

2024

Informasjonsbrosjyre

Nasjonal behandlingstjeneste for
avansert trombocytimmunologi

Laboratoriemedisin

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE, TROMSØ

Utgitt 18.01.24



Innhold

INTRODUKSJON.....	3
Tjenestens funksjon.....	3
Målsetting.....	4
GENERELL INFORMASJON.....	5
METODER.....	6
Direkte trombocytantistofftest.....	6
Indirekte trombocytantistofftest.....	6
Typing av blodplateantigener (Human Platelet Antigen – HPA).....	6
Kvantitering av anti-HPA-1a antistoff.....	7
Påvisning av antistoff mot Heparin-Platefaktor 4.....	8
TROMBOCYTTTRANSFUSJON - CCI.....	9
PRØVETAKING.....	10
Rekvirering.....	10
Prøvemateriale.....	11
Forsendelse.....	12
KLINISKE PROBLEMSTILLINGER.....	13
Skjematisk oversikt over tilstander med antistoffavhengig trombocytopeni.....	13
Føtal/Neonatal Alloimmun Trombocytopeni (FNAIT).....	14
Føtal/Neonatal Autoimmun Trombocytopeni.....	16
Posttransfusjonspurpura (PTP).....	17
Refraktæritet mot blodplatetransfusjoner hos multitransfunderte.....	18
Heparin-indusert trombocytopeni (HIT).....	20
Vaksine-indusert immun trombotisk trombocytopeni (VITT).....	22
Immun trombocytopeni (ITP).....	23
Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni (DITP).....	24
REFERANSER.....	26

INTRODUKSJON

Informasjonsbrosjyren er ment som en hjelp til de avdelingene som måtte ha nytte av den - spesielt fødeavdelinger, medisinske avdelinger, barneavdelinger, blodbanker og laboratorier som tar blodprøver. Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø, ønsker at de som jobber i spesialisthelsetjenesten skal ha rask tilgang til kortfattet informasjon, som kan være veiledende i utredning og behandling av immun-betingede trombocytopenier.

Ved behov for nærmere veiledning, ber vi dere om å ta direkte kontakt med oss.

Blødningstendens som følge av trombocytopeni er en meget alvorlig klinisk tilstand, og kan skyldes immunologiske mekanismer. Den laboratorietekniske utviklingen har gjort det mulig å påvise antistoffer mot blodplater, bestemme spesifisiteten av disse, samt type blodplatene for en rekke antigener. Påvisning og utredning av immun-betingede trombocytopenier er av stor betydning både for diagnostikk og behandling av flere alvorlige tilstander.

Tjenestens funksjon

Vårt laboratorium har i en årrekke utredet antistoffavhengig trombocytopeni og i 1995 fikk vi status som *Landsfunksjon for avansert blodplateimmunologi*. I dag har vi funksjon som Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi, en tjeneste som er etablert for å ivareta pasientbehandling på vegne av landets helseregioner. Høyspesialisert diagnostikk og behandling av immunbetinget trombocytopeni er vår hovedoppgave som tjeneste, og mandatet fra Helsedirektoratet er entydig:

- Yte helsehjelp til alle pasienter som har behov for den aktuelle behandlingen
- Overvåke og formidle behandlingsresultater
- Delta i forskning og etablering av forskernettverk
- Bidra i relevant undervisning
- Sørge for veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helsetjenesten, andre tjenesteytere og brukere
- Iverksette tiltak for å sikre likeverdig tilgang til nasjonale og flerregionale behandlingstjenester
- Bidra til implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis
- Etablere faglige referansegrupper
- Rapportere årlig til departementet eller til det organ som departementet bestemmer

Den nasjonale tjenesten har en referansegruppe bestående av representanter fra alle regionale helseforetak samt brukerorganisasjon, og disse utnevnes av Helse Nord:

- Cigdem Akalin Akkøk, representant Helse Sør-Øst, referansegruppens leder
- Mona Høysæter Fenstad, representant Helse Midt
- Vasilis Sitras, representant Helse Sør-Øst
- Kristin Gjerde Hagen, representant Helse Vest
- Heidi Tiller, representant Helse Nord
- Ingvild Jenssen Lægreid, representant fra behandlingstjenesten
- Barbro Jøtulhaug, brukerrepresentant

I regi av ISBT (International Society of Blood Transfusion) har vi siden 1992 deltatt i *Platelet Serology Workshop*, som er et internasjonalt laboratoriesamarbeid for å sikre standardisering og kvalitet av analyser. Hvert andre år mottar deltakende laboratorier prøvemateriale, og analyseresultatene sammenlignes. Et slikt kvalitetssikringssystem er av avgjørende betydning for vår tjeneste, og bidrar til sikring og robusthet av vårt analyserepertoar.

Målsetting

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi har som over-ordnet mål å løfte kompetanse- og kunnskapsnivået nasjonalt og lokalt, til et slikt nivå at alle tjenesteytere får nødvendig kunnskap for å gi et likeverdig behandlings-tilbud. Vi ønsker å yte best mulig service til rekvirenter og pasienter ved å:

- Sikre god kvalitet på våre analyser
- Gi ut prøvesvar så raskt som mulig
- Sørge for kontinuerlig utvikling og oppdatering av metoder og utstyr
- Informere og veilede rekvirenter
- Skaffe forlidelige blodprodukter tilpasset behandling av den enkelte pasient
- Gi god og sikker pasientbehandling

GENERELL INFORMASJON

Ved rekvirering av analyser til utredning av trombocytopeni er det viktig at rekvisisjonen er fullstendig og riktig utfylt. For at vi skal gjøre en vurdering av hvilke undersøkelser som er relevante å utføre, må kliniske opplysninger oppgis. Det vil være mulig å gi utfyllende kommentarer til resultatene, hvis kliniske opplysninger er påført rekvisisjonen.

Svartiden fra vårt laboratorium er fra to dager til ca. tre uker, avhengig av hastegrad og hvilke analyser som skal utføres. Når det haster med svar, ringer vi rekvirent med preliminært svar, og det er derfor viktig at telefonnummer føres på [rekvisisjonen](#).

Svarrapport sendes til rekvirent og lokal blodbank (der det er nødvendig). Dersom kopi ønskes sendt til andre, påføres navn og evt. adresse merket «kopi av svar sendes».

Laboratoriet er bemannet på hverdager mellom 7.30 og 15.30. Vi har døgnbemannet telefon og kan nås på: 776 28086. Se også vår informasjonsside på nett unn.no/nnupi

METODER

Direkte trombocytantistofftest

Antistoffer på overflaten av pasientens blodplater (feks. autoantistoffer) detekteres ved hjelp av flowcytometri med FITC-merket anti-humant IgG og IgA. Blodplater isoleres fra EDTA-blod. Betingelsen direkte PIFT (platelet immunofluorescence test) brukes også på testen.

Indirekte trombocytantistofftest

Frie antistoffer mot blodplater i pasientens plasma (både allo- og autoantistoffer) kan påvises ved inkubering med blodplater fra friske givere. Bundne antistoffer vil deretter detekteres med FITC-merket anti-humant IgG og/eller IgA ved hjelp av flowcytometri. Betingelsen indirekte PIFT (platelet immunofluorescence test) brukes også ofte om denne testen.

Ved spørsmål om Føtal/Neonatal Alloimmun Trombocytopeni (FNAIT) inkluderes også blodplater fra far i testen ved undersøkelse av mors plasma.

