



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Nyoppdaget katastrofal antistoffdannelse etter AstraZeneca-vaksinen

KRONIKK

INGVILD J. LÆGREID

E-post: ingvild.jenssen.laegreid@unn.no

Ingvild Læg Reid er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunitet, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGVILD H. SØRVOLL

Ingvild H. Sørvoll er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunitet, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIW L. ERNSTSEN

Siw L. Ernstsen er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunitet, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJERSTI DAAE HORVEI

Kjersti Daae Horvei er ph.d. og lege i spesialisering ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunitet, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STINA HAUGLANN

Stina Hauglann er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunitet, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVETLANA LUND

Svetlana Lund er overbioingeniør ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunitet, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RENATHE HENRIKSEN GRØNLI

Renathe Henriksen Grønli er MSc. ingeniør ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for

avansert trombocytimmunologi, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIANNE SOLBØ

Christianne Solbø er bioingeniør ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTHE PEDERSEN

Marthe Pedersen er bioingeniør ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIA THERESE AHLEN

Maria Therese Ahlen er ph.d. og forsker ved Laboratoriemedisin/Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Antistoffene som ser ut til å gi alvorlige komplikasjoner etter at man har fått AstraZeneca-vaksinen, er identifisert. Initiativet og analysene kom fra verdens nordligste behandlingstjeneste.

Torsdag 11.3.2021 våknet vi til nyheten om at flere land tok pause i vaksineringsprosessen med AstraZenecas covid-19-vaksine på grunn av meldinger om trombose. Norge stoppet bruken av vaksinen senere samme dag. Trombose er ikke uvanlig, og man forventer at en viss andel av de vaksinerte vil utvikle trombose, uten at dette har sammenheng med vaksinen. Like fullt kan trombosestilstander være svært alvorlige, og for en vaksine som skal brukes på millioner av friske mennesker, er det viktig å undersøke en eventuell sammenheng og hyppigheten av dette nærmere. Trombose er vanligvis ikke assosiert med antistoffer. For oss ved den nasjonale tjenesten for avansert trombocytimmunologi var det en vanlig dag på jobben.

Så melder Rikshospitalet om tre alvorlig syke helsearbeidere innlagt hos dem. Da sykdomsbildet ble beskrevet i nasjonale medier, kjente vi umiddelbart igjen det som ble lagt frem. Det lignet tilstanden heparinindusert trombocytopeni, gjerne forkortet HIT. Men kunne det være det? Disse pasientene hadde vel ikke fått heparin i forkant? Et aldri så lite internt Zoom-møte senere var strategien for utredning av disse pasientene lagt, og mandag morgen var vi klare til å motta prøver.

Verdens nordligste behandlingstjeneste

Nasjonale behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi er lokalisert ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø (1). Her tilbys et bredt analyserepertoar for utredning av trombocytimmunologiske tilstander. På 69 grader nord mottar vi daglig prøver fra hele landet og utreder pasienter for tilstander som bl.a. føtal/neonatal alloimmun trombocytopeni, immunologisk trombocytopeni, refraktæritet mot trombocyttransfusjoner, medikamentindusert immunbetenget trombocytopeni og heparinindusert trombocytopeni. I Norge er det vi som har den fremste kompetansen på utredning av disse tilstandene.

Tjenesten er bygget sten på sten i løpet av de siste 30 årene, og vi har etter hvert opparbeidet betydelig fagkompetanse og analyserepertoar innen trombocytimmunologi. Dyktige bioingeniører, ingeniører, forskere og leger samarbeider tett for å levere et utredningstilbud av høy kvalitet. I samarbeid med immunologisk forskningsgruppe ved Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet publiserer vi forskning på internasjonalt nivå innen feltet. Vi er representert både i International Society of Blood Transfusion (ISBT) og International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) og bidrar i arbeidet med utarbeiding av internasjonale anbefalinger.

Vi ligger langt mot nord og møter sjelden pasientene våre, men som behandlingstjeneste tilbyr vi utredning for trombocytimmunologiske tilstander etter høyeste internasjonale standard. Dette skulle vise seg å være uvurderlig da man sto der med pasienter med uvanlig klinisk bilde og alvorlig sykdom.

