

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05210473

SARS-CoV-2-vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni

Anne-Mette Hvas^{1, 2}, Sisse Rye Ostrowski^{3, 4}, Henrik Frederiksen^{5, 6}, Peter Kampmann⁷ & Jakob Stensballe^{8, 9}

1) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 3) Klinisk Immunologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 5) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 6) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 7) Afdeling for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 8) Transfusionsmedicinsk Enhed, Blodbanken i Region Hovedstaden, Klinisk Immunologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 9) Afdeling for Bedøvelse, Operation og Opvågning, TraumeCenter og Akutmodtagelse, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V05210473

HOVEDBUDSKABER

- Vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni (VITT) er et nyt livstruende syndrom, der opstår efter vaccination mod COVID-19.
- VITT er karakteriseret ved venøs trombose på usædvanlige og ofte flere lokalisationer.
- Biokemisk er VITT kendetegnet ved trombocytopeni og forhøjet fibrin D-dimer.

I marts 2021 blev der for første gang observeret et sjældent syndrom med immundreven trombose, som opstod efter vaccination mod COVID-19 med ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria fra AstraZeneca) [1-3]. Dette medførte først pausering af vaccinen og senere, at videreudrulningen af det danske vaccinationsprogram fortsatte uden brug af denne vaccine. I april 2021 holdt man i USA pause med en anden adenovirusvektorbaseret COVID-19-vaccine Ad26.COVID-19 (Janssen fra Johnson & Johnson) da et lignende klinisk billede blev konstateret efter brug af denne vaccine [4-6]. Sundhedsstyrelsen valgte derfor efterfølgende at undlade at tage Ad26.COVID-19-vaccinen i brug i det danske massevaccinationsprogram, men efter at det i Folketinget den 20. maj 2021 blev vedtaget, at Ad26.COVID-19-vaccinen kunne anvendes i en tilvalgsordning, har problemstillingen vedrørende det syndrom, som har fået betegnelsen vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni (VITT), fået fornyet aktualitet i Danmark.

I denne artikel gives en oversigt over hyppighed af VITT, beskrivelse af det kliniske billede og anbefalinger for udredning, diagnostik og behandling af VITT.

VACCINEINDUCERET IMMUNTROMBOSE OG TROMBOCYTOPENI – AFGRÆNSNING OG HYPPIGHED

Det kliniske billede ved VITT er karakteriseret af alvorlig progredierende trombose ledsaget af trombocytopeni og eventuelt kompliceret af blødning [1, 2, 7-9]. Syndromet udvikles inden for 3-30 dage efter en COVID-19-vaccination, men ses hyppigst i anden uge efter vaccinationen [1, 2, 4].

I et dansk-norsk registerstudie undersøgte man hyppigheden af tromboser i den periode, hvor COVID-19-vaccination med ChAdOx1 nCoV-19 blev udrullet som et massevaccinationstilbud, og sammenlignede med

hyppigheden i den tilsvarende baggrundsbefolkning i en periode før [10]. Man fandt, at cerebral venøs sinustrombose (CVST) forekom med en overhyppighed på 2,5 tilfælde pr. 100.000 (svarende til ca. 1:40.000) blandt ChAdOx1 nCoV-19-vaccinerede, når man sammenlignede observerede tilfælde med det forventede antal tilfælde i en dansk/norsk baggrundsbefolkning i perioden før udrulning af COVID-19-vaccination [10]. Det skal bemærkes, at der ligeledes blev fundet en signifikant overhyppighed af lungeemboli, splanknisk trombose og intracerebral hæmoragi hos personer, der havde fået ChAdOx1 nCoV-19-vaccination [10].

VITT er set hos patienter i alle aldre, dog hyppigst hos yngre mennesker med mulig aftagende incidens med stigende alder, og det ses hos begge køn [1-3, 7]. Vi kender i øjeblikket ikke de risikofaktorer, der er associeret med øget risiko for VITT. Det er én af de helt store udfordringer ved anvendelse af de adenovirusvektorbaserede COVID-19-vacciner, at vi ikke kan udpege risikofaktorer for VITT og dermed heller ikke kan identificere de personer, som ikke bør have vaccinen.

KLINISK BILLEDE OG DIAGNOSTIK

Klinisk er VITT karakteriseret ved intens, vedvarende hovedpine og/eller intense, abdominalsmerter. Særligt hyppigt er der set CVST og trombose i vena porta eller det øvrige splanchnicusgebet [1, 2, 7, 11]. Der er ligeledes set lungeemboli, og hovedparten af patienterne har haft trombose flere steder. Det er vigtigt at være opmærksom på, at de trombotiske manifestationer også kan være arterielle, manifesteret både som iskæmisk stroke [3, 12], myokardieinfarkt [7] og arteriel trombose med ekstremitetsiskæmi [13].