Ved mistanke om medikamentavhengig trombocytopeni utføres det indirekte trombocytantistofftest før og evt. etter seponering av medikament.

Blodplateforlik

I denne testen undersøkes det om pasienten har frie antistoffer rettet mot antigener på overflaten av blodplater til blodgivere. Prinsippet for testen er det samme som for generell påvisning av frie antistoffer mot blodplater i plasma (indirekte trombocyt-antistofftest). Testresultatet er uavhengig av antistoffenes spesifisitet slik at både platespesifikke antistoffer og antistoffer rettet mot HLA (Human Leukocyte Antigen) kan påvises. Hvis det ikke kan påvises antistoff mot blodplatene til en giver i denne testen, er det mer enn 90% sjans for at transfusjon med givers blodplater gir en tilfredsstillende Corrected Count Increment (CCI) hos pasienten [1]. Testen danner utgangspunkt for å innkalle givere til trombaferese.

Behandlingstjenesten kan fremstille forlikelig blodplatekonsentrat ved behov.

Typing av blodplateantigener (Human Platelet Antigen – HPA)

På overflaten av blodplatene finnes både HLA-, blodtype- og HPA-antigener. Det er 41 blodplatespesifikke alloantigener som er serologisk definert, og det oppdages stadig nye alloantigener [2, 3]. Genotyping av HPA gjøres ved hjelp av PCR for systemene HPA-1-6, 9 og 15 [4-6]. Vi har også utvidet panel for mer sjeldne HPA typer. Ved fenotyping av HPA-1 systemet benyttes FITC-merket monoklonale antistoffer mot HPA- 1a som detekteres ved hjelp av flowcytometri [7].

Spesifisitetsbestemmelse av blodplatereaktive antistoffer

Spesifisitetsbestemmelse av antistoffer gjøres ved hjelp av **MAIPA** (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelets Assay) [8, 9]. I denne testen isoleres spesifikke glykoproteiner på blodplater ved hjelp av monoklonale antistoff etter at pasientens antistoff evt. har bundet seg. Hele komplekset; glykoprotein, monoklonalt antistoff og evt. pasientens antistoff analyseres ved bruk av en utvidet ELISA-test (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) og vil i de fleste tilfeller gi nøyaktig informasjon om antistoffenes spesifisitet. Denne testen kan også inkludere blodplater fra barnets far. MAIPA regnes internasjonalt som gullstandard for utredning av alloantistoffer. I mange tilfeller benytter vi også **Pak Lx** for påvisning og identifikasjon av blodplatereaktive antistoffer, som et supplement til MAIPA. Dette er et kommersielt, kulebasert kit som benytter Luminex-teknologi.

Påvisning av anti-HLA klasse I antistoffer

Innledningsvis utfører vi en screeningtest for å undersøke om det er anti-HLA klasse I antistoff i pasientens plasma. Dette gjøres med en kulebasert test, **LifeScreen Deluxe Kit**. I de tilfeller hvor det er relevant, utfører vi også spesifisitetsbestemmelse av disse antistoffene ved bruk av **HLA class I single antigen LSA** test. Ved begge disse testene benyttes med Luminex-teknologi.

Kvantitering av anti-HPA-1a antistoff

Ved FNAIT-utredninger der vi påviser antistoff mot HPA-1a antigenet, bestemmes antistoffnivået ved hjelp av kvantitativ MAIPA [10]. Gravide som har blodplatetypen HPA-1bb bør følges opp i svangerskapet for deteksjon og kvantitering av anti-HPA-1a antistoff i svangerskapsuke 23, 34 og 6 uker postpartum.

Påvisning av antistoff mot Heparin-Platefaktor 4

Ved mistanke om heparin-indusert trombocytopeni undersøkes det for antistoff mot komplekset Heparin-Platefaktor 4 (Heparin/PF4) ved hjelp av flere ulike tester:

ELISA - Enzymkoblet immunosorbent analyse-teknikk (Heparin/PF4 IgG assay)

ELISA-teknikk vil kun detektere antistoffer av IgG-klasse rettet mot Heparin/PF4. Ved økende OD-verdi øker sannsynligheten for HIT [11]. Analysen er tidkrevende og tar flere timer før svar foreligger.

HemosIL®AcuStar HIT-IgG/Ab

Fullautomatisert kjemiluminiserende immunoassay (CLIA) som måler mengde IgG- antistoffer mot PF4/PVS-komplekser. Det måles Relative Light Units (RLU) som er direkte proporsjonal med mengde anti-PF4/H antistoff. Analysetid er rundt 30 minutter. Testen har høy sensitivitet og negativ prediktiv verdi [12, 13].

Andre relevante antistoffanalyser (utføres ikke for tiden i laboratoriet):

- *STiC Expert HIT*: Test som baseres på lateral flow immunoassay-prinsipp hvor det detekteres IgG-antistoffer mot biotinylerede PF/polyanion-komplekser bundet til gullnanopartikler [14]. Positiv reaksjon sees som synlig farget stripedannelse i testkortet, sammenlignet med kontrollstripe. Testen kan være noe utfordrende å avlese visuelt, og er for tiden ikke rutinemessig i bruk ved laboratoriet.
- *Gelkort-teknikk (PaGIA)*: Analysen er ikke lenger tilgjengelig på markedet.

Ved positiv antistofftest går man videre i utredningen med funksjonell testing for å vurdere antistoffenes evne til å aktivere blodplater i nærvær av heparin.

Fullblodsaggregometri med Multiplate

Metoden kalles også HIMEA (Heparin Induced Multiplate Electrode Aggregation).

Donorblodplater inkuberes med pasientserum tilsatt lav (terapeutisk) og høy konsentrasjon av heparin [15]. Testen er positiv når blodplater aktiveres kun ved terapeutisk konsentrasjon av heparin, og ikke ved høy konsentrasjon. Analysen tar som regel under 1 time.

PF4-Dependent P-Selectin Expression Assay (PEA)

Flowcytometrisk analyse som måler pasientserumets evne til å indusere IgG-avhengig trombocytaktivering. Analysen benytter donorplater dekket med PF4, og man detekterer uttrykk av P-Selectin på overflaten av blodplatene etter inkubering med pasientserum. Denne analysen krever serum og analysetid er 3 timer [16]. Analysen er under validering.

TROMBOCYTTTRANSFUSJON - CCI

CCI står for Corrected Count Increment og brukes for å kunne vurdere effekten av en blodpladettransfusjon korrigert for hvor stor pasienten er, og hvor mange blodplater som pasienten har fått transfundert.

$$CCI = \frac{(\text{Stigning i platetall} \times 10^9/\text{L}) \times (\text{Body surface area, BSA, m}^2)}{\text{Antall blodplater transfundert} \times 10^{11}}$$

BSA: 'Body Surface Area' er en verdi som kan hentes i en tabell hvis man kjenner pasientens høyde og vekt.

Eksempelvis: <https://www.mdcalc.com/calc/29/body-mass-index-bmi-body-surface-area-bsa>

Stigning i blodplatetall: Blodplatetallet hos pasienten måles før transfusjonen og 1 time etter transfusjonen. Stigningen er differansen mellom disse to målingene.

Eksempelvis: <https://www.mdcalc.com/calc/4034/corrected-count-increment-cci-platelet-transfusion>

Antall blodplater transfundert: Beregnes av blodbank ut i fra konsentratets blodplatetall og vekt. Ved UNN kvantiteres alle blodplatekonsentrat ved produksjon.

