuottamaan lyhytaikaisesti SARS-CoV-2-viruksen S-piikkiproteiinia. Elimistön puolustusjärjestelmä tunnistaa tämän vieraaksi antigeeniksi ja alkaa tuottaa immuunivastetta S-piikkiproteiinia kohtaan.

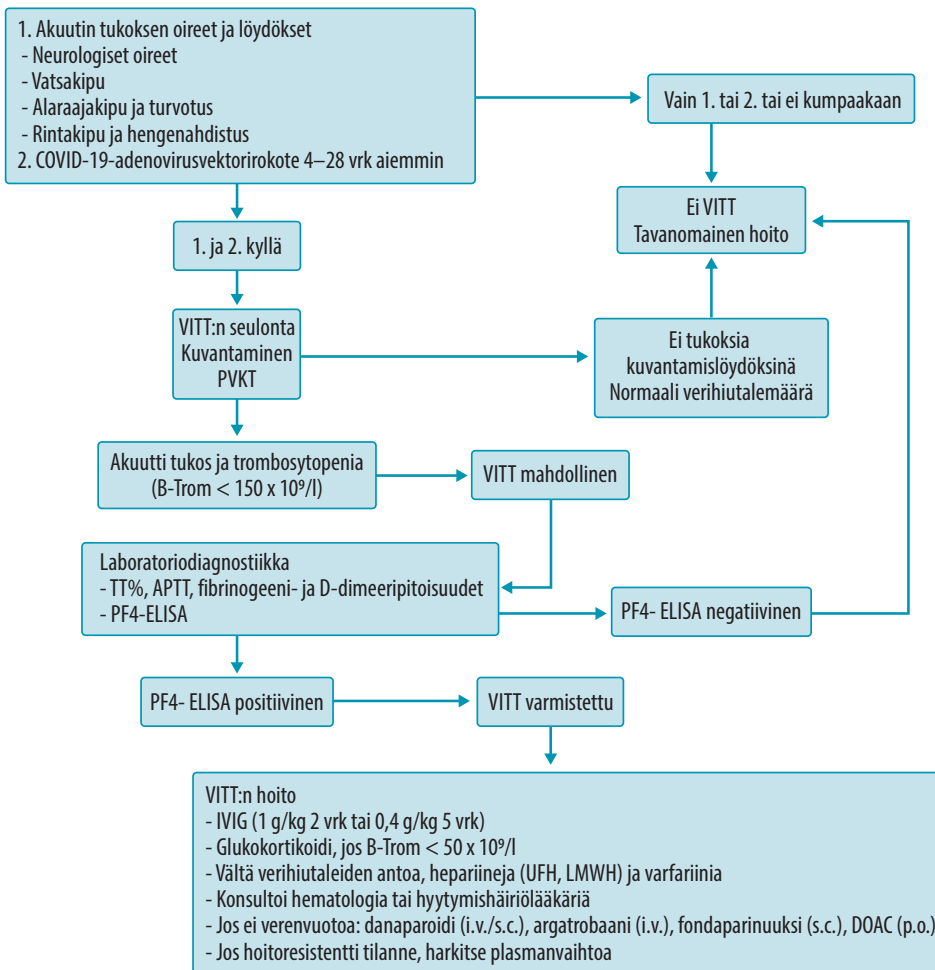
ChAdOx1-rokotteessa (AstraZeneca) simpanssin adenovirusvektori kantaa SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinin DNA:n kohdesolun sisälle vasta-ainetuotantoa varten. Ad26.

COV2.S-rokotteessa (Johnson&Johnson/Janssen) rokotteessa kuljettimena on ihmisen rekombinantti adenovirusvektori.

COVID-19-adenovirusvektirokotteisiin on raportoitu liittyvän erittäin harvinaisena haittavaikutuksena epätyypillinen hyytymishäiriö, jossa kehittyy PF4:ää (verihutaleperäinen ensilinjan kemokiini neutrofileille) ja elimistön omia hepariinirakenteita tunnistavia verihutaleita aktivoivia vasta-aineita (5,6). Tavallisimmin hepariinin aiheuttamaa trombosytopeniaa (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) esiintyy hepariinihoitoa saaneilla potilailla, joilla ilmenee trombosyytteihin kohdistuvien IgG-luokan vasta-aineiden laukaisema paradoksaalinen verihutaleaktivaatio, tukosmuodostus ja trombosytopenia.

On myös kuvattu autoimmuuni HIT (aHIT), jossa trombosytopeniaa aiheuttavia vasta-aineita syntyy ilman aiempaa altistumista hepariinille. Tällöin immunologisena mekanismina ovat PF4:n kanssa reagoivat negatiivisesti varautuneet DNA tai polyfosfaatti. Myös eräät syöpälääkkeet ja elimistön omat hepariinkaltaiset rakenteet voivat sitoutua PF4:n kanssa ja aiheuttaa epätoivotun immuunivasteen (7).

Verihutaleita aktivoivia PF4/hepariini-kom-



**KUVA 1.** VITT:n (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) hoitoalgoritmi. Mikäli PF4-ELISA-tutkimus ei ole saatavilla, mutta plasman D-dimeeripitoisuus on yli 4 mg/l, hoida kuin VITT:tä. Algoritmin pohjana on ISTH-järjestön (International Society on Thrombosis and Hemostasis) VITT:n diagnosointi- ja hoito-ohje.