Blødningsmanifestationer, f.eks. i form af blødning i hud/slimhinder eller som intrakraniell blødning, kan være det debuterende symptom, som leder til henvendelse til en læge. Enkelte patienter har ikke haft trombose, men udelukkende blødningsmanifestationer [7].

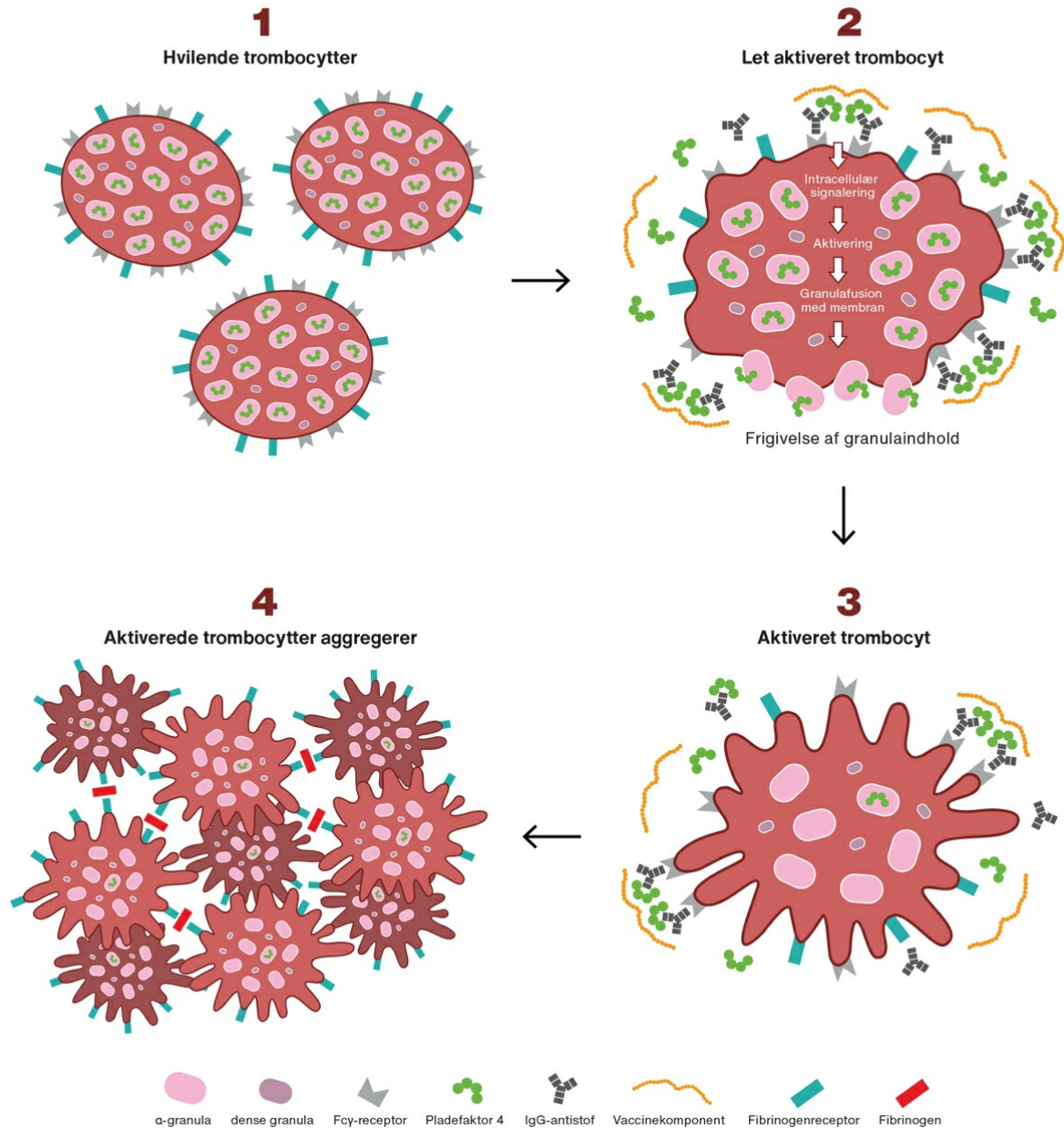
En kendt komplikation i forbindelse med CVST er sekundær stasebetinget intracerebral blødning, som også er set hos flere patienter, ligesom der er rapporteret om subaraknoidal blødning [7]. Hos ganske få patienter er der set intracerebral blødning uden samtidig CVST [1].