Hvis dette ikke er tilgjengelig kan man bruke en generell antakelse om at en aferese-enhet inneholder omtrent $2,5\text{-}3,0 \times 10^{11}$ plater pr. enhet, og at et konsentrat fremstilt av buffy coat fra flere givere inneholder $2,5 \times 10^{11}$ (basert på egne tall).

Transfusjonen anses som vellykket når CCI innen 1 time etter transfusjonen er $\geq 7,5$.

PRØVETAKING

Rekvirering

Rekvisisjonen fylles ut med:

- Pasientens fullstendige navn, fødselsnummer og adresse
- Rekvirentens navn med fullstendig avdelingsbenevnelse og sykehusets navn og adresse, eventuelt også kopimottaker hvis ønskelig
- Rekvirentens telefonnummer
- Prøvetakingsdato og klokkeslett
- Kliniske opplysninger, blodplatetall og eventuelle medikament som pasienten er behandlet med. Opplysninger om transfusjoner (alle blodprodukter inkludert immunglobuliner, samt tidspunkt for disse)
- Ved spørsmål om FNAIT fylles det ut en rekvisisjon på henholdsvis mor, far og barn (totalt 3 rekvisisjoner)
- Termindato dersom pasienten er gravid
- Ved spørsmål om HIT må 4T-score oppgis

En fullstendig utfylling av rekvisisjonen er en forutsetning for å sikre at tilstrekkelig og riktig prøvemateriale tas. Og for at vi best kan velge ut relevante analyser for den aktuelle kliniske problemstillingen.

Prøvemateriale

Analyse	Kommentar	Prøvemateriale
ITP-utredning	Trc < 50 x10 ⁹ /L	15 – 20 ml EDTA
	Trc > 50 x10 ⁹ /L	10 ml EDTA
PTP-utredning	Posttransfusjonspurpura Trc < 50 x10 ⁹ /L	15-20 ml EDTA
FNAIT-utredning	Prøve fra mor	10 ml EDTA og 1 rør serum med gel
	Prøve fra far	10 ml EDTA
	Prøve fra barn	2 – 3 ml EDTA
Utredning blodplate-refraktæritet		4 ml EDTA
Blodplateforlik		4 ml EDTA
HMAS-utredning ¹	Høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte	4 ml EDTA
Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni ²	<u>Ikke</u> HIT	4 ml EDTA
HIT-utredning ³	HIT type II	Minimum 3 ml avpipetert serum fra <u>rør uten tilsetning</u> Sendes på kjøøl.
VITT-utredning ³	Trombose/trombocytopeni etter vaksine	Minimum 3 ml avpipetert serum fra <u>rør uten tilsetning</u> . Sendes på kjøøl.
Kontroll av blodplateraktive antistoff hos gravide	Oppfølging med MAIPA, Pak Lx og ev. LSA	4 ml EDTA (og ev. 1 ml avpipetert serum)
HPA-1a fenotyping	Gravide og blodgivere	4 ml EDTA
Genotyping av blodplateantigener	Blodgivere og ulike utredninger	4 ml EDTA

- 1) HMAS: utføres på samtlige pasienter ved UNN før behandling.
- 2) Oppgi tidspunkt for oppstart og ev. seponering av mistenkt medikament. Aktuelt medikament må sendes sammen med pasientprøve. Utføres etter avtale med laboratoriet.
- 3) Det er viktig at prøver til HIT-testing og vaksineutredning tas på prøverør uten gel, clot activator eller annen tilsetning som kan forstyrre analysen. Vi anbefaler følgende prøverør:
 - BD Vacutainer, 5 ml serum uten tilsetning. Produktnr: 367624
 - Vacuette u/tilsetning 4ml. Produktnr: G454001
 - IMPROVACUTER No Additive tube 6 ml. Produktnr: 603060202

Merk: Oppgi blodplattetall av den nyfødte ved FNAIT-utredning. Vi kan også analysere navlestrengsprøve. Prøvene må analyseres innen 48 timer etter prøvetaking. Ta gjerne kontakt med oss på telefon i forkant av forsendelse.

Forsendelse

Primærglass sendes uåpnet (unntak: prøver til HIT/VITT-utredning – avpipetteres før forsendelse) og ved «romtemperatur». Prøver til utredning av ITP, FNAIT, PTP, HIT/VITT og DITP må ankomme laboratoriet **innen 48 timer** etter prøvetakning på grunn av analysens holdbarhet. Merk at prøver til utredning av HIT/VITT må sendes med kjøleelement (anvist på rekvisisjonen).

Vennligst ta hensyn til vår åpningstid ved prøvetaking slik at prøver tatt før helgen, ankommer laboratoriet senest fredag (eller siste dag før helligdag) kl. 9.00. Ved forsendelse bruk Bring Ekspress «neste dag» (mandag til torsdag), eller Jetpak med utkjøring. Dersom analysen haster, ring laboratoriet for å avtale prøvetaking, forsendelse og analyse. I slike tilfeller anbefaler vi å benytte Jetpak for raskest mulig transporttid.

Adresse til sendeprøver:

Universitetssykehuset Nord-Norge

Laboratoriemedisin

Sykehusveien 38

9019 Tromsø

Telefon:

776 28086 (døgnbemannet).

Ved spørsmål, ta kontakt med oss:

Tlf: 776 28086 (døgnbemannet)

e-mail: blodplatelab@unn.no

KLINISKE PROBLEMSTILLINGER

Skjematisk oversikt over tilstander med antistoffavhengig trombocytopeni

Trombocytverdier: Referanseområde: 150-450 x 10⁹/L
 Alvorlig trombocytopeni: < 50 x 10⁹/L

* Klinisk observasjon	Typisk pasient	Diagnose	Differensialdiagnose	Side
Barn: Blødningstendens, Symptomer fra CNS, dødfødsel Mor: gjentatte spontane aborter	Nyfødt, foster	Føtal/Neonatal Alloimmun Trombocytopeni (FNAIT)	ITP hos mor	14
Barn: Trombocytopeni Mor: Trombocytopeni, blødningstendens	Nyfødt	Føtal/Neonatal Autoimmun Trombocytopeni	FNAIT	16
Trombocytopeni 1-2 uker etter transfusjon	Pasient med alloantistoff mot blodplater (etter transfusjon eller graviditet)	Posttransfusjonspurpura (PTP)	ITP, DITP	17
CCI < 7,5 ved to påfølgende blodplate-transfusjoner	Multitransfundert og/eller vært gravid flere ganger	Transfusjonsrefraktær trombocytopeni pga. alloantistoff	ITP	19
Periodevis trombocytopeni		Immun trombocytopeni (ITP)	SLE,	24
Trombocytopeni under medikamentell behandling	Pasient behandlet med heparin eller antibiotika	Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni (DITP)	ITP, PTP	25

* Generelle observasjoner for alle tilstander, i tillegg til trombocytopeni, kan være petekkier og blødningstendens.

Føtal/Neonatal Alloimmun Trombocytopeni (FNAIT)

Dersom et foster arver et blodplateantigen fra sin far, som mor selv ikke har, kan hun bli immunisert mot dette. Dette kan skje allerede i første trimester av svangerskapet [17-19]. Maternelle antistoffer av IgG-klasse, kan passere placenta og føre til destruksjon av fosterets blodplater. Følgene for fosteret kan være trombocytopeni og alvorlig blødning allerede in utero, med intrakraniell blødning og/eller fosterdød som de mest alvorlige konsekvenser [20, 21]. Denne tilstanden, hvor mor har alloantistoffer mot blodplater, er en mye mer alvorlig tilstand enn de tilfellene hvor mor har autoantistoffer (ITP). Det er derfor av stor betydning å skille mellom neonatal trombocytopeni av alloimmun og autoimmun årsak.