Heparinindusert trombocytopeni

Medikamentindusert immunbetinget trombocytopeni fører hovedsakelig til trombocytopeni hos pasientene, mens heparinindusert trombocytopeni er særegen ved at pasienten, i tillegg til fall i trombocytallet, også får tromboser. Typisk oppstår dette i andre behandlingsuke og med en halvering av trombocytallet til nadir rundt $60 \times 10^9/L$. Hudnekroser på injeksjonsstedet kan også være en del av bildet. Blødninger kan oppstå, men dette er mindre vanlig.

Tilstanden er ikke helt sjelden. Beregnet absolutt risiko er 2,6 % ved bruk av ufraksjonert heparin og 0,2 % ved lavmolekylært heparin (2). Risikoen for å utvikle tilstanden er høyere ved terapeutiske doser av heparin sammenlignet med profylaksedoser. Kirurgiske pasienter har høyere risiko enn medisinske, og kvinner har høyere risiko enn menn (3).

Patogenesen er spesiell. Heparinbehandling bidrar til antistoffdannelse mot endogen platefaktor 4 (PF4) ved at det dannes immunogene komplekser mellom negativt ladet heparin og positivt ladet platefaktor 4. Denne kompleksdannelsen eksponerer en neoepitop på platefaktor 4. Antistoffene binder så platefaktor 4/heparin (polyanion)-kompleksene og FcγRIIIa-reseptorer på trombocytter, med påfølgende aktivering og trombosering. I tillegg vil monocytter, endotelceller og nøytrofile granulocytter kunne aktiveres og bidra til tromboseutviklingen (4). Alvorligheten varierer, men det er rapportert en tromboserisiko på opptil 50 % og en dødelighet så høy som 30 % hos kritisk syke med bekreftet heparinindusert trombocytopeni (5). Ved behandling skal all heparin seponeres, inklusive kateterlåser, og alternativ antikoagulant innsettes (4).

Da sykdomsbildet ble beskrevet i nasjonale medier, kjente vi umiddelbart igjen det som ble lagt frem. Det lignet tilstanden heparinindusert trombocytopeni

Utredning for heparinindusert trombocytopeni gjøres vanligvis i flere steg. Første steg er et klinisk skåringsverktøy kalt 4T-skår (6). Skår på 0–3 gir lav pretestsannsynlighet for klinisk heparinindusert trombocytopeni, og man kan med høy prediktiv verdi utelukke tilstanden. Ved skår over 3 er det anbefalt å gå videre med serologisk utredning (7). Man starter med tester for påvisning av antistoff mot platefaktor 4/polyanion-komplekser. Dette er tester som er meget sensitive, men mindre spesifikke. Hvis man påviser antistoff, må man gå videre med funksjonell testing. I den funksjonelle testingen vil man vurdere antistoffenes evne til aktivere trombocytter ved fravær av heparin og ved tilsatt heparin i henholdsvis terapeutisk og supratherapeutisk dosering. Ved heparinindusert trombocytopeni skal det kun være aktivering ved terapeutiske doser av heparin. Det vil si at det ikke skal være aktivering når heparin ikke er tilsatt, og påvist aktivering skal hemmes i nærvær av supratherapeutiske doser av heparin. Et slikt bekreftende trinn med heparinutsetting i høy dose vil man også kunne ta i bruk ved serologisk antistofftesting (dvs. enzymkoblet immunadsorberende analyse, ELISA).

Det å påvise antistoffene er altså ikke tilstrekkelig for å sannsynliggjøre diagnosen heparinindusert trombocytopeni. Man må også kunne påvise aktivering og aggregering av blodplater i nærvær av heparin for å sikrere kunne fastslå en sammenheng med det kliniske bildet. Testingen er komplisert, og i Norge er det bare behandlingstjenesten for avansert trombocytimmunologi som har repertoar for fullstendig utredning på lik linje med det som gjøres internasjonalt.