I den kliniske udredning er det vigtigt at have en lav tærskel for billeddiagnostik hos patienter, der har vedvarende intens hovedpine (CT-venogram af cerebrum eller MR-skanning obs. CVST), svære mavesmerter (UL-skanning eller CT af abdomen obs. vena porta-trombose eller splanchnicus-trombose), nyopstået dyspnø (CT-angiografi obs. lungeemboli) eller hævet, øm og rød ekstremitet (UL-skanning obs. dyb venøs trombose). Tromboserne er af atypisk (f.eks. CVST og vena porta-trombose) og progredierende karakter. Indikationen for billeddiagnostik bør derfor løbende vurderes i forhold til den kliniske tilstand.

PATOGENESE

Den præcise mekanisme bag patogenesen kendes ikke, men meget tyder på, at den progressive trombogener tilstand med forbrug af trombocytter initieres af dannelse af antistoffer mod proteinet pladefaktor 4 (PF4), som er påvist hos langt hovedparten af patienterne med VITT [1-4, 7]. PF4 lagres hovedsageligt i megakaryocytter og i trombocytternes alfa-granula og frigives derfra, når trombocytterne aktiveres. Ved VITT danner patienterne immunglobulin G-antistoffer mod PF4-polyanionkomplekser, som aktiverer trombocytterne via Fc-gamma-receptoren på trombocytternes overflade (**Figur 1**). Aktivering af trombocytterne medfører øget frigivelse af PF4, som bidrager til kompleksdannelse med de nydannede autoantistoffer og dermed yderligere øget trombocytaktivering. Dette medfører øget trombocyttaggregering og øget trombindannelse – og dermed trombosdannelse. Trombocytopeni kan opstå sekundært hertil, men kan også skyldes andre faktorer som trombocytolyse.

FIGUR 1 En oversigt over den mulige mekanisme bag den protrombotiske tilstand, der initieres af dannelse af autoantistoffer, som bindes til pladefaktor 4, og dermed danner et kompleks, der aktiverer trombocytterne via Fc gamma-receptoren.



Det er tidligere beskrevet, at PF4-antistoffer forekommer i lavt niveau hos op til 7% af raske [14], og at alle raske individer har et reservoir af B-celler, der er specifikke for PF4-komplekser, men at forskellige immunregulatoriske mekanismer holder disse B-lymfocytter under kontrol [13]. Det er ligeledes rapporteret, at knap 7% af de COVID-19-vaccinerede (med både adenovirusvektorbaserede vacciner og mRNA-vacciner) har lavt titer af PF4-antistoffer, men disse er ikke funktionelt aktive [15]. Vi formoder derfor heller ikke, at dette medfører en øget tromboiserisiko. Det vides endnu ikke, hvad der udløser den kraftige autoimmune reaktion ved VITT, eller hvilke komponenter i vaccinerne der udløser antistofdannelse mod PF4.

BIOKEMISK DIAGNOSTIK

Den biokemiske diagnostik spiller en central rolle i hurtig afklaring af, om symptomer og kliniske

manifestationer er forenelige med eller suspekter for VITT, eller om tilstanden har en anden genese. Den akutte biokemiske udredning bør indeholde analyser, der kan anvendes til adskillelse af VITT fra nærliggende differentialdiagnoser (Tabel 1 og Tabel 2) [16]. Hvis der er kliniske symptomer, og akut udførte biokemiske analyser viser trombocytopeni og forhøjet fibrin-D-dimer, bør man have mistanke om VITT og iværksætte behandling. Behandlingen varetages i samråd med regional koagulations-/blødningsekspertise eller hæmatologisk ekspertise, og det er afgørende, at der også sikres blodprøver til analysering af PF4-antistoffer. Disse analyser skal udføres med antigen-antistof-test (ELISA) [17] og som funktionel test [18, 19]. Derudover skal der sikres blodprøver til relevant differentialdiagnostik (Tabel 2), ligesom det anbefales at fryse plasma til brug for eventuel senere yderligere differentialdiagnostik. Trombofiliudredning kan udføres i rolig fase, jf. anbefalingerne fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase [20].

TABEL 1 Oversigt over laboratorieanalyser, der udføres ved mistanke om vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni.

