

Kasuistik

Ugeskr Læger 2021;183:V05210425

Intracerebral hæmoragi tolv dage efter vaccination med ChAdOx1 nCoV-19

Signe Amalie Wolthers¹, Jakob Stenberg¹, Henning Bay Nielsen¹, Jakob Stensballe^{2, 3} & Henrik Planck Pedersen¹

1) Afdeling for Anæstesi og Intensiv Medicin, Sjællands Universitetshospital Roskilde, 2) Afdeling for Bedøvelse, Operation og Opvågning TraumeCenter og Akutmodtagelse, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Transfusionsmedicinsk Enhed, Blodbanken i Region Hovedstaden, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

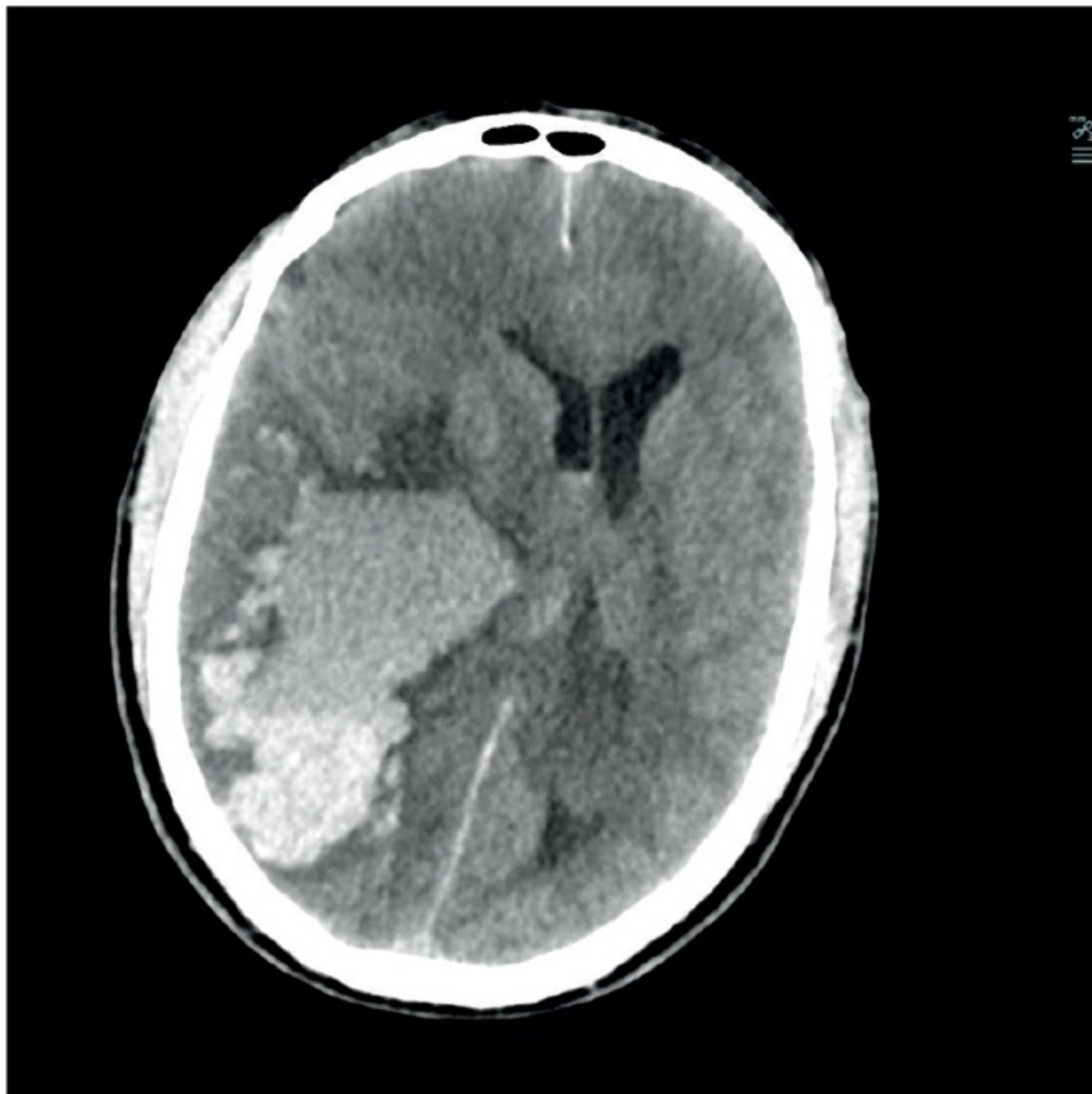
Ugeskr Læger 2021;183:V05210425

COVID-19 har startet en global udvikling af vaccineproduktion. Få alvorlige bivirkninger blev fundet i initiale studier, og risikoen for svære bivirkninger er fortsat lav efter vaccination af > 3 mia. på verdensplan. Flere rapporterede bivirkninger er dog forventeligt med flere vaccinerede og bedret opfølgning. Vaccinerne ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria fra AstraZeneca) og Ad26.COV2-S (Janssen fra Johnson & Johnson) er taget ud af det danske vaccinationsprogram efter indberetninger af alvorlige bivirkninger benævnt vaccineinduceret immuntrombose og trombocytopeni (VITT) udløst af antistoffer (Ab) mod platelet factor-4 (PF4) på trombocytter med trombocytopeni, koagulationsaktivering, trombose og risiko for blødning. Her præsenteres en sygehistorie med fatalt udfald som mulig følge af vaccination med ChAdOx1 nCoV-19.

Sygehistorie