Autoimmun heparinindusert trombocytopeni

Et lignende, men sjeldnere klinisk bilde er beskrevet som autoimmun heparinindusert

trombocytopeni, ofte omtalt som aHIT, der man har de samme funn og symptomer, men uten forutgående heparinbehandling. Betegnelsen blir brukt selv om den er misvisende, ettersom tilstanden som regel ikke er induisert av heparin. Det er flere undergrupper, bl.a. forsinket, persisterende og spontan type. Ved spontan type får man typisk mer alvorlig trombocytopeni (dvs. trombocytall $< 20 \times 10^9/L$), med økt blødningsrisiko sammenlignet med klassisk type. Hos disse pasientene vil man i tillegg til laboratoriefunn som ved klassisk heparinindusert trombocytopeni kunne påvise trombocytaktivering i fravær av heparin (8). Utløsende årsak til spontan autoimmun heparinindusert trombocytopeni kan være forskjellig, men en viss inflammatorisk trigger synes oftest nødvendig. Det har vært postulert at slike antistoffer kan indueres av polyanioner på bakterieoverflater som kan binde platefaktor 4 på samme måte som heparin. Det er beskrevet økt forekomst av slike antistoffer hos individer med periodontitt (9). På grunn av immunologisk hukommelse kan disse i teorien være disponert for heparinindusert trombocytopeni-lignende tilstander ved visse triggere senere.

Anbefalt behandling av trombocytopeni av aHIT-type er intravenøst immunoglobulin (IVIG), seponering av eventuelt innsatt heparin og bytte til alternativ antikoagulant. Plasmautskiftning er også foreslått (8).

PF4/polyanion-antistoffer hos andre grupper

Hos friske blodgivere er det i litteraturen rapportert at opp mot 6,5 % har antistoffer mot platefaktor 4/polyanion-komplekser, men da som regel i lave nivåer og uten at disse aktiverer trombocytter (10). I andre populasjoner er andelen med positiv antistofftest høyere, opp mot 22 % hos pasienter som nylig har gjennomgått hjertekirurgi med eller uten kardiopulmonal bypass (11). Heller ikke blant disse er andelen med antistoffer som aktiverer plater og gir klinisk trombocytopeni, spesielt høy – estimater ligger på 1–2 % i denne populasjonen (11). Hos covid-19-pasienter som har vært utredet for mistenkt heparinindusert trombocytopeni har man funnet overraskende høy andel med platefaktor 4/polyanion-antistoffer i høye nivåer, men med negative funksjonelle tester (12, 13).

Dette illustrerer at en positiv antistofftest i seg selv har lav positiv prediktiv verdi for klinisk heparinindusert trombocytopeni. Hvordan fordelingen er mellom påviste antistoffer og aktiverende antistoffer i en populasjon under utredning for autoimmun trombocytopeni (dvs. aHIT), finnes det ikke data på.

Utredningen

Da pasientprøvene ankom, prioriterte vi å undersøke for tilstedeværelse av antistoffer mot platefaktor 4/polyanion-komplekser. Samtidig analyserte vi prøver fra covid-19-vaksinerte personer som hadde petekkier, men normale trombocytall og ingen trombose. Pasientene med tromber og trombocytopeni hadde svært høye nivå av antistoffer mot platefaktor 4/PVS(polyanion)-komplekset i ELISA-testen (14). Ingen i den friskere gruppen med normale trombocytall hadde slike antistoffer. Ved videre utredning av de syke pasientene påviste vi kraftig trombocytaktivering da vi tilsatte pasientserum til donortrombocytter i en såkalt HIMEA-test, som er en funksjonell test. Ved klassisk heparinindusert trombocytopeni aktiveres ikke trombocytter i fravær av heparin. Hos de undersøkte pasientene var trombocytaktiveringen uavhengig av heparin tilsetning. Dette er helt i tråd med funn som er beskrevet ved autoimmun heparinindusert trombocytopeni av spontan type (8).

Det man vet er at flere pasienter i løpet av en kort periode ble lagt inn på sykehus med et uvanlig og alvorlig symptombilde. De hadde svært høye nivå av antistoffer mot platefaktor 4/polyanion-komplekser, og vi så samtidig sterk trombocytaktivering uten nødvendig provokasjon med f.eks. heparin eller andre aktivatorer. Det kliniske bildet var forenlig med spontan autoimmun heparinindusert trombocytopeni. Ut fra det man vet, hadde ikke disse pasientene annet til felles enn nylig vaksinering med AstraZenecas covid-19-vaksine, slik at man kan kalle det en vaksineindusert trombotisk trombocytopeni. Ingen hadde fått

heparin før innleggelse.