APTT = aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika, DOAC = suora antikoagulantti, i.v. = laskimoon, IVIG = laskimoon ruiskutettava immunoglobuliini (intravenous immunoglobulin), LMWH = pienimolekyylinen hepariini, p.o. = suun kautta, PF4 = verihiiutaletekijä 4, PVKT = perusverenkuva ja trombosyyttimäärä, s.c. = ihon alle, TT% = tromboplastiiniaika, UFH = fraktioimaton hepariini

pleksia vastaan muodostuneita vasta-aineita voidaan osoittaa globaalisti immunoglobuliineja tunnistavalla ELISA-menetelmällä (esimerkiksi HUSLABissa Asserachrom HPIA) ja vasta-aineita osoittavalla pikatestillä (esimerkiksi HUSLABissa ID-PaGIA Heparin/PF4 Antibody Test) (7).

AstraZenecan ja Johnson&Johnson/Janssenin COVID-19-adenovirusvektorirokotteiden laukaiseman immunologisen tromboottisen trombosytopenian (VITT tai TTS) kuvasi ensimmäisenä saksalaisprofessori Greinacher

ryhmineen (5). Myös VITT:ssä muodostuu aHIT:n tavoin trombosytopeniaa aiheuttavia hepariinivasta-aineita PF4-välitteisesti vasteena rokotteelle ilman aiempaa altistusta hepariinille (5,7). Hyytymishäiriölle tunnusomaista ovat trombosytopenia (veren trombosyyttimäärä 20–150 x 10<sup>9</sup>/l), joka kattaa yleensä potilaan tyyppillisen verihiiutalemäärän puolittumisen, ja epätyypilliset verisuonitukokset, kuten aivojen laskimosinus- ja viskeraalialueen tromboosit, mutta myös keuhkoemboliat (KUVA 1).

Tapausselostuksia AstraZenecan koronavi-

rusrokotteen aiheuttamista VITT-tapauksista on julkaistu muun muassa Saksasta, Itävallasta, Norjasta, Isosta-Britanniasta, Italiasta ja Kanadasta. Potilaat ovat hakeutuneet hoitoon 1–3 viikkoa rokotuksen jälkeen, mutta vasta-ainetta saatetaan havaita jopa 100 vrk:n kuluttua rokotteen saamisesta (WHO, käsikirjoitus). Pienellä osalla on todettu vaikea yleistynyt suonensisäinen hyyytyminen (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, DIC), johon liittyy suuri kuolleisuus (5,6,8–11). Johnson&Johnson/Janssenin koronavirusrokotteen on raportoitu aiheuttavan VITT-tapauksia Yhdysvalloissa (12,13).

Britanniasta ilmoitettiin aluksi vain yksittäistapauksia, mutta toukokuun lopussa tapauksia oli raportoitu jo 348, joista 61 on johtanut potilaan menehtymiseen (14). Toukokuussa 2021 Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos (THL) rajasi varovaisuusperiaatteen mukaan AstraZenecan koronavirusrokotteen käytön vain yli 65-vuotiaille. Johnson&Johnson/Janssenin koronavirusrokotetta ei otettu käyttöön Suomessa (15).

Hyytymisyksikköön saapuneiden konsultatioiden perusteella Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriin (HUS) alueella on hoidettu viittä VITT-potilasta, joista yksi on menehtynyt. Kuvaamme kolmen VITT-potilaan, jotka kaikki saivat AstraZenecan COVID-19-adenovirusvektorirokotteen, taudinkulun ja hoidon. Kaksi potilasta ja menehtyneen potilaan omaiset ovat antaneet suostumuksen potilastietojen esittelyyn.

## Potilastapaukset

**POTILAS 1.** Neljäkymmentävuotias mies sairasti tyyppin 2 diabetesta, kohonnutta verenpainetta, hyperlipidemiaa ja vaikeaa uniapneaa. Riskitekijöinä olivat merkittävä ylipaino (painoindeksi 39 kg/m<sup>2</sup>) ja tupakointi (kymmenen savuketta/vrk). Potilaalle nousi koronavirusrokotteen saamisen jälkeen kuumetta, joka laski seuraavana päivänä mutta nousi uudelleen viikon kuluttua. Koronatesti oli negatiivinen.

Potilas hakeutui päivystykseen rintakivun vuoksi yhdeksän päivän kuluttua rokotteen saamisesta. Tällöin plasman troponiini I (TnI) -pitoisuus oli 450 ng/l (viitealue < 45 ng/l). Potilas siirtyi jatkohoitoon sydänvalvontaan oireiden ja löydösten viitatessa sydäninfarktiin tai rajuun sydänlihastulehdukseen. Neurologinen status oli

normaali. Tulovaiheen laboratoriotutkimuksissa DIC:n kriteerit täytyivät osin: trombosytopenian lisäksi plasman D-dimeeripitoisuus (P-FiDD) oli suuri ja fibrinogeenipitoisuus pieni, mutta tromboplastiniaika oli normaali (**TAULUKKO**).

