

臺中市政府衛生局 函

地址：420206臺中市豐原區中興路136號
承辦人：林嘉軒
電話：04-25265394#3530
傳真：04-25261525
電子信箱：hbtcm01185@taichung.gov.tw

受文者：社團法人臺中市大臺中醫師公會

發文日期：中華民國110年6月11日

發文字號：中市衛疾字第1100067506號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：附件1、附件2、附件3、附件4 (387140000I_1100067506_ATTACH1.pdf、
387140000I_1100067506_ATTACH2.pdf、387140000I_1100067506_ATTACH3.pdf、
387140000I_1100067506_ATTACH4.pdf)

主旨：檢送「接種COVID-19疫苗後血栓併血小板低下症候群
(Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS)
臨床指引」及「COVID-19疫苗接種實務原則」各1份（如
附件1、2），有關接種實務相關事項詳如說明，請各
COVID-19疫苗接種單位依循辦理，請查照。

說明：

- 一、依據衛生福利部疾病管制署110年6月4日疾管防字第
1100200487號函辦理。
- 二、旨揭「接種COVID-19疫苗後血栓併血小板低下症候群臨床
指引」及「COVID-19疫苗接種實務原則」係依據本(110)年
5月11日衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組—COVID-
19疫苗工作小組110年第5次會議決議增訂，並據以修訂
「AstraZeneca COVID-19疫苗接種注意事項」（附件3）。
- 三、有關AstraZeneca COVID-19疫苗接種注意事項部分，主要
移除「服用避孕藥與接受荷爾蒙治療為引起血栓之危險因

子，建議現階段前述對象接種前後停藥至少28天」。並將「過去曾發生血栓合併血小板低下症候群，或肝素引起之血小板低下症者」列為接種禁忌，同時強調「接種前應與醫師充分討論並評估風險」；相關Q&A詳如附件4。

四、另，上開接種實務原則，係就疫苗接種間隔、不同廠牌疫苗可交替使用的原則、接種我國食品藥物管理署尚未核准使用之COVID-19疫苗後續接種建議及曾經感染SARS-CoV-2者接種建議進行增修。

五、此外，針對COVID-19疫苗接種劑量不足或接種部位/途徑(route)錯誤之補種原則，依會議決議補充如下：

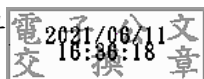
(一)接種劑量不足：

- 1、若接種劑量超過建議劑量一半，該劑不需補種。
- 2、若接種劑量少於建議劑量一半，應立即於不同部位補接種不足劑量。如未能於當日完成補種或無法確認已接種劑量，則補接種1劑完整劑量，並應於7日內完成。若未能於7日內完成補接種，該劑視為無效劑次。

(二)後續接種第2劑疫苗者，應與前補種劑次依規範間隔完成。

正本：專責醫院17家、社團法人臺中市醫師公會、社團法人臺中市大臺中醫師公會、臺中市各區衛生所

副本：本局疾病管制科



Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)

血栓併血小板低下症候群 (疫苗引起之免疫血栓性血小板低下症)

背景說明：

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。國內自今年三月起亦開始 COVID-19 疫苗施打作業。

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。其發生率依歐盟及美國衛生主管機關公布的統計資料，約百萬分之十，似乎於中年女性族群比例較高，但目前仍未找到確切的危險因子，與一般常見的動靜脈血栓風險不同。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]，但是最近美國 FDA 與 CDC 將其更名為「血栓併血小板低下症候群」(Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS)。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]。雖然國內目前尚無 TTS (VITT) 個案，且台灣臨床上的 HIT 個案亦極端稀少，但國內目前主要施打 COVID-19 疫苗為 AZ 疫苗，故中華民國血液病學會與台灣血栓暨止血學會，參考 ISTH 所發佈之診斷治療指引[4,7]，依據國內臨床狀況微調後，供國內臨床醫師參照。

建議的臨床診斷流程依序如下[7]：

一、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：

1. 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）。
2. 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）。
3. 下肢腫脹或疼痛（深層靜脈血栓之症狀）。
4. 嚴重胸痛或呼吸困難（肺栓塞之可能症狀）。

二、初步檢查：

1. 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。

2. 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。

→若以上兩者皆符合，應照會血液專科醫師，並通報疫苗副作用監測系統，再進行下一步

三、檢驗確認：

1. 血液凝固檢驗：PT, aPTT, d-dimer（常見嚴重上升）、fibrinogen（常見嚴重下降）。
2. Anti-Platelet Factor 4/heparin ELISA 檢驗。
3. 血小板活化試驗。

TTS(VITT)診斷標準：影像確認之血栓＋血小板低下＋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 2.3 檢查，d-dimer 高出正常值上限四倍以上，可考慮當作 TTS（VITT）治療。