Hos HPA-1bb gravide med anti-HPA-1a antistoffnivå >3 internasjonale enheter pr ml (IU/ml) tidlig eller sent i svangerskapet, bør det planlegges forløsning. Forlidelige blodplater bør i slike tilfeller være i beredskap i tilfelle barnet har alvorlig trombocytopeni ($<35 \times 10^9/L$). Prediktiv verdi for positiv test (antistoffnivå > 3 IU/ml) er 60%. Diagnostisk sensitivitet 94% [22].

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Direkte og indirekte trombocytantistofftest hos mor (fars og barns blodplater inkluderes i den indirekte testen).

Typing av blodplateantigener og eventuelt HLA av mor, far og barn.

Spesifisitetsbestemmelse og kvantitering av antistoff hos mor.

Konklusjon

Barn som fødes med trombocytopeni skal utredes med tanke på FNAIT.

Man bør vurdere en utredning av FNAIT ved intrakranielle blødninger, dødfødsler og gjentatte spontanaborter.

Diagnosen Føtal/Neonatal Alloimmun Trombocytopeni (FNAIT) kan stilles dersom følgende kriterier er oppfylt:

- det er uforlikelighet mellom mor og far i et blodplateantigensystem,
- og mor har alloantistoff mot det aktuelle antigen,
- og barnet har arvet dette antigenet fra far,
- og barnet fødes med trombocytopeni (platetall $<150 \times 10^9/L$).

Konsekvens

Mor må følges opp i neste svangerskap. Omfanget av oppfølgingen avgjøres av

alvorlighetsgraden av det første observerte tilfellet med FNAIT.

Spesifisitetsbestemmelse av antistoffet er viktig. Hvis mor har autoantistoff mot blodplater (ITP) eller anti-HLA antistoffer (som er relativt hyppig hos kvinner som har vært gravide) vil dette vanligvis ikke gi alvorlig trombocytopeni hos fosteret. I tillegg er den kliniske alvorlighetsgraden avhengig av hvilket trombocyttspesifikt antistoff som er involvert. Anti-HPA-1a gir vanligvis alvorligere trombocytopeni enn f.eks anti-HPA-5b.

Typing av fars blodplateantigener (homozygot/heterozygot) er viktig for utredning og oppfølging i påfølgende svangerskap. Dersom far er homozygot, vet man at fosteret vil arve det antigenet som mor har antistoff mot. Dersom far er heterozygot, er det 50% sjanse for at fosteret ikke arver det aktuelle antigenet og vil i så fall være utenfor risiko.

Hvis mor har antistoffnivå >3 IU/ml bør hun henvises til svangerskapskontroll på universitetssykehus. Forløsning bør skje på sykehus som kan tilby forlikelige blodplater i beredskap til barnet.

Kvinner med genotype HPA-1bb som har vært gravid eller transfundert, kan være utsatt for posttransfusjonspurpura. Dersom en kvinne som er HPA-1bb, har fått påvist anti-HPA-1a antistoffer, bør hun fortrinnsvis transfunderes med komponenter fra en giver som er HPA-1bb. Posttransfusjonspurpura har også vært assosiert med andre trombocyttspesifikke alloantistoffer [23-25].

Personer med anti-HPA antistoffer skal ikke være blodgivere.

Føtal/Neonatal Autoimmun Trombocytopeni

Hos en gravid, med autoimmun trombocytopeni og frie blodplateantistoffer av IgG-klasse i serum, kan fosteret bli utsatt for immunbetinget trombocytopeni. Trombocytopenien er som regel mindre uttalt, og den kliniske tilstanden mindre alvorlig enn ved FNAIT. Det er derfor viktig å kunne skille mellom allo- og autoantistoffer mot blodplater hos gravide.

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Direkte og indirekte trombocytantistofftest hos mor (inkl. fars og barns blodplater i indirekte).
Typing av blodplateantigener og eventuelt HLA av mor, far og barn.
Spesifisitetsbestemmelse av mors antistoffer.

Konklusjon

Dersom det fødes et barn med trombocytopeni, og det påvises antistoff på mors egne blodplater, og hun ikke har alloantistoffer som reagerer med blodplater, er diagnosen føtal/neonatal autoimmun trombocytopeni.

Konsekvens

Dersom en kvinne med autoimmun trombocytopeni har født et barn med trombocytopeni, bør hun observeres i påfølgende svangerskap. Man bør også være oppmerksom på at det kan være et alloantistoff i tillegg til autoantistoff. Dette er spesielt viktig dersom det er uforlikelighet mellom mor og far i et av de viktigste alloantigensystemene.

Posttransfusjonspurpura (PTP)

Posttransfusjonspurpura (PTP) er en sjelden tilstand som gir alvorlig immunbetinget trombocytopeni som utvikles 5-10 dager etter en transfusjon. Trombocytt-tall er vanligvis $<10 \times 10^9/L$ og tilstanden kompliseres ofte med blødning. Dødelighet er rapportert opp til 10-20% [26]. PTP er vanligst hos kvinner som har født flere barn, men forekommer også hos menn som tidligere er transfunderte, ev. transplanterte.

Som regel oppstår PTP hos individer med blodplatetypen HPA-1bb som tidligere har dannet anti-HPA-1a antistoff. Ved påfølgende eksponering med HPA-1a-antigen via en transfusjon, får man en sekundær immunrespons med destruksjon av transfunderte HPA-1a blodplater.

Det som gjør tilstanden særskilt alvorlig er at også pasientens egne blodplater destrueres, samt eventuelt andre forlikelige, transfunderte blodplater. Mekanismen for dette er ikke kjent. Det er foreslått ulike hypoteser; forbigående autoimmun respons [27, 28], eller at løselig, uforlikelig HPA-antigen/ immunkomplekser fester seg til pasientens egne blodplater [29, 30]. Som allerede nevnt er anti-HPA-1a det vanligste antistoff ved PTP, men andre anti-HPA-antistoffer (bl.a. anti-HPA-1b, -3a, -5b, -15b, samt anti-GPIV/CD36) er også rapportert [31].

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Direkte og indirekte trombocytantistofftest.

Genomisk typing av blodplateantigener.

Spesifisitetsbestemmelse av alloantistoff mot blodplater (indirekte MAIPA/Pax Lx).

Spesifisitetsbestemmelse av autoantistoff mot egne blodplater (direkte MAIPA).

Dersom ikke tilstrekkelig antall blodplater ved prøvetidspunkt kan man vurdere MAIPA-analyse med plasma fra sykdomstidspunkt mot egne blodplater senere.

Konklusjon

Dersom en pasient i løpet av de første 5-10 dager etter en transfusjon, utvikler alvorlig trombocytopeni, og det påvises blodplate alloantistoff, og pasienten ikke har dette antigenet på sine blodplater, er diagnosen trolig PTP.