Seurannassa puhe muuttui hitaaksi ja kehittyi oikeanpuoleinen näkökenttäpuutos. Aivojen tietokone-tomografiassa (TT) todettiin vasemmalla pääläen- ja takaraivolohkon alueella 4 cm:n läpimittainen aivojen sisäinen verenvuoto (**KUVA 2**). Seuraavana päivänä verenvuodon taustalla havaittiin aivoerisuonten TT-angiografiassa laaja sinustromboosi, ja ELISA-menetelmällä määritetyt positiiviset hepariinivasta-aineet sopivat VITT:hen. Toistetuista verihiutalesirroista ja fibrinogeenin antamisesta huolimatta trombosytopenia syveni, eikä fibrinogeenipitoisuus korjaantunut (**KUVA 3** ja **TAULUKKO**). Aivolaskimotukoksen hoidoksi aloitettiin asetyylisalisyylihappo (ASA) ja annettiin danaparoidianos, jota jatkettiin infuusiolla.

Potilaan tajunta heikkeni 11 vuorokautta rokotuksen jälkeen, ja hänelle kehittyi mustuaisten puoliero. Pään TT:ssä vuodon todettiin laajentuneen (**KUVA 2**). Danaparoidilääkitys lopetettiin ja aloitettiin suonensisäinen gammaglobuliinilääkitys (VIG-hoito). Potilas siirrettiin neurokirurgiseen yksikköön hemikraniektomiaan aivopaineen alentamista varten. Toimenpiteessä todettiin voimakas aivoturvotus ja poikkeavan korkea laskimopaine. Potilas menehtyi samana päivänä pian toimenpiteen jälkeen.

**POTILAS 2** on 21-vuotias nainen, joka sai allogeenisen kantasolusiirteen vuonna 2017 akuutin lymfaattisen leukemian hoitona. Leukemia on remissiossa, eikä verenkuvassa alkuvuonna 2021 havaittu poikkeavuuksia. Lisäksi hänellä on tyyppin 1 diabetes, luuinfarktit ja reisoluiden avaskulaariset kuoliot. Hän on infektiokerkkä ja hänen painoindeksinsä on 30 kg/m<sup>2</sup>.

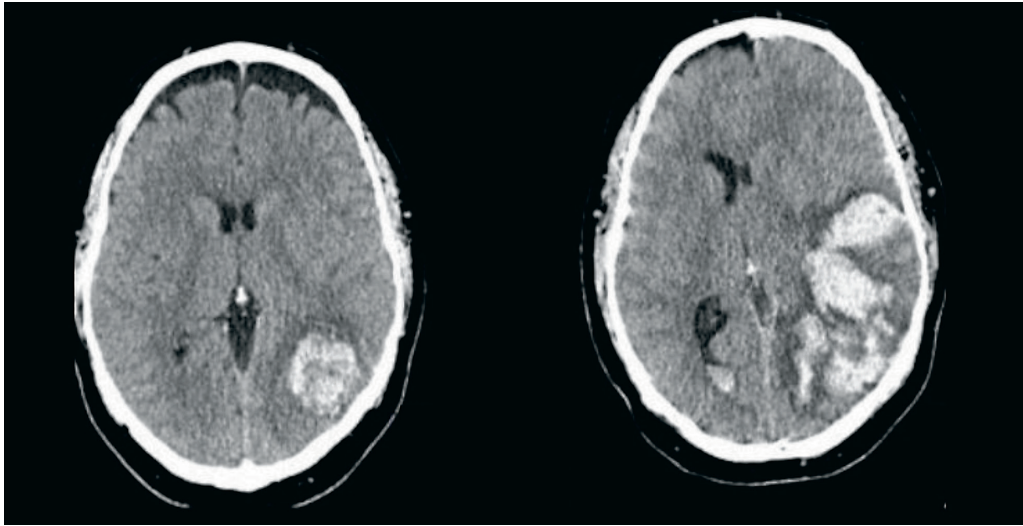
Korkea kuume nousi illalla koronavirusrokotuksen jälkeen. Kolmen vuorokauden kuluttua potilas hakeutui ensiapuun, ja veriviljelyssä kasvoi *Escherichia coli*. Mikrobilääkehoidon jälkeen potilas kotiutui kahdeksantena rokotuksen jälkeisenä päivänä. Tulovaiheessa todettu lievä trombosytopenia korjaantui kotiutumiseen mennessä (**KUVA 3**).

Kahdentoista päivän kuluttua rokotteen saamisesta potilas hakeutui uudelleen ensiapuun kolme vuorokautta kestäneen voimakkaan päänsäryn vuoksi. Alkuun laboratoriotutkimuksissa veren trombosyttimäärä oli pieni ja plasman D-dimeeripitoisuus suurentunut. Fibrinogeenipitoisuus oli viitealueella ja tromboplastiniaika yli viitealueen (**TAULUKKO**).

Magneettikuvauksessa todettiin sinustromboosi, jossa ylemmän sinus sagittaliksen otsalohkon puoleinen osa oli pääosin hyytymän täyttämä, vaikka natiivi-TT:ssä tukos ei erottunutkaan. Aivolaskimotukoksen hoidoksi aloitettiin tintsapariini. Kun rokotuksesta oli kulunut 15

**TAULUKKO.** Potilaiden laboratoriotutkimustulokset sairaalaantulovaiheessa, danaparoidilääkityksen aloitusvaiheessa, ennen laskimoon ruiskutettavan immunoglobuliinin (IVIG-hoito) aloitusta, kotiutusvaiheessa ja seurantakäynnin yhteydessä noin kuukauden kuluttua rokotteen saamisesta. Normaaliarvot: hemoglobiinipitoisuus (miehet 134–167 g/l, naiset 117–155 g/l), veren leukosyyttimäärä  $3,4\text{--}8,2 \times 10^9/l$ , veren trombosyyttimäärä  $150\text{--}360 \times 10^9/l$ , CRP-pitoisuus alle 4 mg/l, tromboplastiiniaika 70–130 %, plasman fibrinogeenipitoisuus 2–4 g/l, plasman fibriniin D-dimeeripitoisuus (FIDD, alle 0,5 mg/l).

