

2026

Informasjonsbrosjyre

Nasjonalt behandlingstjeneste for
avansert trombocytimmunitologi

Laboratoriemedisin

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE, TROMSØ

Utgitt 08.04.26



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.....	18
Heparin-indusert trombocytopeni (HIT).....	20
Vaksine-indusert immun trombotisk trombocytopeni (VITT).....	22
Immunologisk trombocytopeni (ITP).....	23
Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni (DITP).....	24
Endringslogg.....	26
REFERANSER.....	27

INTRODUKSJON

Informasjonsbrosjyren er ment som en hjelp til de avdelingene som måtte ha nytte av den - spesielt fødeavdelinger, ulike medisinske/kirurgiske 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. Fra 2026 har vi lagt inn en egen endringslogg (side 26) som gjør det enkelt å se hvilke revisjoner som er gjort i den aktuelle versjonen av informasjonsbrosjyren. 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 følgende:

- 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
- Kirsti Walstad, representant Helse Midt
- Julia Paulik Gauperaa, representant Helse Sør-Øst
- Kristin Gjerde Hagen, representant Helse Vest
- Heidi Tiller, representant Helse Nord
- Ingvild Jenssen Læg Reid, representant fra behandlingstjenesten
- Barbro Jøtulhaug, brukerrepresentant

Målsetting

Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi har som overordnet mål å løfte kompetanse- og kunnskapsnivået nasjonalt og lokalt, til et slikt nivå at alle tjenesteytere får nødvendig kunnskap for å gi et likeverdig behandlingstilbud. 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 og pasienter
- Skaffe forlidelige blodprodukter tilpasset behandling av den enkelte pasient
- Gi god og sikker pasientbehandling

I regi av ISBT (International Society of Blood Transfusion) har vi siden 1992 deltatt i *Platelet Serology Workshop*, i dag International Platelet Immunology Workshop (IPIW) som er et internasjonalt laboratoriesamarbeid for å sikre standardisering og kvalitet av analyser. Hvert andre år mottar deltakende referanselaboratorier prøvemateriale, og analyseresultatene sammenlignes. Vi deltar også på flere eksterne kvalitetsprogrammer (ECAT, DEKS, UK NEQAS). Slike kvalitetssikringssystem er av avgjørende betydning for vår tjeneste, og bidrar til sikring og robusthet av vårt analyserepertoar.

GENERELL INFORMASJON

Ved rekvirering av analyser til utredning av immunbetinget 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. Dersom slike opplysninger er inkludert, kan vi også gi mer utfyllende kommentarer til resultatene. Noen analyser krever spesielle oppbevaringsbetingelser og holdbarhet av prøvematerialet. For mer info, se Forsendelse (s. 12) eller vår rekvisisjon.

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 (f.eks. autoantistoffer) detekteres ved hjelp av flowcytometri med FITC-merket anti-humant IgG og IgA. Blodplater isoleres fra EDTA-blod. Betegnelsen 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. Betegnelsen indirekte PIFT (platelet immunofluorescence test) brukes også ofte om denne testen.

Ved utredning av 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 etter nærmere avtale, da med og uten tilsatt medikament i testen.

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 trombocytantistofftest**).

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% sjanse for at transfusjon med giverens blodplater gir en tilfredsstillende Corrected Count Increment (CCI) hos pasienten [1]. Testen danner utgangspunkt for å innkalle givere til trombaferese. Behandlingsstjenesten kan fremskaffe forlikelig blodplatekonsentrat ved behov.

Typing av blodplateantigener (Human Platelet Antigen – HPA)

På overflaten av blodplatene finnes flere overflatestrukturer, inkludert 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 enkeltvis ved hjelp av PCR for systemene HPA-1-6, 9 og 15 [4-6], eller ved et utvidet panel som inkluderer også mer sjeldne HPA typer. Ved fenotyping av blodplater i 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. Ved FNAIT-utredninger kan MAIPA også inkludere blodplater fra barnet og/eller barnets far. MAIPA regnes internasjonalt som gullstandard for utredning av alloantistoffer. I mange tilfeller benytter vi også **LIFECODES Pak Lx Assay** 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

I tillegg **indirekte trombocyt-antistofftest**, utfører vi ved behov en screeningtest for å undersøke om det er anti-HLA klasse I antistoff i pasientens plasma. Dette gjøres med en kulebasert test, **LIFECODES LifeScreen XP**.