En 57-årig mand, som var tidligere rask og ikke fik medicin, blev indlagt efter fire dages anamnese med intens hovedpine. Ved ankomsten var patienten hypertensiv (med et blodtryk på 165/87 mmHg), bradykard (sinusrytme, frekvens 37 slag/min), ukontaktbar, Glasgow coma score 6 med lysstive pupiller og anisokori. Blodprøver viste trombocytopeni ($16 \times 10^9/l$), forhøjet fibrin D-dimer (> 20 FEU mg/l) og normal international normaliseret ratio (INR). Der blev foretaget en CT af cerebrum (CTc), som viste betydelig højresidig intracerebral hæmoragi (ICH) med midtlinjeforskydning (**Figur 1**). Der blev givet 2 g tranexamsyre intravenøst. Intubation og neuroprotektiv terapi initieredes med sedation (propofol/sufentanil), relaksans (rocuronium), hypertont saltvand (2 mmol/kg), eleveret hovedgærde og sikret middelarterietryk > 80 mmHg.

FIGUR 1 CT af cerebrum med højresidig hemisfæreblødning og midtlinieforskydning på ca. 20 mm.



Patienten blev overflyttet til et neurokirurgisk center. Ved ankomsten to timer efter indlæggelsen på stamsygehuset var patienten respiratorisk og cirkulatorisk stabil uden brug af vasopressor/inotropi. Biokemisk sås der forværring af trombocytopeni ($9 \times 10^9/l$), fibrinogenniveauet var lavt ($1,7 \mu\text{mol/l}$) og INR var let øget (1,3) med normal aktiveret partiel tromboplastintid (26 s). Der blev givet tre portioner trombocyt koncentrat under hurtigt indløb. Trombelastografi (TEG) havde en R-tid på 12,3 s (tid til koageldannelse), koagelstyrken var 5,2 mm og fibrinogens bidrag til koagelstyrken var 2 mm. Parametrene var forenelige med en hypokoagulabel tilstand. Patienten blev vurderet til at være klinisk inkarcereret; CTC viste progression af ICH, og en angiografi var uden aneurismer/karmalformationer. Flowcytometri sås at være uden akut promyelocytisk leukæmi, dette undersøgtes mhp. differentialdiagnostik. Behandlingen blev afsluttet to en halv time efter den initiale

indlæggelse, da videre behandling skønnedes udsigtsløst.