Hos de undersøkte pasientene var trombocytaktiveringen uavhengig av heparinsetning

Hypotesen ble raskt denne: Hvis det kliniske bildet er relatert til vaksinen, må vaksinen på en eller annen måte trigge en immunreaksjon som fører til dannelse av trombocytaktiverende antistoffer. Hva som trigger reaksjonen, vet man ikke. Hypoteser er det flere av, der både egenskaper ved vektoren ChAdOx1, spike-proteinet man immuniseres mot og en uheldig injeksjonsteknikk ved vaksinesetting har vært diskutert. Sannsynligvis vil faktorer hos enkeltpasienter også spille inn. Hva disse eventuelt er, er ikke kjent på nåværende tidspunkt. Mekanismen kan være multifaktoriell.

Ut ifra internasjonale tall på vaksinerte og antall rapporterte tilfeller synes risikoen svært liten, men tallene fra Norge gir et foreløpig grovt estimat på ca. 1 per 25 000 vaksinerte. Kan vi akseptere en slik risiko for en potensielt dødelig bivirkning hos unge friske mennesker med lav risiko for å dø av covid-19? Nå settes det i gang undersøkelser av vaksinerte for å se hvor vanlig det er å ha slike antistoffer. For tiden tas det prøver av nærmere 500 helsearbeidere ved Universitetssykehuset Nord-Norge som har fått AstraZeneca-vaksine de siste fire uker. Kjennskap til forekomst hos vaksinerte vil være et viktig bidrag i vurderingen av vaksinen. Dette er en historie vi ikke kjenner fasiten på ennå, men som kan ende i beskrivelse av en helt ny mekanisme fra vaksine til katastrofal autoantistoffdannelse.

Vi har et tett og nært samarbeid med klinikere rundt om i landet og er alltid tilgjengelig for diskusjon rundt trombocytimmunologiske problemstillinger. Det er normalt et begrenset antall utredninger for heparinindusert trombocytopeni i Norge per år, men dette viser nytteverdien av å ha et fullstendig analyserepertoar av internasjonal standard i en spesialisert tjeneste.

LITTERATUR:

1. Universitetssykehus Nord-Norge. Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi.
<https://unn.no/fag-og-forskning/nasjonal-behandlingstjeneste-for-avansert-trombocytimmunologi>
Lest 9.4.2021.
2. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–5. [PubMed][CrossRef]
3. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; 108: 2937–41. [PubMed][CrossRef]
4. Marchetti M, Zermatten MG, Bertaggia Calderara D et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review of new concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Med* 2021; 10: 683. [PubMed][CrossRef]
5. Warkentin TE, Sheppard JI, Heels-Ansdell D et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest* 2013; 144: 848–58. [PubMed][CrossRef]
6. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–65. [PubMed][CrossRef]
7. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 120: 4160–7. [PubMed][CrossRef]
8. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 2099–114. [PubMed][CrossRef]
9. Greinacher A, Holtfreter B, Krauel K et al. Association of natural anti-platelet factor 4/heparin antibodies with periodontal disease. *Blood* 2011; 118: 1395–401. [PubMed][CrossRef]

10. Hursting MJ, Pai PJ, McCracken JE et al. Platelet factor 4/heparin antibodies in blood bank donors. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 774–80. [PubMed][CrossRef]
 11. Everett BM, Yeh R, Foo SY et al. Prevalence of heparin/platelet factor 4 antibodies before and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 592–7. [PubMed][CrossRef]
 12. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost* 2021; 19. doi: 10.1111/jth.15262. [PubMed][CrossRef]
 13. Patell R, Khan AM, Bogue T et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol* 2020; 95. doi: 10.1002/ajh.25935. [PubMed][CrossRef]
 14. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 10. april 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0265

Mottatt 30.3.2021, godkjent 9.4.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no