I de tilfeller hvor det er relevant, utfører vi også spesifisitetsbestemmelse av disse antistoffene ved bruk av **LIFECODES 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 i plasma 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 [11].

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 som kun detekterer antistoffer av IgG-klasse rettet mot Heparin/PF4. Ved økende OD-verdi øker sannsynligheten for HIT [12].

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

ELISA-teknikk som detekterer antistoffer av IgG-, IgM og IgA-klasse rettet mot Heparin/PF4. Analysen er under validering.

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. Analysetiden er rundt 30 minutter. Testen har høy sensitivitet og negativ prediktiv verdi [13, 14].

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

- *STiC Expert HIT*: Baseres på lateral flow immunoassay-prinsipp hvor det detekteres IgG-antistoffer mot biotinylerede PF/polyanion-komplekser bundet til gullnanopartikler [15]. Positiv reaksjon sees som synlig farget stripe, sammenlignet med kontrollen. Testen er noe utfordrende å avlese visuelt.
- *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 eller spontant.

Fullblodsaggregometri med Multiplate

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

Donorblodplater inkuberes med pasientserum tilsatt lav (terapeutisk) og høy konsentrasjon av heparin [16]. 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 detekterer uttrykk av P-Selectin på overflaten av blodplatene etter inkubering med pasientserum. Analysen krever serum og analysetiden er 3 timer [17]. 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.

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

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 blodpladetall: Blodpladetallet 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 fra konsentratets blodpladetall 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. Rekvisisjonen er tilgjengelig på vår nettside: www.unn.no/nnupi.

Prøvemateriale

Analyse	Kommentar	Prøvemateriale
ITP-utredning	Trc < 50 x10 ⁹ /L	30 ml EDTA
	Trc > 50 x10 ⁹ /L	10 ml EDTA
PTP-utredning	Posttransfusjonspurpura Trc < 50 x10 ⁹ /L	15-20 ml EDTA 1 rør serum med gel
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
Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni ¹	<u>Ikke</u> HIT	4 ml EDTA
HIT-utredning ²	HIT type II	Minimum 3 ml avpipetert serum fra <u>rør uten tilsetning</u> Sendes på kjøøl.
VITT-utredning ²	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) Oppgi tidspunkt for oppstart og ev. seponering av mistenkt medikament. Aktuelt medikament må sendes sammen med pasientprøve. Utføres etter avtale med laboratoriet.
- 2) 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 navlestrengprøve. 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 Ekspres «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 sendepøver:

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	18
Periodevis trombocytopeni		Immun trombocytopeni (ITP)	SLE	23
Trombocytopeni under medikamentell behandling	Pasient behandlet med heparin eller antibiotika	Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni (DITP), Heparinindusert trombocytopeni (HIT)	ITP, PTP	24, 20

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

Føtal/Neonatal Alloimmun Trombocytopeni (FNAIT)

Dersom fosteret arver et blodplateantigen fra far, som mor ikke har, kan mor bli immunisert mot dette antigenet. Dette kan skje allerede i første trimester av svangerskapet [18-20]. Maternelle antistoffer av IgG-klasse, kan passere placenta og føre til destruksjon av fosterets blodplater. Følgene for foster/nyfødt kan være trombocytopeni og alvorlig blødning, der intrakraniell blødning og/eller fosterdød utgjør de mest alvorlige komplikasjonene [21, 22]. Denne tilstanden, hvor mor har dannet alloantistoffer mot blodplater, er betydelig mer alvorlig enn tilfeller 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) i løpet av svangerskapet [23], bør det vurderes planlagt forløsning med forlidelige blodplater i beredskap. Prediktiv verdi for positiv test (antistoffnivå > 3 IU/ml) er 60%. Diagnostisk sensitivitet 94% [24].

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 med uavklart årsak bør 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 [25].

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 hos fostermedisiner. Forløsning bør skje på sykehus som kan tilby forlikelige blodplater i beredskap til barnet.