		Potilas 1 (mies)	Potilas 2 (nainen)	Potilas 3 (mies)
<b>Hemoglobiini-</b> <b>pitoisuus</b> <b>(g/l)</b>	Sairaalaantulovaihe	147	106	146
	Danaparoidilääkityksen aloitus	131	103	138
	IVIG-hoidon aloitus	106	100	134
	Kotiutus	–	100	125
	Seurantakäynti kotiutuksen jälkeen	–	102	127
<b>Leukosyyt-</b> <b>timäärä</b> <b>(x 10<sup>9</sup>/l)</b>	Sairaalaantulovaihe	7,7	6,4	7,6
	Danaparoidilääkityksen aloitus	6,7	4	5,6
	IVIG-hoidon aloitus	10,4	3,5	5,5
	Kotiutus	–	5,9	5,0
	Seurantakäynti kotiutuksen jälkeen	–	3,6	5,8
<b>Trombo-</b> <b>syyttimäärä</b> <b>(x 10<sup>9</sup>/l)</b>	Sairaalaantulovaihe	40	54	55
	Danaparoidilääkityksen aloitus	53	62	55
	IVIG-hoidon aloitus	30	64	55
	Kotiutus	–	189	291
	Seurantakäynti kotiutuksen jälkeen	–	200	204
<b>CRP-pitoisuus</b> <b>(mg/l)</b>	Sairaalaantulovaihe	139	40	79
	Danaparoidilääkityksen aloitus	76	–	62
	IVIG-hoidon aloitus	46	21	43
	Kotiutus	–	19	–
	Seurantakäynti kotiutuksen jälkeen	–	20	–
<b>Tromboplas-</b> <b>tiiniaika (%)</b>	Sairaalaantulovaihe	73	> 170	78
	Danaparoidilääkityksen aloitus	69	148	94
	IVIG-hoidon aloitus	61	> 170	102
	Kotiutus	–	163	109
	Seurantakäynti kotiutuksen jälkeen	–	163	106
<b>Fibrinogeeni-</b> <b>pitoisuus (g/l)</b>	Sairaalaantulovaihe	1,0	–	2,5
	Danaparoidilääkityksen aloitus	1,0	2,6	2,9
	IVIG-hoidon aloitus	1,2	2,8	2,1
	Kotiutus	–	3,6	3,6
	Seurantakäynti kotiutuksen jälkeen	–	4,4	3,0
<b>D-dimeeripi-</b> <b>toisuus (mg/l)</b>	Sairaalaantulovaihe	> 128	–	101
	Danaparoidilääkityksen aloitus	> 128	3,0	64
	IVIG-hoidon aloitus	111	1,5	81
	Kotiutus	–	1,4	1,3
	Seurantakäynti kotiutuksen jälkeen	–	0,6	0,5



**KUVA 2.** Potilaan 1 pään tietokonetomografiassa nähdään aivoverenvuoto vasemmalla. Vasen kuva yhdeksän vuorokautta rokotuksesta neurologisten oireiden ilmaannuttua. Oikeassa kuvassa kaksi vuorokautta myöhemmin potilaan tajunta on heikentynyt, merkittävästi lisääntyneet verenvuoto ja turvotus aiheuttavat aivo-selkädynnestekierron häiriön.

vuorokautta, COVID-19-nukleiinihappotesti oli negatiivinen ja trombositimäärä  $50 \times 10^9/l$ . Hepariniivastaine pikatesti oli negatiivinen, mutta kolme vuorokautta myöhemmin ELISA-testi vastattiin positiiviseksi.

VITT-epäilyn vuoksi tintsapariinilääkitys lopetettiin ja tilalle aloitettiin danaparoidi. Potilaalle aloitettiin 22 vuorokauden kuluttua rokotuksesta IVIG-hoito annoksella 0,4 g/kg, ja hoitoa jatkettiin viiden vuorokauden ajan. Verihiutalemäärä alkoi suurentua ja trombosytopenia korjaantui, kun rokotuksesta oli kulunut 27 päivää (KUVA 3). Tällöin potilas kotiutui. Danaparoidilääkitys jatkui kotiutumisen jälkeen. Kun sinuslaskimot todettiin seurantakuvauksessa avoimiksi, vaihdettiin tilalle fondaparinuuki. Potilas on voinut kotiutumisen jälkeen hyvin.

**POTILAS 3** on 58-vuotias mies, jolla on kaksiluskainen aorttaläppä ja vaikea läppävuoto, jonka vuoksi hän on läppäleikkauksijonossa. Lisäksi hyperlipidemian hoitoon on käytetty etsetimibiä. Viikon kuluttua rokotteen saamisesta potilaalle nousi kuume ja ilmaantui päänsärkyä. Hän hakeutui ensiapuun yhdeksän päivää rokotamisen jälkeen näiden oireiden ja akuutin ylävatsakivun vuoksi.