Akutte analyser	
Koagulation:	
Trombocytal, fibrin D-dimer-niveau, fibrinogenniveau, APTT, INR, antitrombinniveau, hæmoglobinniveau	
Hvis muligt trombocytfunktion og fuldblodskoagulation: TEG eller ROTEM	
Glastyper: Alle koagulationsanalyserne udføres ved brug af natriumcitratplasma	
Trombocytfunktion kan udføres ved brug af natriumcitratplasma, hirudin eller lithiumheparin	
PF4 og antistoffer:	
ELISA og funktionel test ^a	
Glastype: begge PF4-antistofanalyser kan udføres på serum	
Differentialdiagnostik:	
LDH, bilirubin, reticulocytter, haptoglobin og evt. udstrykning til undersøgelse for skistocytter	
Til senere diagnostik, afhængigt af klinisk billede	
ADAMTS-13, vWF-multimerer og vWF-antigen	
Glastype: udføres alle på natriumcitratplasma	
Trombofiliudredning kan foretages i rolig fase	

ADAMTS13 = ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13; APTT = aktiveret partiel tromboplastintid; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; INR = international normaliseret ratio; LDH = laktatdehydrogenase; PF4 = pladefaktor 4; ROTEM = roterende tromboelastometri; TEG = tromboelastografi; VITT = vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni; vWF = von Willebrand-faktor.

a) Prøver sendes straks hvis patienten har både trombocytopeni og forhøjet fibrin D-dimer samt klinisk tegn på VITT.

TABEL 2 Biokemiske karakteristika for differentialdiagnoser til patienter mistænkt for vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni.

Analyse	VITT	DIC	TTP	HUS	ITP
Trombocytal	↓	↓	↓	↓	↓
Fibrin D-dimer	↑	↑	→	→	→
Fibrinogen	↓	↓	→	→	→
APTT	→	↑	→	→	→
INR	→	↑	→	→	→
Øvrige biokemiske karakteristika	PF4-antistoffer	↓ antitrombin	↓ hæmoglobin ↑ LDH ↑ bilirubin ↑ reticulocytter ↑ haptoglobin ↓ haptoglobin Skistocytter ↓ ADAMTS-13 Direkte Coombs-test-negativ Mange tunge vWF-multimerer	↑ LDH ↑ bilirubin ↑ reticulocytter ↓ haptoglobin Skistocytter	

ADAMTS13 = ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13; APTT = aktiveret partiel tromboplastintid; DIC = dissemineret intravaskulær koagulation; HUS = hæmolytisk uræmisk syndrom; INR = international normaliseret ratio; ITP = primær immuntrombocytopeni; LDH = laktatdehydrogenase; PF4 = pladefaktor 4; TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura; VITT = vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni; vWF = von Willebrand-faktor.
↓ = nedsat; ↑ = forhøjet/forlænget; → = uændret/normal.

DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

Som mulige differentialdiagnoser har særligt fire komplekse tilstande været diskuteret: 1) dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), 2) trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), 3) hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) og 4) primær immuntrombocytopeni (ITP) (Tabel 2). Simple differentialdiagnoser er klassiske tromboembolier. Sygdomsbilledet ved VITT har et vist overlap med DIC udtrykt ved koagulationsaktivering og sekundær koagulopati, som ses ved lavt fibrinogenniveau. Den sekundære hæmostase, udtrykt ved aktiveret partiel tromboplastintid og international normaliseret ratio, er i de fleste tilfælde normal ved VITT, men abnorm ved DIC. Derudover har antitrombin været normalt hos patienter med VITT [3, 11]. Endelig er det kliniske billede ved VITT primært domineret af tromboser i større kar frem for mikrotrombosering med perifere nekroser, som er karakteristisk ved DIC. Sidstnævnte er dog beskrevet hos få patienter med VITT [1]. Et biokemisk kardinalpunkt ved TTP er mangel på ADAMTS-13, hvilket ikke er rapporteret ved VITT [3, 11], hvor der heller ikke ses hæmolyse eller uræmi, hvorved VITT adskiller sig fra HUS. I forhold til ITP har VITT et mere dynamisk forløb kompliceret af trombose. Med hensyn til adskillelse af VITT fra heparininduceret trombocytopeni (HIT) er den store forskel ekspositionen (vaccine vs. heparin). Derudover er det vigtigt at være opmærksom på, at de PF4-antistoffer, der opstår ved VITT, påvises ved mere følsomme analyser end de analyser, der anvendes ved diagnosticering af HIT [19].