Kvinner med blodplatetype HPA-1bb som har vært gravid eller transfundert, kan være utsatt for posttransfusjonspurpura [26, 27]. 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 (PTP) har også vært assosiert med andre trombocyttspesifikke alloantistoffer [28], og også for øvrige HPA-antistoff bør man unngå transfusjon med komponenter som inneholder antigen pasienten har dannet antistoffer mot. Imidlertid er risiko for PTP lav, i tillegg vil mange blodbanker ikke ha ut bredt utvalg av HPA-typede givere umiddelbart tilgjengelig. Derfor skal **ikke** nødvendige transfusjoner utsettes i påvente av HPA-forlikelige blodplatekonsentrater.

Anti-HPA antistoffer i plasma hos blodgivere kan overføres til pasienter ved blodtransfusjon og gi passive alloimmune trombocytopeni, en sjelden men mulig dødelig komplikasjon [29]. HPA-immuniserte blodgivere bør derfor ikke være blodplategivere. Anti-HPA antistoffer også kan gjenfinnes i erytrocyttkonsentrat og derfor bør slike komponenter vaskes før de gis til pasienter.

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 [30]. 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% [31]. 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 fullt kjent. Det er foreslått ulike hypoteser; forbigående autoimmun respons [32, 33], eller at løselig, uforlikelig HPA-antigen/ immunkomplekser fester seg til pasientens egne blodplater [34, 35]. 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 [36].

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. IVlg er førstelinje-behandling

og har vist god effekt i de fleste tilfeller [27, 37]. Kortikosteroider har også vært brukt, selv om effekten ikke er like godt dokumentert. Ved terapivikt har plasmautskiftning 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

Ved refraktæritet mot blodplatetransfusjoner er det viktig å avgjøre om det skyldes antistoffer mot blodplater. Immunologisk refraktæritet mot blodplatetransfusjoner er oftest knyttet til tilstedeværelse av anti-HLA klasse I antistoff, men det har også vært sett at anti-HPA-antistoffer kan gi refraktæritet [38]. I dag leukocytfilteres alle cellulære blodprodukter i Norge, og det er derfor få pasienter som immuniseres via transfusjoner. Mer enn 30% av kvinner som har vært gravide danner HLA klasse I antistoff [39, 40]. Disse kvinnene vil kunne være refraktære mot blodplatetransfusjoner fra første transfusjon som blir gitt.

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 kl.I).

Konklusjon

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

Konsekvens

For effektiv trombocyt-transfusjon må pasienten må få blodplater fra forlikelig giver som mangler de antigenene pasienten har dannet har antistoff mot. Blodplategivere kan velges på bakgrunn av HLA- og/eller HPA-type og/eller ved å gjøre forlikstest ved PIFT.

Forlikelige blodplater vil være forlikelig med hensyn til pasientens blodplateantistoffer på det tidspunkt forliket gjøres. Pasienten kan imidlertid ytterligere immuniseres mot antigener på

giverens blodplater som vedkommende ikke tidligere har vært eksponert for. I tilfeller der giver og pasient har lik HLA klasse I molekyler, vil ikke pasienten danne ytterligere anti-HLA kl. I antistoffer. Pasienten kan imidlertid fortsatt immuniseres mot andre antigener på givers blodplater. På større sykehus bør man derfor i tillegg til HLA-matching, også kunne utføre forlikelighetstest siden denne også tar høyde for antistoffer mot andre antigener.

Ved UNN velges forlikelege blodgivere til blodplateaferease basert på pasientens påviste alloantistoffer og giverens antigentype (HLA- og eventuelt HPA-type). Det gjøres også forlik i forkant av transfusjon, samt beregning av CCI-verdi etter transfusjon, for å vurdere egnethet av aktuell giver.

Det er viktig å bestille forlikelege blodplater i god tid før pasienten trenger transfusjon, da det kan ta noe tid å finne forlikelege givere. Ved akutte blødninger hvor man ikke har tid å vente på forlikelege blodplatekonsentrater kan ordinære blodplatekonsentrater benyttes og ha noe hemostatisk effekt.