Konsekvens

PTP er selvbegrensende og uten behandling normaliseres blodplatetallet etter ca. 20 dager. Mortaliteten er imidlertid høy og faren for blødningskomplikasjoner stor slik at behandlingsrettede tiltak bør iverksettes raskt og ev. transfusjoner bør stoppes. IVIg er førstelinje-

behandling og har vist god effekt i de fleste tilfeller [32]. Kortikosteroider har også vært brukt, selv om effekten ikke er like godt dokumentert. Ved terapivikt har plasmasviftning vist seg å være effektiv behandling. Transfusjoner med blodplater bør unngås, men kan gis ved alvorlige blødninger. Pasienter med PTP bør få blodprodukter fra blodgivere som ikke har antigenet pasienten har antistoff mot.

Refraktæritet mot blodplatetransfusjoner hos multitransfunderte

Refraktæritet mot blodplatetransfusjoner er oftest knyttet til tilstedeværelse av anti-HLA klasse I antistoff. I dag leukocytffiltreres alle cellulære blodprodukter i Norge. Det er derfor få pasienter som immuniseres via transfusjoner. Mer enn 30% av kvinner som har vært gravide danner HLA klasse I antistoff [33, 34]. Disse kvinnene vil kunne være refraktære mot blodplatetransfusjoner fra første transfusjon som blir gitt.

Ved refraktæritet mot blodplatetransfusjoner, er det viktig å avgjøre om det skyldes antistoffer mot blodplater. Det er som oftest antistoffer mot HLA-antigener som er årsak til immunbetinget refraktæritet, men det har også vært sett at platespesifikke antistoffer og blodtypeantistoffer kan gi refraktæritet.

Påvisning av antistoffer mot blodplater, og spesifisitetsbestemmelse av disse er av stor betydning når man skal finne forlikelige blodplategivere til slike pasienter.

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Indirekte trombocytantistofftest.

Typing av blodplateantigener og HLA klasse I.

Spesifisitetsbestemmelse av antistoffene (anti-HPA og anti-HLA).

Konklusjon

Dersom en pasient har lav CCI (<7,5) etter to påfølgende blodplatetransfusjoner, og det kan påvises alloantistoffer mot blodplater i pasientens plasma, og det ikke er noen annen åpenbar grunn til den dårlige responsen, regner vi med å ha en antistoffbetinget refraktæritet.

Konsekvens

Pasienten må få tilført blodplater fra forlikelig giver. Blodplategivere kan velges ut fra HLA-type og/eller ved å gjøre forlikelighetstest. Blodplater fra de givere som pasienten ikke har antistoff mot, brukes i transfusjoner. Ved UNN innkalles forlikelige givere til blodplate-aferease. Man kan også blande blodplater fra flere forlikelige givere (buffy coats) for å få et

blodplatekonsentrat. Det er viktig å rekvirere forlikelige blodplater i god tid før pasienten trenger transfusjon, da erfaring viser at i enkelte tilfeller kan det ta noe tid å finne forlikelige givere.

Selv om man kan finne forlikelige blodplater ved å selektere givere med hensyn på HLA antigener, spiller også andre antigener en rolle for utvikling av refraktæritet. Man vet at både blodplatespesifikke antigener og blodtypeantigener kan være involvert.

Forlikelige blodplater vil være forlikelig med hensyn til alle typer antistoffer på det tidspunkt forliket gjøres. Pasienten kan imidlertid immuniseres med antigener på giverens blodplater som den ikke har blitt eksponert for tidligere.

Dersom giver og pasient har lik HLA klasse I, vil ikke pasienten danne ytterligere HLA antistoffer. Det kan selvfølgelig tenkes at immunisering kan skje mot andre antigener, eller at pasienten allerede har antistoffer mot andre antigenstrukturer på blodplatene.

Det er holdepunkter for at forlikstesting gir bedre prediktiv verdi for vellykkede transfusjoner enn HLA forlik, siden forliktesten også tar høyde for antistoffer mot andre antigener. På større sykehus bør man derfor i tillegg til HLA-matching, også kunne utføre forlikelighetstest av blodplater.

Typing av/ forlik med givere fra andre blodbanker

Hvis pasienter fra andre sykehus, er refraktære og trenger blodplatetransfusjon, kan den nasjonale behandlingstjenesten ved UNN være behjelpelig på følgende måte:

Forlik

Hvis pasienten har anti-HLA antistoffer og/eller anti-HPA antistoff kan vi gjøre forlik evt. med givere som er funnet HLA-forlikelige med pasienten.

HPA-typing av givere

Hvis pasienten har et anti-HPA antistoff, kan vi HPA type givere fra blodbanken knyttet til sykehuset pasienten er innlagt på.

Heparin-indusert trombocytopeni (HIT)

Heparin-indusert trombocytopeni (HIT) er en potensielt livstruende tilstand som kan oppstå etter eksponering for heparin. Det er rapportert insidens på opptil 5% hos pasienter som har fått heparin i 4 dager eller mer. Metaanalyser viser en absolutt risiko på 2,6% ved bruk av ufraksjonert heparin og 0,7% ved lavmolekylært heparin [35].

HIT er forårsaket av antistoffer mot et kompleks bestående av endogen platefaktor 4 og heparin. Immunkomplekser av IgG og PF4/H bindes til Fc-reseptorer på blodplater og monocytter slik at disse aktiveres med dannelse av protrombotiske mikropartikler. Dette vil kunne gi videre aktivering av også en rekke andre celler som nøytrofile granulocytter og endotelceller, og føre til trombosedannelse og plateforbruk [36].

HIT mistenkes ved nyoppstått trombocytopeni etter nylig påbegynt heparin-behandling med fall i platetall >50% fra utgangsverdi, venøse eller arterielle tromboser, nekrose i hud der man har injisert heparin eller systemiske reaksjoner ved heparininjeksjoner.

Diagnostikken av HIT baserer seg på kliniske observasjoner etter oppstart av heparinbehandling (klinisk scoringsalgoritme, 4T-score) og laboratoriediagnostikk. 4T-score brukes for å estimere pretest-sannsynlighet for HIT og brukes også i laboratoriet for å velge mest hensiktsmessig kombinasjon av tester [37-39]. Det finnes flere ulike immunologiske og funksjonelle tester, men ingen enkelttest alene med tilstrekkelig gode testegenskaper (sensitivitet og spesifisitet) og prediktive verdier. Det er derfor vanlig at man bygger laboratoriediagnostikken på et utvalg av to eller flere tester.

Antistofftestene har høy sensitivitet, men påviser også antistoffer som ikke aktiverer plater og som dermed ikke er klinisk relevante (lavere spesifisitet). Antistofftestene har høy negativ prediktiv verdi, slik at negativ test vil i stor grad kunne utelukke HIT. Tillegg av funksjonelle tester bedrer spesifisiteten og positiv prediktiv verdi er høy. Positive funksjonelle tester vil i så måte bekrefte HIT-diagnosen.

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Antistoffpåvisning ved bruk av kjemiluminescens- og/eller ELISA-teknikk. HIMEA (Heparin-induced multiple electrode aggregometry) og PEA (PF4-dependent P-selectin expression assay) er funksjonelle tester som utføres for å vurdere antistoffenes evne til å aktivere og aggregere blodplater.

Konklusjon

Dersom det hos pasient med klinisk mistanke om HIT (etter utført 4T-scoring), påvises antistoffer mot heparin/PF4-komplekset, og disse antistoffene aktiverer plater i nærvær av heparin, er sannsynlig diagnose heparin-indusert trombocytopeni (HIT).

Konsekvens

Hos pasienter med bekreftet HIT/sterk mistanke om HIT, må heparin seponeres og alternativ antikoagulant settes inn. Disse pasientene skal som hovedregel ikke eksponeres for heparin igjen (inkl. lavmolekylært heparin og heparin i kateterlås e.l.).