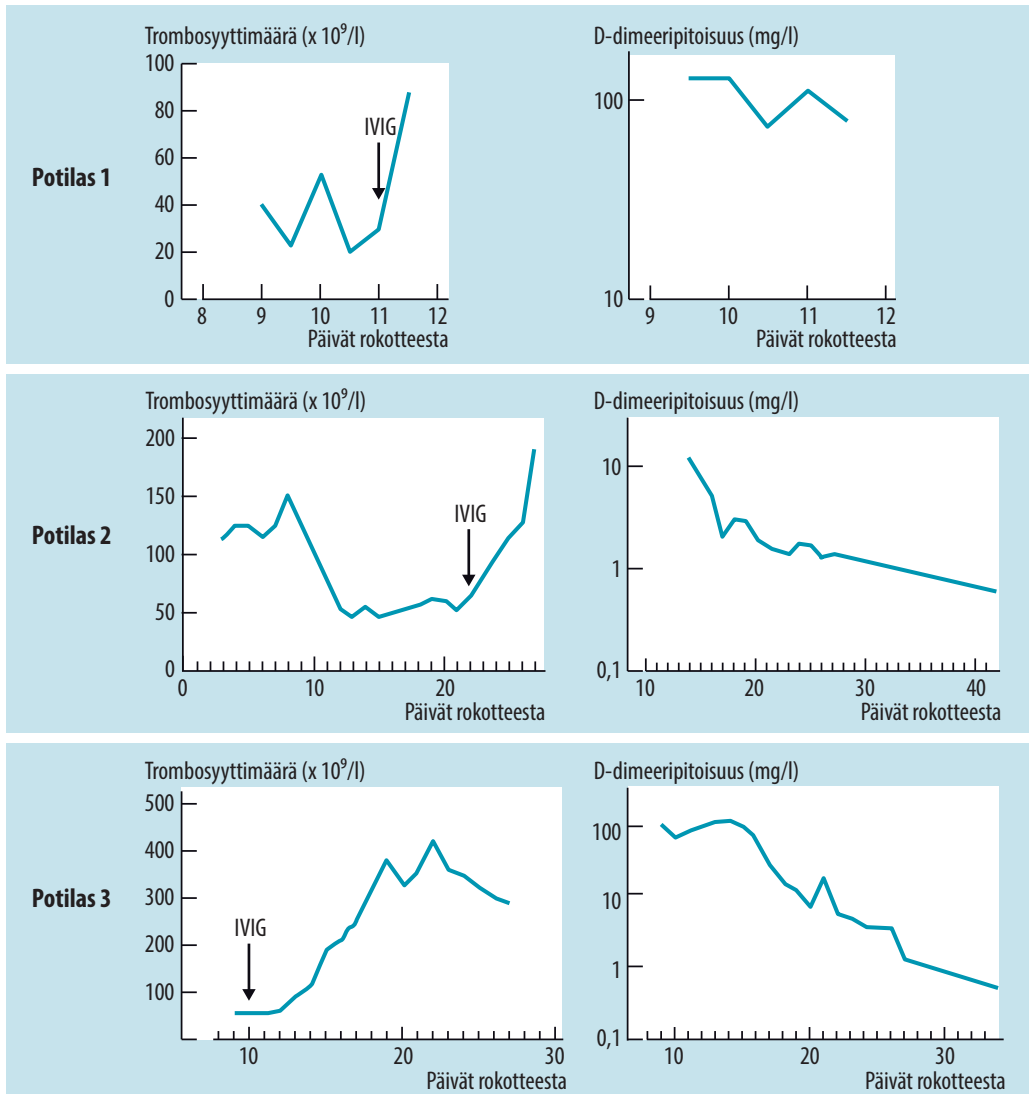
Ensivavassa todettiin sydämen alaseinämän ST-noussuinfarkti (TnI-pitoisuus 1501 ng/l). Tulovaiheessa potilaalla oli trombosytopenia ja hänen D-dimeeripitoisuutensa oli hyvin suuri, mutta tromboplastiiniaika ja fibrinogeenipitoisuus olivat normaalit (TAULUKKO). Ennen siirtoa yliopistosairaalaan hän sai suun kautta ASA:a ja tikagreloria sekä suoneen enoksapariinia.

Sepelvaltimoiden varjoainetutkimuksessa oli oikean

sepelvaltimon haaran totaali tukos, joka hoidettiin pallolaajennuksella ja metalliverkolla. Sepelvaltimo tukkeutui kuitenkin jo toimenpiteen aikana, joten potilaalle annettiin boluksina eptifibatidia ja fraktioimatonta hepariinia. Metalliverkko ei kuitenkaan pysynyt avoimena. Toimenpiteen jälkeen lääkitykseksi suunniteltiin enoksapariiniin, ASA:n ja tikagrelorin yhdistelmää. Päänsärlyn ja trombosytopenian vuoksi edettiin pään magneettikuvaukseen, jossa todettiin kaksi mikrovuotoa oikealla ohimo- ja takaraivolohkon alueella ja vasemmalla aivojen sivukammion vieressä.