國內目前無醫療院所常規執行 anti-PF4/heparin 檢查，而血小板活化試驗則無商業化試劑，亦鮮少有醫療或研究單位能夠執行。可依 ISTH 建議，若 d-dimer 數值升高超過正常值上限四倍，即可依臨床狀況決定當作 TTS（VITT）治療。但務必在使用抗凝藥物治療及免疫球蛋白之前，留下以檸檬酸鈉（sodium citrate）抗凝離心後之-80 度冷凍血漿檢體，以供後續回溯執行確認性檢查。Anti-PF4/heparin ELISA 屬於篩檢性，雖然 TTS（VITT）病患報告皆有此抗體，但此檢驗仍有為數不少的偽陽性或偽陰性問題，不應以此結果當作 TTS（VITT）診斷的唯一標準。

最後，要強調的是，TTS(VITT)的診斷仍存在一定的臆測性與不確定性，其他原因引起的血栓或血小板低下，仍然必須加以排除，臨床整體評估仍為必要。

TTS (VITT) 診斷後之治療建議[7,8]：

一、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。

二、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。

三、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 ($<50 \text{ K}/\mu\text{L}$) 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。

若血小板低於 $30 \text{ K}/\mu\text{L}$ ，而且已經使用以上的免疫球蛋白及類固醇，而仍然無法提升血小板時，依照 ISTH 的建議，可以考慮進行血漿置換術。

參考文獻列表：

1. Greinacher A, et al., *Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination*. N Engl J Med. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2104840.
2. Schultz NH, et al., *Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*. N Engl J Med. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2104882.
3. Muir, K.L., et al., *Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination*. N Engl J Med, 2021. doi:10.1056/NEJMc2105869
4. *Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology*. Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2021, doi: 10.1111/JTH.15341
5. Scully, M., et al., *Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*. N Engl J Med, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2105385
6. *Post adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism*. Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2021, doi: 10.1111/JTH.15348
7. *ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia* (Updated 20 April, 2021)
https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf
8. Thaler, J., et al., *Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT)*. Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2021, doi: 10.1111/JTH.15346

COVID-19 疫苗接種實務原則

接種實務	接種建議
兩劑 COVID-19 疫苗接種間隔	• Pfizer-BioNTech 或 Moderna 疫苗: 2 劑疫苗間隔至少 28 天 • AstraZeneca 疫苗: 建議 2 劑間隔 8 週以上^{註 1}。
不同廠牌 COVID-19 疫苗是否可交替使用	• COVID-19 疫苗原則上不交替使用 • 如果不小心接種了兩劑不同廠牌的 COVID-19 疫苗，不建議再接種任何一種產品 • 第 1 劑接種後發生嚴重過敏反應如 Anaphylaxis 或產生任何(含對疫苗成分)嚴重的立即過敏或不良反應，建議以其他不同技術產製的 COVID-19 疫苗完成後續劑次^{註 2}。接種前請與專科醫師充分討論及評估風險¹。
是否可以和其他疫苗同時接種	目前不建議與其他疫苗同時接種
接種 COVID-19 疫苗後，如需接種其他疫苗，應間隔多久	• 建議完成 COVID-19 疫苗接種時程後，再接種其他疫苗。 • 接種 COVID-19 疫苗，應與其他疫苗間隔至少 14 天。 • 若接種活性減毒 COVID-19 疫苗(例如腺病毒載體等)，應與其他活性減毒疫苗間隔至少 28 天。 • 如小於上述間隔，各該疫苗無需再補種。
接種我國食品藥物管理局尚未核准使用之 COVID-19 疫苗後續接種建議 ¹	• 該疫苗經 WHO 緊急授權使用 ➢ 已完成接種劑次→不需再追加接種。 ➢ 未完成接種→依我國核准使用之其他疫苗接種時程、間隔，完成後續劑次。 • 該疫苗尚未經 WHO 緊急授權使用 ➢ 依我國核准使用疫苗之接種時程完成接種。與最後 1 劑 COVID-19 疫苗至少間隔 28 天後再接種。
曾經暴露 SARS-CoV-2 有感染風險但未被證實感染者之接種建議	建議於結束居家隔離/居家檢疫/加強自主健康管理/自主健康管理且無疑似 SARS-CoV-2 感染症狀後，再行接種。

曾經感染 SARS-CoV-2 者 接種建議 ¹	• 無論以前為有症狀或無症狀的 SARS-CoV-2 感染史，都應提供疫苗接種。 • SARS-CoV-2 感染個案建議自發病日起至少間隔 6 個月，並且符合終止隔離或治療標準後，再接種疫苗。
--	---