4T-score algoritme basert på litteratur [37-39]

	2 poeng	1 poeng	0 poeng
Trombocytopeni	>50% fall i trc-tall og laveste verdi $\geq 20 \times 10^9/L$	30-50% reduksjon i trc-tall eller laveste verdi $10-19 \times 10^9/L$	<30% fall i trc-tall eller laveste verdi $< 10 \times 10^9/L$
Timing (antall dager mellom eksposisjon til trc-tall synker)	5-10 dager eller ≤ 1 dag (ved eksponering for heparin siste 30 dager)	Sannsynlig 5-10 dager men uklart (manglende måling av trc-tall) eller fall i trc-tall > 10 dager eller ≤ 1 dag etter heparineksponering for 31-100 dager siden	< 4 dager forutsatt ingen heparineksponering siste 100 dager
Tromboser eller andre sekveler	Ny trombose, hudnekrose eller systemiske reaksjoner etter eksponering for heparin	Økning eller tilbakefall av eksisterende tromber, ikke-nekrotiske hudlesjoner eller mistenkt, men ikke verifisert trombose	Ingen trombose, hudnekrose eller systemreaksjoner etter heparininjeksjon
Trombocytopeni av andre årsaker	Ingen andre sannsynlige årsaker	Annen årsak er mulig	Annen årsak er sannsynlig

Tolkning 4T-skår

0 - 3 poeng – Lav sannsynlighet for HIT: Høy negativ pretest-sannsynlighet for HIT (97-99 %)

4 - 5 poeng - Intermediær sannsynlighet for HIT: lav positiv pretest-sannsynlighet for HIT (10-20 %)

6 - 8 poeng - Høyere sannsynlighet for HIT: høyere positiv pretest-sannsynlighet for HIT (40-80 %)

Vaksine-indusert immun trombotisk trombocytopeni (VITT)

Vaksine-indusert immun trombotisk trombocytopeni (VITT) er en alvorlig og potensielt livstruende tilstand med aggressiv trombosering, ofte uttalt trombocytopeni og utvikling av disseminert intravasal koagulasjonsaktivering (DIC). VITT ligner tilstanden spontan HIT, som er en sjelden form for HIT, og som heller ikke er utløst av heparin.

Tilstanden er rapportert å være assosiert med to adenovirusvektor-COVID-19 vaksiner: ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) og Ad26.COV2.S (Janssen) [40-43]. Det er også rapportert ett tilfelle av VITT etter vaksinerings med HPV (humant papillomavirus)-vaksinen Gardasil [44, 45]. Insidensen varierer fra 1:26.500 til 1:127.300 for ChAdOx1 nCov-19 og 1:263.000 for Ad26.COV2.S [42, 46, 47].

VITT skyldes dannelse av høyt nivå av IgG-antistoff mot platefaktor 4 (PF4) som gir plateaktivering via platenes Fcγ2a-reseptor. Anti-PF4 antistoffer gir, oftere enn ved HIT, en pancelluær aktivering av blodplater, monocytter, nøytrofile granulocytter og endotelceller, resulterende i massiv trombindannelse.

Klinikken ved VITT ligner HIT hvor symptomene ofte begynner 5-10 dager etter vaksinerings (5-48 dager er rapportert), men med tromboser på mer uvanlige steder (som sinusvene og vener i splanknikusgebetet) i tillegg til i dype leggvener og/eller lungearterier. Over halvparten de som utvikler VITT har multiple tromboser. Blodplatetallet faller ofte lavere til en lavere verdi sammenlignet med HIT, og alvorlige blødninger forekommer også i større grad. Fibrinogenverdi er lav og D-dimer er kraftig forhøyet som tegn på økt koagulasjonspåvirkning [48, 49].

Ved VITT vil laboratorietesting påvise høyt nivå av PF4-IgG antistoffer. Disse antistoffene aktiverer typisk blodplater uten tilsetning av heparin, og med forsterket aktivering ved PF4-tilsetning. Aktuelle tester i diagnostiseringen er ELISA-basert teknikk for antistoffpåvisning, samt HIMEA og PEA som funksjonelle tester. Hurtigtester (gelkort og kjemiluminiscensteknologi) for påvisning av PF4-antistoffer, kjent fra HIT-diagnostikken, er vist å ha svært lav sensitivitet for VITT [50, 51].

IVIg og antikoagulasjon er sentral i behandlingen [52]. Terapeutisk plasmautskifting kan være aktuelt for behandlingsrefraktære, alvorlige tilfeller.

Immun trombocytopeni (ITP)

Immun trombocytopeni (ITP) forårsakes av nedsatt produksjon og immunmediert destruksjon av trombocytter. ITP rammer både barn og voksne, og forekomsten øker med alder. ITP hos barn er vanligvis forbigående, mens det hos voksne som regel er en kronisk tilstand.

Diagnosen bør mistenkes ved blodplattetall $<100 \times 10^9/L$, og man ikke finner noen annen årsak til trombocytopenien (f.eks bakteriell sepsis, malign hematologisk sykdom, trombotisk trombocytopenisk purpura, hemolytisk uremisk syndrom, SLE eller medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni).

Det er stor variasjon i det kliniske bildet, fra tilfeldig påvist trombocytopeni, beskjedne hud/slimhinneblødninger til mer alvorlige blødninger i GI-traktus eller CNS.

Ved ITP kan man hos inntil 80-90% av pasientene finne antistoffer på egne blodplater, det vil si autoantistoffer mot blodplater [53, 54]. Påvisning av autoantistoff hos en pasient med trombocytopeni kan hos enkelte ha betydning for diagnose og behandling.

Diagnostikk

Spesifisitetsbestemmelse av autoantistoffer ved hjelp av MAIPA-teknikk vil etter hvert kunne få en plass i optimalisering og persontilpasning av ITP-behandling [55].

Relevante undersøkelser

Direkte trombocyttantistofftest. Indirekte trombocyttantistofftest.

MAIPA for evt. spesifisitetsbestemmelse.

Konklusjon

Dersom en pasient med trombocytopeni har autoantistoff (IgG og/eller IgA) mot blodplater, og ikke har andre årsaker til trombocytopeni, er diagnosen immun trombocytopeni (ITP).

Konsekvens

ITP kan være alvorlig, spesielt den akutte formen som oftest rammer barn ($trc < 20 \times 10^9/L$). Det kan kreves klinisk intervensjon, f.eks kortikosteroider, IVIg (Intravenøs gammaglobulin), eller splenektomi. Kronisk ITP kan i perioder gi alvorlig trombocytopeni og være behandlingskrevende.

Anti-CD20 (rituximab) har vist seg å være effektiv behandling hos noen pasienter [56]. Også trombopoietin-reseptoragonister kan ha effekt. Ettersom pasienten har autoantistoffer mot blodplater, finner man ikke forlikelige blodplater til transfusjon. Profylaktiske transfusjoner er derfor ikke indiserte. Pasientene observeres nøye og kan transfunderes ved blødning [24].

Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni (DITP)

En rekke medikamenter kan være årsak til immunbetinget trombocytopeni. Akutt og alvorlig trombocytopeni (vanligvis $trc < 10 \times 10^9/L$) opptrer som regel innen to uker etter inntak av medikamentet. Etter seponering, og når medikamentet er ute av sirkulasjonen, normaliseres blodplatetallet. Etiologien bak er kompleks, og det er identifisert minst seks forskjellige mekanismer for medikamentmediert antistoffdannelse [57].