VITT-epäilyn vuoksi otettu ELISA-testi vastattiin positiiviseksi. Tikagrelori- ja ASA-lääkitystä jatkettiin stentin vuoksi, mutta enoksapariinilääkitys lopetettiin. Kymmenen päivää rokotuksen jälkeen potilaalle aloitettiin danaparoidiprofylaksi ja IVIG-hoito (1 g/kg) kahden peräkkäisen vuorokauden ajaksi. Verihiutalemäärä alkoi suurentua kolmen vuorokauden kuluttua IVIG-hoidon aloituksesta. D-dimeeripitoisuus alkoi kuitenkin suurentua uudelleen 13 päivän kuluttua rokotteen saamisesta (KUVA 3). Tällöin vasemman käynnärvarren perifeerisestä kanyylista alkanut koko käsivarren ulompi iholaskimo oli tukossa. Kanyyli poistettiin ja danaparoidiannos suurennettiin hoitotasolle, jolloin tukos liukeni nopeasti.

Seuraavana päivänä ilmaantui uudelleen ylävatsakipua, ja 15 päivää rokotuksen jälkeen vatsan kaikuvaudessa todettiin porttilaskimotukos. Danaparoidiannosta suurennettiin edelleen, mutta ASA-lääkitys tauotettiin tikagrelorilääkityksen jatkuessa. Kolmen viikon kuluttua rokotuksesta danaparoidiannosta pienennettiin, ja ASA aloitettiin uudelleen seuraavana päivänä



**KUVA 3.** Potilaiden veren trombosyttimäärä ja plasman D-dimeeripitoisuudet ajan myötä. IVIG-hoidon (laskimoon ruiskutettava immunoglobuliini, intravenous immunoglobulin) antamisajankohta merkitty mustalla nuolella. Trombosyttimäärän viitealue 150–360 x 10<sup>9</sup>/l ja D-dimeeripitoisuuden < 0,5 mg/l.

yleistyneen verihitaleaktivaation ja tukostaipumuksen vuoksi.

Potilaan vointi koheni, ja hän kotiutui 27 päivän kulluttua rokotteen saamisesta lääkityksensä danaparoidi, ASA ja tikagrelori. Uudessa kaikukuvauksessa porttilaskimotukos oli ennalallaan. Trombosyttimäärä ja D-dimeeripitoisuus olivat normalisoituneet 34 vuorokautta rokotuksen jälkeen otetussa näytteessä (KUVA 3). Tikagrelorilääkitystä jatkettiin, mutta ASA lopetettiin, ja danaparoidin tilalle aloitettiin fondaparinuuksi. Viiden viikon kulluttua rokotuksesta hepariinivasta-ainemääritykset ovat edelleen positiiviset, mutta potilas on vointiinsa tyytyväinen.

## Pohdinta

COVID-19-adenovirusvektorirokotteiden aiheuttama hyytymishäiriö on niin harvinainen, että se ei tullut esille myyntilupaa varten tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. EMA arvioi oireyhtymän esiintyvyydeksi noin 1/100 000 AstraZenecan koronavirusrokotteella rokotettua kohden (16). Suomessa kolmen potilaamme sairastumisen aikaan kyseistä rokotetta oli annettu noin 184 000 henkilölle (17). Muuallakin ilmaantuvuus on lisääntynyt seurannan te-



hostuttua. Kuvaamamme potilastapaukset ovat Norjan, Saksan ja Britannian tapausten kaltaisia (5,6,8). Toistaiseksi ei ole pystytty osoittamaan VITT-oireyhtymälle spesifisiä riskitekijöitä.

**VITT-diagnoosi – milloin epäilen?** VITT:tä tulisi epäillä, mikäli potilaalla ilmenee 4–28 päivää COVID-19-adenovirusvektorirokotuksen jälkeen mustelmataipumusta, valtimo- tai laskimotukokseen viittaavia oireita ja trombosytopeniaa. Lisäksi pelkän trombosytopenian tulisi uutena löydöksenä rokotuksen jälkeen herättää VITT-epäily (trombosyttimäärä tyypillisesti 20–100 x 10<sup>9</sup>/l).

Toisaalta myös immunotrombosytopenioita (ITP) (trombosyttimäärä tyypillisesti < 20 x 10<sup>9</sup>/l) on havaittu COVID-19-rokotteen yhteydessä ilman VITT-oireyhtymää (18). Potilaista kannattaa tutkia D-dimeeripitoisuus, joka on tyypillisesti selvästi suurentunut (yli 4 mg/l) tukoksien aiheuttamana. Oireet voivat olla tukoksen sijainnin mukaan moninaisia: esimerkiksi neurologisia oireita, kuten pitkittynyttä päänsärkyä ja näköhäiriöitä, hengenahdistusta, rintakipua ja vatsakipua.

Jos COVID-19-adenovirusvektorirokotteen hiljattain saaneella potilaalla on edellä mainittuja verisuonitukokseen sopivia oireita, suurentunut D-dimeeripitoisuus ja pieni verihiutalemäärä, hänet pitää lähettää päivystyksellisesti erikoissairaanhoitoon VITT-epäilyn vuoksi. Toisaalta normaali verihiutalemäärä, D-dimeeripitoisuus alle 1 mg/l ja oireen väistyminen seurannassa riittävät VITT:n poissulkemiseen (**KUVA 1**).