Den nasjonale behandlingstjenesten er behjelpelig med utredning av pasienter med mistenkt immunologisk blodplater refraktæritet fra andre sykehus på følgende måter:

Antistoffpåvisning og forlik

Utføring av antistoffspesifikke analyser av pasienten. Hvis pasienten har anti-HLA antistoffer og/eller anti-HPA antistoff kan vi videre gjøre forlik ev. med givere som er HLA- og/eller HPA-forlikeleg med pasienten. Flere blodbanker har HLA-/HPA typete blodgivere tilgjengelig og kan benytte antistoffanalyser for å målrettet plukke ut aktuelle givere.

Genotyping av pasient

Utføring av lavoppløselig HLA klasse I og HPA-genotyping for mer målrettet utvelgelse av givere til forlik.

Genotyping av blodgivere

Hvis pasienten har anti-HPA antistoff, kan vi gjøre HPA genotyping av blodgivere tilhørende til blodbanken ved sykehuset pasienten er innlagt på. Det kan også gjøre lavoppløselig HLA klasse I genotyping for utvelgelse av givere til forlik.

Heparin-indusert trombocytopeni (HIT)

Heparin-indusert trombocytopeni (HIT) er en mulig 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 [41, 42].

HIT forårsakes 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 [43].

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 [44-46]. 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 [44-46].

	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 eksponisjon 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) [47-49]. Det er også rapportert ett tilfelle av VITT etter vaksinerings med HPV (humant papillomavirus)-vaksinen Gardasil [50, 51]. Insidensen varierer fra 1:26.500 til 1:127.300 for ChAdOx1 nCov-19 og 1:263.000 for Ad26.COV2.S [47, 52, 53].

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 til en lavere verdi sammenlignet med HIT, og alvorlige blødninger forekommer også i større grad. Ofte er fibrinogenverdien lav og D-dimer er kraftig forhøyet som tegn på økt koagulasjonspåvirkning [54, 55].

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. IVIg og antikoagulasjon er sentral i behandlingen. Terapeutisk plasmautskiftning kan være aktuelt for behandlingsrefraktære, alvorlige tilfeller. [56, 57].

Immunologisk trombocytopeni (ITP)

Immunologisk 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 hvor man ikke finner annen årsak til trombocytopenien (f.eks. bakteriell sepsis, malign hematologisk sykdom, TTP, 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 autoantistoffer, dvs. antistoffer på egne blodplater [58]. Spesifisitetsbestemmelse av autoantistoffer ved hjelp av MAIPA-teknikk eller tilsvarende metode vil etter hvert kunne få en plass i optimalisering og persontilpasning av ITP-behandling [59, 60].

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Direkte trombocyttantistofftest. Indirekte trombocyttantistofftest.

MAIPA for 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 ($trc < 20 \times 10^9/L$), og være behandlingskrevende f.eks kortikosteroider, IVIg (Intravenøs gammaglobulin) som første linjebehandling. Kronisk ITP kan i perioder gi alvorlig trombocytopeni og være behandlingskrevende. Etersom pasienten har autoantistoffer mot blodplater, finner man ikke forlikelige blodplater til transfusjon. Profylaktiske transfusjoner er derfor ikke indisert. Pasientene observeres nøye og kan transfunderes ved blødning [61].

Medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni (DITP)

En rekke medikamenter kan være årsak til immunbetinget trombocytopeni. Akutt og alvorlig trombocytopeni (vanligvis $\text{trc} < 10 \times 10^9/\text{L}$) 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 [62, 63].

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 plasma. 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, [64] også tilgjengelig via

<https://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>

Diagnostikk

Relevante undersøkelser

Direkte trombocytantistofftest.

Indirekte trombocytantistofftest med og uten medikament.

Glykoproteinspesifikke analyser (MAIPA og Pak Lx) 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 til stede i serum, men ikke i rekonvalesent-serum, er diagnosen medikamentavhengig immunbetinget trombocytopeni.

Konsekvens

Medikamentet må seponeres, og man må behandle med alternativt preparat [62].

Endringslogg

Informasjonsbrosjyren foreligger i ny versjon (publisert april 2026). Endringer i denne versjonen:

1. Oppdatert oversikt over referansegruppens medlemmer.
2. Fjernet HMAS-utredning fra tabell på side 11, da dette ikke lenger gjøres rutinemessig.
3. Oppdatert oversikt over prøvemateriale med økt prøvemengde ved ITP-utredning, samt tillegg av serumprøve ved PTP-utredning.
4. Mindre språklige endringer og oppdatert referanseliste.