Kinidin- og kinininduserte antistoffer reagerer med komplekser av medikament og overflatemolekyler på blodplatene. Gullindusert trombocytopeni skyldes dannelse av regulære autoantistoffer som reagerer med blodplatene uavhengig av gull. Ved bruk av kolloidalt gull vil man kunne finne blodplateautoantistoff.

Det er mulig å teste for en rekke medikamentavhengige blodplateantistoffer med flowcytometrisk teknikk, da med og uten medikament i testserum. Ved mistanke om medikamentavhengig trombocytopeni er det viktig å notere hvilke medikamenter og hvor store doser pasienten har fått, samt tidspunkt for oppstart/inntak av medikament og fall i platetall. Hvis det mistenkte medikamentet er seponert, må tidspunkt for siste dose av medikamentet oppgis.

Det finnes oppdatert liste over medikamenter hvor det tidligere er påvist medikamentavhengige antistoffer (og medikamenter som er testet uten funn av antistoff):
Drug-Induced Immune Thrombocytopenia: Results of the Testing for Drug-Dependent Platelet-Reactive Antibodies by the BloodCenter of Wisconsin, [58] tilgjengelig via <https://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Direkte trombocytantistofftest.

Indirekte trombocytantistofftest med og uten medikament.

Konklusjon

Dersom en pasient mistenkes for å ha medikamentutløst immunbetinget trombocytopeni, og blodplatetallet normaliseres ved seponering, og eventuelt faller igjen ved nytt medikament inntak, bør man undersøke for medikamentavhengige antistoffer.

Dersom man påviser blodplateassosierte antistoffer når medikament er tilstede i serum, men ikke i rekonvalesent-serum, er diagnosen medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni.

Konsekvens

Medikamentet må seponeres, og man må behandle med alternativt preparat [59].

REFERANSER

1. Skogen, B, Christiansen, D, and Husebekk, A. *Flow cytometric analysis in platelet crossmatching using a platelet suspension immunofluorescence test*. Transfusion, 1995. **35**(10): p. 832-836.
2. *Human Platelet Antigen (HPA) Database*. 2020 05.10.20]; Current list of human platelet alloantigens (HPA) assigned by the International Platelet Immunology Nomenclature Committee of the International Society of Blood Transfusion (ISBT)]. Available from: <http://versiti.org/HPA>.
3. Metcalfe, P, Watkins, NA, Ouwehand, WH, Kaplan, C, Newman, P et al. *Nomenclature of human platelet antigens*. Vox Sanguinis, 2003. **85**(3): p. 240-245.
4. Bugert, P, McBride, S, Smith, G, Dugrillon, A, Klüter, H et al. *Microarray-based genotyping for blood groups: comparison of gene array and 5'-nuclease assay techniques with human platelet antigen as a model*. Transfusion, 2005. **45**(5): p. 654-659.
5. Peterson, JA, Balthazor, SM, Curtis, BR, McFarland, JG, and Aster, RH. *Maternal alloimmunization against the rare platelet-specific antigen HPA-9b (Maxa) is an important cause of neonatal alloimmune thrombocytopenia*. Transfusion, 2005. **45**(9): p. 1487-1495.
6. Skogen, B, Bellissimo, D, Hessner, MJ, Santoso, S, Aster, RH et al. *Rapid determination of platelet alloantigen genotypes by polymerase chain reaction using allele-specific primers*. Transfusion, 1994. **34**(11): p. 955-960.
7. Killie, MK, Kjeldsen-Kragh, J, Randen, I, Skogen, B, and Husebekk, A. *Evaluation of a new flow cytometric HPA 1a screening method: A rapid and reliable tool for HPA 1a screening of blood donors and pregnant women*. Transfusion and Apheresis Science, 2004. **30**(2): p. 89-92.
8. Kiefel, V. *The MAIPA assay and its applications in immunohaematology*. Transfusion Medicine, 1992. **2**(3): p. 181-188.
9. Kiefel, V, Santoso, S, Weisheit, M, and Mueller-Eckhardt, C. *Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies*. Blood, 1987. **70**(6): p. 1722-1726.
10. Bertrand, G, Jallu, V, Gouet, M, Kjaer, KM, Lambin, P et al. *Quantification of human platelet antigen-1a antibodies with the monoclonal antibody immobilization of platelet antigens procedure*. Transfusion, 2005. **45**(8): p. 1319-1323.
11. McFarland, J, Lochowicz, A, Aster, R, Chappell, B, and Curtis, B. *Improving the specificity of the PF4 ELISA in diagnosing heparin-induced thrombocytopenia*. American journal of hematology, 2012. **87**(8): p. 776-781.
12. Jouselme, E, Guéry, E-A, Nougier, C, Sobas, F, Rollin, J et al. *Prospective evaluation of two specific IgG immunoassays (HemosIL® AcuStar HIT-IgG and HAT45G®) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A Bayesian approach*. International Journal of Laboratory Hematology, 2021. **43**(3): p. 468-476.
13. van Hoecke, F, Devreese, K. *Evaluation of two new automated chemiluminescent assays (HemosIL® AcuStar HIT-IgG and HemosIL® AcuStar HIT-Ab) for the detection of heparin-induced antibodies in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia*. International Journal of Laboratory Hematology, 2012. **34**(4): p. 410-416.
14. Kumar, N, Uppal, V, Ahluwalia, J, Malhotra, P, Varma, N, and Jain, A. *Evaluation of STic Expert® HIT Kit and Its Comparison with ID-PaGIA™ Test in Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia*. Indian J Hematol Blood Transfus, 2019. **35**(1): p. 155-160.
15. Galea, V, Khaterchi, A, Robert, F, Gerotziapas, G, Hatmi, M, and Elalamy, I. *Heparin-induced multiple electrode aggregometry is a promising and useful functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: Confirmation in a prospective study*.