## Suurentunut fibrinogeeni- ja D-dimeeripitoisuus – elimistön yritys pysäyttää taudinaiheuttaja

Tulehdusreaktiossa elimistö pyrkii pysäyttämään taudinaiheuttajan fibriinikertymillä. Koe-eläintutkimuksissa sekä fibrinogeenin puute että häiriöt fibriinin polymerisoinnissa ennustavat suurempaa infektiokuolleisuutta (19). Veren hyytymisjärjestelmän yliaktivoitua tasapaino fibriinin tuotannon ja fibrinolyysin välillä järkkyy, jolloin verenkiertoon ilmestyy poikkeavan suuri määrä D-dimeeriä. Veren aktivoitunut hyytymisjärjestelmä kuluttaa ve-

## Ydinasiat

- ▶ COVID-19-adenovirusvektorirokotteet aiheuttavat erittäin harvinaisena mutta vakavana haittavaikutuksena epätyypillisen hyytymishäiriön.
- ▶ Hyytymishäiriö johtuu epätoivotusta immuunireaktiosta, jossa muodostuu verihiutaleita aktivoivia, verihiutaletekijä 4:n tunnistavia vasta-aineita.
- ▶ Samanaikainen tromboosi ja trombosytopenia ilmenevät 4–28 vrk:n kuluttua rokotamisen jälkeen, mutta myös myöhemmin ilmaantuva taudinkuva on mahdollinen.
- ▶ Keskeistä on hyytymishäiriön nopea tunnistaminen ja hoidon kohdentaminen verisuonitukosten mukaan.
- ▶ Hoidon kulmakivet ovat IVIG-hoito ja antikoagulaatio muilla kuin hepariiniainemilla.

rihiutaleita, hyytymistekijöitä ja luonnollisia antikoagulantteja, mistä pahimmillaan seuraa DIC. Tällöin suojausmekanismi kääntyy itseään vastaan ja johtaa yhtä aikaa ilmeneviin tukoksiin ja verenvuotoihin (20).

Verihiutaleaktivaatiota seuraa PF4-välitteinen neutrofilien ensilinjan kemokiinieritys. PF4 tarttuu joko rokotteen DNA:han tai negatiivisesti varautuneisiin molekyyliin ja muuntuu rakenteeltaan immunogeeniseksi. Tällöin kehittyä IgG-luokan vasta-aineita, jotka aktivoivat hallitsemattomasti trombosyyttejä tyypin II Fc-gammareseptori (FcγRII) -välitteisesti (21).

## Miten hoidan erikoissairaanhoidossa?

Päivystyksyksikössä pyydetään välittömästi hepariinin tunnistavat vasta-aineet, joiden osalta pikatesti ei ole välttämättä positiivinen, mutta ELISA-testi on (**KUVA 1**). Erotusdiagnostisesti tulee sulkea pois muut verisuonitukosten ja trombosytopenian aiheuttajat, kuten DIC

(protrombiiniaika, tromboplastiiniaika tai INR), tromboottinen trombosytopeninen purppura (vähäinen ADAMTS-13-aktiivisuus) ja fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (lupusantikoagulantti, beeta-2-glykoproteiini 1- ja kardiolipiinivasta-aineet) ja ITP, jossa verihiutalemäärät ovat tyypillisesti hyvin pieniä ( $< 20 \times 10^9/l$ ).

VITT-potilaan hoidossa keskeistä on ensin IVIG-hoidon nopea aloitus ja sitten hepariinin välttäminen ja sitä korvaavan antikoagulantin käyttö. IVIG-hoitoannos on joko 1 g/kg kahden vuorokauden ajan tai 0,4 g/kg viiden vuorokauden ajan, mikäli potilaalla on hyperviskoositeetti tai munuaisten vajaatoimintaa. IVIG-hoidon tavoitteena on kilpailla verihiutaleiden Fc $\gamma$ RII-immunoreseptoriin sitoutumisesta VITT:n aiheuttaman PF4-vasta-ainekompleksin kanssa, jolloin verihiutaleaktivaatio laantuu.

Glukokortikoidin antamista tulee harkita, jos IVIG-hoito viivästyy ja verihiutalemäärä on alle  $50 \times 10^9/l$ , glukokortikoidilääkityksen hyytymistä kiihdyttävä vaikutus kudostekijäsynteesin ja hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden lisääntymisen kautta on kuitenkin tiedostettava (22). Hepariinivalmisteiden antamista ja verihiutalesiirtoja tulee välttää. Fibrinogeenia voidaan antaa, jos sen pitoisuus plasmassa on alle 1,5 g/l. Jos verihiutalemäärä on yli  $30 \times 10^9/l$  ja fibrinogeenipitoisuus yli 1,5 g/l eikä potilaalla

ole merkittävää verenvuotoa, antikoagulaatiohoito on tarpeen tilan hallitsemiseksi, kun on todettu verisuonitukos tai -tukoksia (KUVA 1).

Valtimotukos edellyttää verihiutaleiden estäjän liittämisen hoitoon. Olemme valinneet omille potilaillemme antikoagulantiksi danaparoidin, jonka pitoisuutta voidaan seurata anti-FXa-aktiivisuuden määrittäyksillä. Danaparoidiannos ei ole riippuvainen potilaan munuaisten toiminnasta, ja sitä käytettäessä vaihtoehtoina ovat sekä suonensisäinen että ihon alle antaminen.