REFERANSER

1. Skogen B, Christiansen D, Husebekk A. Flow cytometric analysis in platelet crossmatching using a platelet suspension immunofluorescence test. *Transfusion*. 1995;35(10):832-6.
2. Human Platelet Antigen (HPA) Database 2020 [Current list of human platelet allo-antigens (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, Kekomaki R, et al. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sang*. 2003;85(3):240-5.
4. Bugert P, McBride S, Smith G, Dugrillon A, Klüter H, Ouwehand WH, Metcalfe P. 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):654-9.
5. Peterson JA, Balthazor SM, Curtis BR, McFarland JG, 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):1487-95.
6. Skogen B, Bellissimo D, Hessner MJ, Santoso S, Aster RH, Newman PJ, McFarland JG. Rapid determination of platelet alloantigen genotypes by polymerase chain reaction using allele-specific primers. *Transfusion*. 1994;34(11):955-60.
7. Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Randen I, Skogen B, 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. *Transfus Apher Sci*. 2004;30(2):89-92.
8. Kiefel V. The MAIPA assay and its applications in immunohaematology. *Transfus Med*. 1992;2(3):181-8.
9. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, 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):1722-6.
10. Bertrand G, Jallu V, Gouet M, Kjaer KM, Lambin P, Husebekk A, Kaplan C. Quantification of human platelet antigen-1a antibodies with the monoclonal antibody immobilization of platelet antigens procedure. *Transfusion*. 2005;45(8):1319-23.
11. Norsk gynekologisk forening. Fødselshjelp (NGF) metodeboken.no. 2026 [updated 13.03.26. Available from: <https://metodebok.no/bok/fodselshjelp>.
12. McFarland J, Lochowicz A, Aster R, Chappell B, Curtis B. Improving the specificity of the PF4 ELISA in diagnosing heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012;87(8):776-81.
13. Jousset E, Guéry E-A, Nougier C, Sobas F, Rollin J, Gruel Y, 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. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(3):468-76.
14. 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. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(4):410-6.
15. Kumar N, Uppal V, Ahluwalia J, Malhotra P, Varma N, 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):155-60.
16. Galea V, Khaterchi A, Robert F, Gerotziapas G, Hatmi M, 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):441-7.
17. Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, Bougie DW, Sullivan MJ, Peswani N, et al. A Novel PF4-Dependent Platelet Activation Assay Identifies Patients Likely to Have Heparin-Induced Thrombocytopenia/Thrombosis. *Chest*. 2016;150(3):506-15.
18. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993;329:1463-6.
19. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune

thrombocytopenia. *Blood*. 2007;110(3):833-9.

20. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, 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):2280-7.

21. Kaplan C, Daffos E, Forestier F, Morel M, Chesnel N, Tchernia G. Current trends in neonatal alloimmune thrombocytopenia: diagnosis and therapy. Kaplan-Gouet CS, N;Salmon,CH;McGregor,J, editor. Paris: John Libby Eurotext, Colloque Inserm; 1991. 267-78 p.

22. Spencer JA, Burrows RF. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001;41(1):45-55.

23. Tiller H, Ahlen MT, Akkök Ç A, Husebekk A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia - The Norwegian management model. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(1):102711.

24. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, 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):870-7.

25. Kjeldsen-Kragh J, Bein G, Tiller H. Pregnant Women at Low Risk of Having a Child with Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia Do Not Require Treatment with Intravenous Immunoglobulin. *J Clin Med*. 2023;12(17).

26. Bhamra JS, Iversen PO, Titze TK, Tj, #xf8, nnfjord GE, et al. A Case of Posttransfusion Purpura with Severe Refractory Thrombocytopenia but No Cutaneous Manifestations. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:3.

27. Isaksen M, Ernstsen S, Reikvam H, Lægreid I, Netland E, Azrakhsh N, et al. En kvinne i 60-årene med alvorlig trombocytopeni etter elektiv kirurgi. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2026;146.

28. Aster RH, George JN. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. Williams WB, E;Erslev, AJ;Lichtman, MA, editor. New York: McGraw-Hill Publishing Company; 1990. 1370-98 p.