BEHANDLING

Behandlingsvejledningen i Tabel 3 følger vejledningen fra Sundhedsstyrelsen [16], det internationale trombose og hæmostaseselskab ISTH [18] og British Society of Haematology [21].

TABEL 3 Behandlingsvejledning ved mistanke om eller bekræftet vaccineinduceret immun-trombose og trombocytopeni.

<p><i>Akut behandling</i></p> <p>IVIg: 0,5 g/kg × 1 dgl. i 2 dage</p> <p>Evt. yderligere behandling på individuel vurdering ved fortsat trombocytopeni</p> <p>Antitrombotisk profylakse eller behandling:</p> <p>Ingen trombose påvist*: fondaparinux 2,5 mg s.c. forudsat trombocytaltal > 30 × 10⁹/l og fibrinogen > 3 µmol/l</p> <p>Trombose påvist*: fondaparinux 7,5 mg s.c. forudsat trombocytaltal er > 50 × 10⁹/l og fibrinogen er > 4 µmol/l</p> <p>Ved eGFR = 20-50 ml/min/1,73 m²: fondaparinux, dosis nedjusteres iht. promedicin.dk</p> <p>Ved eGFR < 20 ml/min/1,73 m²: argatroban anvendes med dosering iht. promedicin.dk</p> <p><i>Hæmostatisk behandling</i></p> <p>Trombocyttransfusion:</p> <p>Efter indgift af IVIG er der flg. behandlingsmål for trombocytaltal</p> <p>Ved tromboseprofylakse: > 30 × 10⁹/l</p> <p>Ved AK-behandling: > 50 × 10⁹/l</p> <p>Ved CNS-blødning: > 100 × 10⁹/l</p> <p>Fibrinogenkoncentrat:</p> <p>Gives mhp. at opnå flg. fibrinogenniveauer</p> <p>Ved tromboseprofylakse: > 3 µmol/l</p> <p>Ved AK-behandling: > 4 µmol/l</p> <p><i>Supplerende behandling</i></p> <p>Glukokortikoider overvejes:</p> <p>Hvis trombocytaltal er < 50 × 10⁹/l, f.eks. dexamethason 40 mg dgl. i 4 dage</p> <p><i>Eller</i></p> <p>Hvis trombocytaltal er vedvarende lavt eller falder senere i forløbet</p> <p>Plasmaferese udføres:</p> <p>Hvis trombocytaltal er vedvarende < 30 × 10⁹/l på trods af IVIG og glukokortikoider</p>
--

AK = antikoagulans; CNS = centralnervesystemet; IVIG = intravenøs immunglobulin G; eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; s.c. = subkutant;
a) Profylakse.
b) Behandling.

Da en betydelig del af de hidtidige VITT-forløb har været hurtigt progredierende med høj mortalitet, er det essentielt, at intravenøs behandling med immunglobulin iværksættes, så snart der på baggrund af kliniske symptomer og akutte biokemiske resultater er mistanke om VITT (trombocytal $< 150 \times 10^9/l$ og fibrin D-dimer $> 1 \text{ mg/l FEU}$) [22].

Immunglobulinbehandling påbegyndes akut i samråd med regional koagulations-/blødningsekspertise eller hæmatologisk ekspertise, før man har svar på PF4-antistof test, da indgift af immunglobulin er den behandling, der med størst sandsynlighed vil modvirke den progressive trombose tilstand. Antitrombotisk profylakse eller behandling påbegyndes ligeledes i den akutte fase i en dosering, der afhænger af, om patienten har fået påvist trombose eller ej. Dosering af lægemidler iværksættes under hensyntagen til, om der er svær koagulopati med trombocytopeni og hypofibrinogenæmi. Som antikoagulation anbefales fondaparinux. Hepariner bør ikke anvendes, da det er uafklaret, om der kan være risiko for, at de kan kryds reagere med PF4-antistoffer og dermed forværre tilstanden. Den antikoagulerende behandling kan i rolig fase skiftes til direkte oralt givne antikoagulantia. Behandlingsvarigheden vurderes individuelt, men p.t. anbefales minimum seks måneders behandling. Opfølgning med både biokemiske målinger inklusive PF4-antistofanalyse og klinisk kontrol planlægges frem mod seks måneders kontrol, da viden om forløbet efter VITT foreløbig er begrænset. Reaktivering af VITT med trombocytopeni og behov for genbehandling med immunglobuliner har været set [21].