- Platelets, 2013. **24**(6): p. 441-447.
16. Padmanabhan, A, Jones, CG, Curtis, BR, Bougie, DW, Sullivan, MJ et al. *A Novel PF4- Dependent Platelet Activation Assay Identifies Patients Likely to Have Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis*. Chest, 2016. **150**(3): p. 506-15.
 17. Burrows, RF, Kelton, JG. *Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia*. N Engl J Med, 1993. **329**: p. 1463-1466.
 18. Kjeldsen-Kragh, J, Killie, MK, Tomter, G, Golebiowska, E, Randen, I et al. *A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia*. Blood, 2007. **110**(3): p. 833-839.
 19. Williamson, LM, Hackett, G, Rennie, J, Palmer, CR, Maciver, C et al. *The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening*. Blood, 1998. **92**(7): p. 2280-2287.
 20. Kaplan, C, Daffos, E, Forestier, F, Morel, M, Chesnel, N, and Tchernia, G, *Current trends in neonatal alloimmune thrombocytopenia: diagnosis and therapy*, in *Platelet immunology: Fundamental and Clinical aspects*, C.S. Kaplan-Gouet, N; Salmon, CH; McGregor, J, Editor. 1991, John Libby Eurotext, Colloque Inserm: Paris. p. 267-278.
 21. Spencer, J, Burrows, RF. *Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2001. **41**(1): p. 45-55.
 22. Killie, MK, Husebekk, A, Kjeldsen-Kragh, J, and Skogen, B. *A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn*. Haematologica, 2008. **93**(6): p. 870-877.
 23. Aster, RH, George, JN, *Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms.*, in *Hematology.*, W.B. Williams, E; Erslev, AJ; Lichtman, MA, Editor. 1990, McGraw-Hill Publishing Company: New York. p. 1370-1398.
 24. Mollison, PL, *Blood transfusion in clinical medicine*. 1993 London: Blackwell Scientific Publications.
 25. Bhamra, JS, Iversen, PO, Titze, TK, Tj, #xf8 et al. *A Case of Posttransfusion Purpura with Severe Refractory Thrombocytopenia but No Cutaneous Manifestations*. Case Reports in Hematology, 2018. **2018**: p. 3.
 26. Shtalrid, M, Shvidel, L, Vorst, E, Weinmann, EE, Berrebi, A, and Sigler, E. *Post-transfusion purpura: a challenging diagnosis*. The Israel Medical Association journal : IMAJ, 2006. **8**(10): p. 672-4.
 27. Falk, G, Winans, CG, Bowens, K, Bougie, DW, Curtis, BR, and Aster, RH. *An unexpected development after surgery-post-transfusion purpura!* Am J Hematol, 2016. **91**(8): p. 848-51.
 28. Minchinton, RM, Cunningham, I, Cole-Sinclair, M, Van der Weyden, M, Vaughan, S, and McGrath, KM. *Autoreactive platelet antibody in post transfusion purpura*. Australian and New Zealand Journal of Medicine, 1990. **20**(2): p. 111-115.
 29. Kickler, T, Ness, P, Herman, J, and Bell, W. *Studies on the pathophysiology of posttransfusion purpura*. Blood, 1986. **68**(2): p. 347-350.
 30. Shulman, NR, Aster, RH, Leitner, A, and Hiller, MC. *Immunoreactions Involving Platelets. V. Post-Transfusion Purpura Due To A Complement-Fixing Antibody Against A Genetically Controlled Platelet Antigen. A Proposed Mechanism For Thrombocytopenia And Its Relevance In "Autoimmunity"*. The Journal of clinical investigation, 1961. **40**(9): p. 1597-620.
 31. Hawkins, J, Aster, RH, and Curtis, BR. *Post-Transfusion Purpura: Current Perspectives*. Journal of blood medicine, 2019. **10**: p. 405-415.

32. McFarland, J. *Post transfusion purpura* In: Popovsky M, editor. *Transfusion Reactions*. 4th ed. Bethesda, MD: AABB Press. 2012: p. 263–287.
33. King, KE, Kao, KJ, Bray, PF, Casella, JF, Blakemore, K et al. *The role of HLA antibodies in neonatal thrombocytopenia: a prospective study*. *Tissue Antigens*, 1996. **47**(3): p. 206-211.
34. Masson, E, Vidal, C, Deschamps, M, Bongain, S, Thevenin, C et al. *Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy*. *Human Immunology*, 2013. **74**(8): p. 946-951. Martel, N, Lee, J, and Wells, PS. *Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis*. *Blood*, 2005. **106**(8): p. 2710-2715.
35. Marchetti, M, Zermatten, MG, Bertaggia Calderara, D, Aliotta, A, and Alberio, L. *Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review of New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management*. *J Clin Med*, 2021. **10**(4).
36. Lo, GK, Juhl, D, Warkentin, TE, Sigouin, CS, Eichler, P, and Greinacher, A. *Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006. **4**(4): p. 759-765.
37. Cuker, A, Arepally, G, Crowther, MA, Rice, L, Datko, F et al. *The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion*. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(12): p. 2642-50.
38. Cuker, A, Gimotty, PA, Crowther, MA, and Warkentin, TE. *Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis*. *Blood*, 2012. **120**(20): p. 4160-7.
39. See, I, Lale, A, Marquez, P, Streiff, MB, Wheeler, AP et al. *Case Series of Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination-United States, December 2020 to August 2021*. *Ann Intern Med*, 2022. **175**(4): p. 513-522.
40. Scully, M, Singh, D, Lown, R, Poles, A, Solomon, T et al. *Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(23): p. 2202-2211.
41. Schultz, NH, Sørvoll, IH, Michelsen, AE, Munthe, LA, Lund-Johansen, F et al. *Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(22): p. 2124-2130.
42. Greinacher, A, Thiele, T, Warkentin, TE, Weisser, K, Kyrle, PA, and Eichinger, S. *Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(22): p. 2092-2101.
43. Kanack, AJ, Laegreid, IJ, Johansen, S, Reikvam, H, Ahlen, MT, and Padmanabhan, A. *Human papilloma virus vaccine and VITT antibody induction*. *Am J Hematol*, 2022. **97**(10): p. E363- e364.
44. Johansen, S, Laegreid, IJ, Ernstsens, SL, Azrakhsh, NA, Kittang, AO et al. *Thrombosis and thrombocytopenia after HPV vaccination*. *J Thromb Haemost*, 2022. **20**(3): p. 700-704.
45. Oliver, S. *Updates to the benefit/risk assessment for Janssen COVID-19 vaccines: applying the evidence to recommendation framework*. . CDC 2021. Access Date Jan 30 2022. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/04_covid_oliver_2021-12-16.pdf
46. Health, AGDo. *COVID-19 vaccine weekly safety report 2021*. Access Date Jan 30 2022. Available from: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-06-05>
47. Pavord, S, Scully, M, Hunt, BJ, Lester, W, Bagot, C et al. *Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(18): p. 1680-1689.

48. Warkentin, TE. *Platelet-activating anti-PF4 disorders: An overview*. Semin Hematol, 2022. **59**(2): p. 59-71.
49. Nazy, I, Sachs, UJ, Arnold, DM, McKenzie, SE, Choi, P et al. *Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology*. J Thromb Haemost, 2021. **19**(6): p. 1585-1588.
50. Warkentin, TE, Greinacher, A. *Laboratory testing for VITT antibodies*. Semin Hematol, 2022.**59**(2): p. 80-88.
51. Gabarin, N, Arnold, DM, Nazy, I, and Warkentin, TE. *Treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)*. Semin Hematol, 2022. **59**(2): p. 89-96.
52. Al-Samkari, H, Rosovsky, RP, Karp Leaf, RS, Smith, DB, Goodarzi, K et al. *A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia*. Blood Adv, 2020. **4**(1): p. 9-18.
53. Porcelijn, L, Huiskes, E, Oldert, G, Schipperus, M, Zwaginga, JJ, and de Haas, M. *Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art*. Br J Haematol, 2018. **182**(3): p. 423-426.
54. Porcelijn, L, Huiskes, E, Oldert, G, Schipperus, M, Zwaginga, JJ, and Haas, M. *Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art*. British Journal of Haematology, 2018. **182**(3): p. 423-426.
55. Sandler, SG. *Review: immune thrombocytopenic purpura: an update for immunohematologists*. Immunohematology 2004. **20**: p. 112–117.
56. Aster, RH, Curtis, BR, McFarland, JG, and Bougie, DW. *Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009. **7**(6): p. 911-918.
57. George, JN. *Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. Results of the Testing for Drug-Dependent Platelet-Reactive Antibodies by the BloodCenter of Wisconsin*. 09.21.2018]; Available from: https://ouhsc.edu/platelets/InternetPostingLab2_18_11Frames.htm.
58. van den Bemt, P, Meyboom, R, and Egberts, A. *Drug-induced thrombocytopenia*. Drug Saf, 2004. **27**(15): p. 1243-52.