29. Pavenski K, Webert KE, Goldman M. Consequences of transfusion of platelet antibody: a case report and literature review. *Transfusion*. 2008;48(9):1981-9.

30. Bussel JB, Knightly KA. Immune thrombocytopenia (ITP) in pregnancy. *Br J Haematol*. 2024;204(4):1176-7.

31. Shtalrid M, Shvidel L, Vorst E, Weinmann EE, Berrebi A, Sigler E. Post-transfusion purpura: a challenging diagnosis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2006;8(10):672-4.

32. Falk G, Winans CG, Bowens K, Bougie DW, Curtis BR, Aster RH. An unexpected development after surgery-post-transfusion purpura! *Am J Hematol*. 2016;91(8):848-51.

33. Minchinton RM, Cunningham I, Cole-Sinclair M, Van der Weyden M, Vaughan S, McGrath KM. Autoreactive platelet antibody in post transfusion purpura. *Aust N Z J Med*. 1990;20(2):111-5.

34. Kickler T, Ness P, Herman J, Bell W. Studies on the pathophysiology of posttransfusion purpura. *Blood*. 1986;68(2):347-50.

35. Shulman NR, Aster RH, Leitner A, 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):1597-620.

36. Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-Transfusion Purpura: Current Perspectives. *Journal of blood medicine*. 2019;10:405-15.

37. McFarland J. Post transfusion purpura In: Popovsky M, editor. Transfusion Reactions. 4th ed. Bethesda, MD: AABB Press. 2012:263–87.

38. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens – 2013. *Vox Sang*. 2014;106(2):93-102.

39. King KE, Kao KJ, Bray PF, Casella JF, Blakemore K, Callan NA, et al. The role of HLA antibodies in neonatal thrombocytopenia: a prospective study. *Tissue Antigens*. 1996;47(3):206-11.

40. Masson E, Vidal C, Deschamps M, Bongain S, Thevenin C, Dupont I, et al. Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Hum Immunol*. 2013;74(8):946-51.

41. Marchetti M, Zermatten MG, Bertaggia Calderara D, Aliotta A, Alberio L. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review of New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(4).

42. 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(8):2710-5.
43. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):759-65.
44. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, 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):2642-50.
45. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;120(20):4160-7.
46. See I, Lale A, Marquez P, Streiff MB, Wheeler AP, Tepper NK, 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):513-22.
47. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-101.
48. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124-30.
49. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202-11.
50. Johansen S, Laegreid IJ, Ernstsens SL, Azrakhsh NA, Kittang AO, Lindås R, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after HPV vaccination. *J Thromb Haemost*. 2022;20(3):700-4.
51. Kanack AJ, Laegreid IJ, Johansen S, Reikvam H, Ahlen MT, Padmanabhan A. Human papilloma virus vaccine and VITT antibody induction. *Am J Hematol*. 2022;97(10):E363-e4.
52. Australian Government Department of Health. COVID-19 vaccine weekly safety report 2021 May
53. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1680-9.
54. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, 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):1585-8.
55. Warkentin TE. Platelet-activating anti-PF4 disorders: An overview. *Semin Hematol*. 2022;59(2):59-71.
56. Gabarin N, Arnold DM, Nazy I, Warkentin TE. Treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Semin Hematol*. 2022;59(2):89-96.
57. Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory testing for VITT antibodies. *Semin Hematol*. 2022;59(2):80-8.
58. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, Haas M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol*. 2018;182(3):423-6.
59. Sandler SG. Review: immune thrombocytopenic purpura: an update for immunohematologists. *Immunohematology* 2004;20:112-7.
60. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, Smith DB, Goodarzi K, Fogerty AE, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020;4(1):9-18.
61. Mollison P. Blood transfusion in clinical medicine. London: Blackwell Scientific Publications; 1993.
62. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):911-8.
63. van den Bemt P, Meyboom R, Egberts A. Drug-induced thrombocytopenia. *Drug Saf*. 2004;27(15):1243-52.
64. George JN. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. Results of the Testing for Drug-Dependent Platelet-Reactive Antibodies by the BloodCenter of Wisconsin: Department of Biostatistics & Epidemiology, College of Public Health, OUHSC; [Available from: https://ouhsc.edu/platelets/InternetPostingLab2_18_11Frames.htm].