Hæmostatisk behandling med trombocyt- og/eller fibrinogenkoncentrat gives afhængigt af kliniske blødningsmanifestationer samt koagulopati vurderet ved trombocytal og fibrinogenniveau. Trombocyt koncentrat anvendes restriktivt, jf. Tabel 3, men der skal være fokus på, at manifesterede blødninger ikke forværres, eller at nye opstår, da blødningsepisoder har forværret prognosen hos flere patienter med VITT [21]. Supplerende behandling med glukokortikoider overvejes ved trombocytopeni $< 50 \times 10^9/l$ eller vedvarende trombocytopeni. Plasmaferese kan udføres, hvis trombocytallet er vedvarende lavt på trods af behandling med immunglobulin og glukokortikoider og særligt ved progredierende CVST [21]. Generelt anbefales det ikke at behandle med trombocyt hæmmere i den akutte fase.

KONKLUSION

VITT er et nyt syndrom, der er opstået efter introduktion af de adenovirusvektorbaserede COVID-19-vacciner ChAdOx1 nCoV-19 og Ad26.COV2-S. Det er et hurtigt progredierende og potentielt livstruende syndrom, hvor hurtig diagnostik og behandling er essentiel. Sundhedsstyrelsen opdaterer løbende kliniske retningslinjer [16], som det er vigtigt at holde sig opdateret i. Derudover opfordres involverede læger til at benytte den regionale koagulations-/blødningsekspertise eller hæmatologiske ekspertise med henblik på rådgivning om udredning, behandling og opfølgning af patienter med VITT.

Korrespondance Anne-Mette Hvas. E-mail: annehvas@rm.dk

Antaget 30. juni 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. juli 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V05210473

SUMMARY

SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombosis and thrombocytopenia

Anne-Mette Hvas, Sisse Rye Ostrowski, Henrik Frederiksen, Peter Kampmann & Jakob Stensballe

Ugeskr Læger 2021;183:V05210473

Vaccine-induced immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT) is a new syndrome, which has emerged after introduction of the adenovirus vector-based COVID-19 vaccines ChAdOx1 nCoV-19 og Ad26.COV2-SVITT is characterised by venous thrombosis at unusual, and often multiple localisations, especially including cerebral venous sinus thrombosis. Besides, bleeding manifestations often occur. Biochemically, VITT is characterised by thrombocytopenia and elevated fibrin d-dimer. VITT is a rapidly progressing and potentially life-threatening syndrome where rapid diagnosis and treatment are essential as argued in this review.

REFERENCER

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New Engl J Med* 2021;384:2092-101.
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New Engl J Med* 2021;384:2124-30.
3. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsén SL et al. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Hemost* 2021;19:1771-5.
4. See I, Su JR, Lale A et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* 2021;325:2448-56.
5. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *New Engl J Med* 2021;384:1964-5.
6. Sadoff J, Davis K, Douoguih M. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination – response from the manufacturer. *New Engl J Med* 2021;384:1965-6.
7. Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New Engl J Med* 2021;384:2202-11.
8. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination – a report of two UK cases. *Brain Behav Immun* 2021;95:514-7.
9. Wolf ME, Luz B, Niehaus L et al. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med* 2021;10:1599.
10. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021;373:n1114.
11. Tølbøll Sørensen AL, Rolland M, Hartmann J et al. A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Adv* 2021;5:2569-74.
12. Al-Mayhani T, Saber S, Stubbs MJ et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 (online 25. maj).
13. Jones M, Boisvert A, Landry J et al. Limb ischemia and pulmonary artery thrombosis after the ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) vaccine: a case of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *CMAJ* 2021 (online 14. maj).
14. 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.
15. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S et al. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood* 2021 (online 14. maj).
16. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2021/diagnostik-og-behandling-af-vitt-efter-covid-19-vacciner> (31. maj 2021).
17. Vayne C, Rollin J, Gruel Y et al. PF4 immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *New Engl J Med* 2021 (online 19. maj).
18. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: *Ugeskr Læger* 2021;183:V05210473

- communication from the ISTH SSC subcommittee on platelet immunology. *J Thromb Hemost* 2021;19:1585-8.
19. Platten S, Bartlett A, MacCallum P et al. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Hemost* 2021 (online 10. maj).
 20. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. www.dsth.dk. (22. jun 2021).
 21. <https://b-s-h.org.uk/media/19718/guidance-v20-20210528-002.pdf> Ugm. (22. jun 2021).
 22. Graf T, Thiele T, Klingebiel R et al. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *J Neurol* 2021 (online 22. maj).