## Lopuksi

COVID-19-adenovirusvektorirokotteen laukaisema hyytymishäiriö on uusi kliininen entiteetti, jonka tunnistaminen, mekanismin selvittäminen, kliininen diagnostiikka ja hoitosuositukset syntyivät alle kahdessa kuukaudessa. Ensimmäisen kuvaamamme potilastapauksen jälkeen THL keskeytti väliaikaisesti AstraZenecan koronavirusrokotteen käytön Suomessa, ja Meilahden sairaalassa otettiin käyttöön suositus VITT-potilaiden diagnostiikasta ja hoidosta (KUVA 1) (23). Tällainen toiminta on mahdollista ainoastaan tilanteissa, joissa klinikot, tutkijat ja viranomaiset toimivat saumattomassa kansainvälisessä yhteistyössä. ■

**HANNA PITKÄNEN, LT, FM, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri**  
HUS/ATeK, Uusi lastensairaala

**VELI-JUKKA ANTTILA, LT, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri**  
HUS, Tulehduskeskus

**NINA FORSS, LT, dosentti, neurologi, toimialajohtaja**  
HUS, Neurokeskus

**KIRSI-MAIJA KAUKONEN, dosentti, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri (EDIC), kliinisen farmakologian erikoislääkäri, ylilääkäri, jaostopäällikkö**  
Fimea, lääketurva-arvioinnin jaosto

**ILKKA TIERALA, LL, kardiologian erikoislääkäri**  
HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

**RIITTA LASSILA, LKT, professori, sisätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
HUS, hematologian klinikka  
Päätutkija, Helsingin yliopisto, tutkimusohjelmayksikkö, Oncosys-tutkimusryhmä

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Seppo Meri

## SIDONNAISUUDET

**Hanna Pitkänen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Fiocan)  
**Veli-Jukka Anttila:** Apuraha (GSK, Pfizer, MSD, Astellas), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, MSD, Astellas, Roche, GSK, BMS, Biogen, Unimed), luottamustoimet (sosiaali- ja terveysministeriö: tartuntatautien neuvottelukunta)

**Nina Forss:** Hankkeet (Kansallisen Neurokeskuksen valmisteluryhmä)  
**Kirsi-Maija Kaukonen:** Luottamustoimet (Suomen Anesthesiologiyhdistys)

**Ilkka Tiera:** Ei sidonnaisuuksia

**Riitta Lassila:** Apuraha (Aplagon Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Novo Nordisk, Portola, Roche, Sanofi, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Takeda), luottamustoimet (Veritautien tutkimussäätiö, Suomen Angiologiyhdistys, European Association of Haemophilia and Allied Disorders, (EAHAD) European Haemophilia and Allied Disorders Surveillance System, Thrombosis Research -lehti, Haemophilia -lehti), hankkeet (Käypä hoito- suositus (Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia))



## KIRJALLISUUTTA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Health Emergency Dashboard 2021. [www.covid19.who.int](http://www.covid19.who.int).
2. Klok F, Kruij M, van der Meer N, ym. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7.
3. Sivula M, Lassila R. COVID-19 - mikro- ja makrotromboosit komplikaatioiden taustalla. *Duodecim* 2020;135:1765–7.
4. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, ym. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost* 2020;18:1738–42.
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, ym. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092–101.
6. Schultz NH, Sørvoll I, Michelsen A, ym. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124–30.
7. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE, ym. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017;15:2099–114.
8. Scully M, Singh D, Lown R, ym. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2202–11.
9. Agostino V, Caranci F, Negro A, ym. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med* 2021; 11:285.
10. Franchini M, Testa S, Pezzo M, ym. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res* 2021;202:182–3.
11. Chan B, Odutayo A, Juni P, ym. Risk of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) following the AstraZeneca/COVISHIELD adenovirus vector COVID-19 vaccines. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table* 2021. <https://covid19-sciencetable.ca>.
12. Muir KL, Avyakta K, Koepsell S, ym. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:1964–5.
13. See I, Su JR, Lale A, ym. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *JAMA*, julkaistu verkossa 30.4.2021. DOI: 10.1001/jama.2021.7517.
14. MHRA, <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting> [tiedot tarkastettu 7.6.2021]
15. THL on antanut linjaukset koronakotteiden annosväleistä ja mRNA- ja adenovirusvektorirokotteiden käytöstä eri ikäryhmillä. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 18.5.2021. <https://thl.fi/fi/-/thl-on-antanut-linjaukset-koronakotteiden-annosvaleista-ja-mrna-ja-adenovirusvektorirokotteiden-kaytosta-eri-ikaryhmilla->.
16. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context. European Medicines Agency 23.4.2021. <https://ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>.
17. Raportit. THL rokotusrekisteri. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2021. <https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/vacc-reg/cov19cov>.
18. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, ym. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol* 2021;96:534–7.
19. Prasad JM, Gorkun OV, Raghu H, ym. Mice expressing a mutant form of fibrinogen that cannot support fibrin formation exhibit compromised antimicrobial host defense. *Blood* 2015;126:2047–58.
20. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol* 2018;40 Suppl 1:15–20.
21. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* 2014;5:649.
22. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, ym. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost* 2010;8:2483–93.
23. Hyytymishäiriöt. Suomen Hematologiyhdistys Ry 2010 [päivitetty 9.1.2016]. <https://hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/hyytymishairiot>.