Tolv dage før indlæggelsen var patienten blevet vaccineret med ChAdOx1 nCoV-19. Grundet symptomatologien og fraværet af medicinsk historik mistænkte patientens tilstand for at være en bivirkning af vaccinationen. Der blev ikke foretaget analyse af heparin PF₄-Ab (IgG) på plasma via Greinachers laboratorie i Tyskland.

Enzymimmunanalyse for VITT var endnu ikke opsat. Der blev lavet akut heparininduceret trombocytopeni (HIT)-analyse på blod, som var udtaget under trombocyttransfusion. Analysen havde stået i køleskab i to dage. Man enedes således i samarbejde med laboratoriefchefen om at tolke resultatet som inkonklusivt pga. trombocytinfusion, fordi prøven havde henstået, og fordi nye uafhængige prøver ikke nåede at blive sendt til VITT-diagnostik i Tyskland. Behandling med intravenøst givet immunglobulin (IVIg) kunne have været initieret, men pga. den rapide progression og fordi hændelsen fandt sted forud for de nuværende retningslinjer, fik patienten ikke denne behandling.

Diskussion

Trombocytopeni er en sjælden komplikation i forbindelse med vaccinationerne med fra ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273 og i forbindelse med vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet. Det Europæiske Lægemiddelagentur har bekræftet, at der er en sammenhæng mellem VITT og ChAdOx1 nCoV-19 samt Ad26.COVS-2. For nuværende kendes der ingen prædisponerende faktorer. I retningslinjer anbefales akut diagnostik og behandling, hvis følgende symptomer optræder: intens, vedvarende hovedpine og/eller abdominalia, trombocytopeni og forhøjet fibrin D-dimer inden for 3-30 dage efter vaccination. Kontakt til koagulations-/blødningsvagt anbefales for at sikre tidlig, relevant behandling [1].

Idet VITT ligner HIT, en sjælden trombotilstand med trombocytopeni efter heparinbehandling, har man foreslået, at VITT også har en immunologisk patofysiologisk årsag. HIT skyldes Ab mod PF₄, som er vigtig i koagulationen, med atypiske tromber som dominerende symptom. Blødning er beskrevet hos 20-80% og i en dansk kasuistik beskrives endvidere et fatalt forløb med ICH efter vaccination med AZ [2]. VITT er relateret til høje niveauer af Ab mod PF₄ [3-5].

Tidlig erkendelse, diagnostik og behandling er afgørende for behandlingssucces. Behandling omfatter IVIg, nonheparinantikoagulantia, afventet trombocytinfusion til efter IVIg samt evt. steroid [1, 3, 5].

Vores kasuistik understreger vigtigheden af opmærksomhed på VITT-syndrom associeret til COVID-19-vaccination med risiko for trombose, trombocytopeni, koagulopati og fatal blødning.

Korrespondance *Signe Amalie Wolthers*. E-mail: s.a.wolthers@gmail.com

Antaget 21. juli 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V05210425

SUMMARY

Intracerebral haemorrhage twelve days after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19

Signe Amalie Wolthers, Jakob Stenberg, Henning Bay Nielsen, Jakob Stensballe & Henrik Planck Pedersen

Ugeskr Læger 2021;183:V05210425

The COVID-19-pandemic has had a huge impact on health and economics all over the world resulting in widespread vaccine development. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia has been described, suggesting a link between the two adeno-vector vaccines ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria from AstraZeneca) and Ad26.COV2-S (Janssen from Johnson & Johnson). This rare clinical condition should be suspected in patients with headache, abdominal pain, suspected thrombosis or hemorrhage and thrombocytopenia within 3-30-day post vaccine. In this case report a previously healthy man had thrombocytopenia with fatal intracerebral haemorrhage which was suspected to be related to vaccine.

REFERENCER

1. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsen 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 Haemost* 2021;19:1771-5.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-2101.
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
4. Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2202-11.