更新日期：110.05.24

備註：

1.兩劑接種間隔 4~12 週，最短接種間隔至少 4 週(28 天)。

2.例如，第 1 劑接種腺病毒載體 COVID-19 疫苗後發生嚴重的過敏或不良反應，
第 2 劑建議改以 mRNA 疫苗或蛋白質次單元(protein subunit)疫苗完成接種

參考文獻：

1.美國 CDC

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

2. WHO

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340920/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

AstraZeneca (AZ) COVID-19疫苗接種注意事項

- AstraZeneca COVID-19疫苗與注射後非常罕見的血栓併血小板低下症候群可能有關聯，接種前請與醫師討論評估相關風險後再接種。
- 過去曾發生血栓合併血小板低下症候群，或肝素引起之血小板低下症者，應避免接種。
- 接種疫苗後28天內，若出現以下任一症狀，請立即就醫並說明疫苗接種史：
 - 嚴重持續性頭痛、視力改變或癲癇
 - 嚴重且持續腹痛超過24小時以上
 - 嚴重胸痛或呼吸困難
 - 下肢腫脹或疼痛
 - 皮膚出現自發性出血點、瘀青、紫斑等

AstraZeneca COVID-19 疫苗接種注意事項 Q&A

Q1:接種 AstraZeneca COVID-19 疫苗，有甚麼注意事項？

A1:AstraZeneca COVID-19 疫苗與注射後非常罕見的血栓併血小板症候群 (Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS)可能有關聯，接種前請與醫師討論評估相關風險後再接種。

Q2:甚麼是「血栓併血小板症候群」？

A2:依據世界衛生組織(WHO)、歐盟藥物管理局(EMA)、英國藥物及保健產品管理局(MHRA)、美國食品藥物管理局(FDA)等藥品監管單位追蹤顯示，接種 AstraZeneca COVID-19 疫苗或 Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 疫苗(此疫苗尚未獲臺灣食品藥物管理署核准緊急使用授權)等腺病毒載體 COVID-19 疫苗後，發生數例罕見部位的靜脈血栓，合併血小板低下，與一般常見的動靜脈血栓不同。美國 FDA 及疾病管制局(CDC)將其更名為「血栓併血小板低下症候群」。

Q3:接種 AstraZeneca COVID-19 疫苗後，多久內出現哪些症狀時，可能要懷疑發生「血栓併血小板症候群」？

A3: 接種疫苗後 28 天內，若出現以下任一症狀，請立即就醫並說明疫苗接種史：

- (1)嚴重持續性頭痛、視力改變或癱瘓
- (2)嚴重且持續腹痛超過 24 小時以上
- (3)嚴重胸痛或呼吸困難
- (4)下肢腫脹或疼痛
- (5)皮膚出現自發性出血點、瘀青、紫斑等

Q4:哪些人不適合接種 AstraZeneca COVID-19 疫苗(接種禁忌症)?

A4:依臺灣食品藥物管理署核准之中文說明書，以下對象不適合接種 AstraZeneca COVID-19 疫苗：

- (1)對疫苗成分過敏者。
- (2)過去曾發生重大靜脈或動脈血栓合併血小板低下，或肝素引起之血小板低下症 (HITT 或 HIT type 2)之病人。
- (3)接種 COVID-19 疫苗後，發生重大靜脈及/或動脈栓塞者。

Q5:為什麼接種注意事項將服用避孕藥與接受荷爾蒙治療移除？

A5:依據各國藥品上市後監測顯示，有關接種腺病毒載體 COVID-19 疫苗後發生之血栓合併血小板低下症候群，尚未有具體明確的風險因素。於疫苗剛開始接種階段時，由於科學實證尚不明確，考量服用避孕藥與接受荷爾蒙治療為引起血栓之風險因子，為避免與疫苗接種後引起之血栓併血小板低下症候群不易判斷因果關聯性，經我國傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)討論決議，先將「服用避孕藥」與「接受荷爾蒙

治療」列為注意事項。之後經過更多科學研究顯示，接種腺病毒載體疫苗後發生之血栓合併血小板低下症候群，其臨床表現和肝素引起之血小板低下症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)類似，爰參考其他國家疫苗接種注意事項、接種禁忌以及我國食品藥物管理署核准之中文說明書，將「過去曾發生重大靜脈或動脈血栓合併血小板低下，或肝素引起之血小板低下症(HITT 或 HIT type 2)之病人」列為接種禁忌，並將「服用避孕藥」與「接受荷爾蒙治療」自接種注意事項移除，使更多有意願接種 AstraZeneca COVID-19 疫苗的民眾，經與醫師充分討論並評估風險後，決定是否接種疫苗。