

Forslag til udredningsprogram for patienter med komplekse lidelser efter COVID-19 vaccination

Benn, Christine Stabell; Friis-Hansen, Lennart; Thomsen, Allan Randrup

Published in:
Ugeskrift for Læger

Publication date:
2024

Document version:
Indsendt manuskript

Document license:
Ikke-specificeret

Citation for pulished version (APA):

Benn, C. S., Friis-Hansen, L., & Thomsen, A. R. (2024). Forslag til udredningsprogram for patienter med komplekse lidelser efter COVID-19 vaccination. Manuskript afsendt til publicering.

Go to publication entry in University of Southern Denmark's Research Portal

Terms of use

This work is brought to you by the University of Southern Denmark.
Unless otherwise specified it has been shared according to the terms for self-archiving.
If no other license is stated, these terms apply:

- You may download this work for personal use only.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying this open access version

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details and we will investigate your claim.
Please direct all enquiries to puresupport@bib.sdu.dk

Forslag til udredningsprogram for patienter med komplekse lidelser efter COVID-19 vaccination

Christine Stabell Benn^{1,2}, Lennart Friis-Hansen³, Allan Randrup Thomsen^{4,5}

1. Bandim Health Project, Open Patient Data Explorative Network (OPEN), Department of Clinical Research, Odense University Hospital and University of Southern Denmark, Odense, Denmark.
2. Danish Institute for Advanced Study, University of Southern Denmark, Copenhagen, Denmark.
3. Department of Odontology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
4. Department of Clinical and Microbiology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
5. Department of Immunology and Microbiology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Korrespondanceansvarlig: Christine Stabell Benn, Bandim Health Project, University of Southern Denmark, Studiestræde 6, 1455 Copenhagen K, Denmark. E-mail:cbenn@health.sdu.dk

English abstract

The COVID-19 pandemic has led to several new diseases, including post-acute COVID-19 syndrome (PACS) and post-acute COVID-19 vaccination syndrome (PACVS). The two syndromes share many features with other post-acute infection syndromes. A lot of research is ongoing in relation to PACS. Less has been done in relation to PACVS. Immunological mechanisms, in some cases interacting with underlying genetic profiles, are likely involved. We propose a detailed investigational programme to explore the underlying mechanisms and to improve the diagnosing, treatment, and prophylaxis of PACS and PACVS.

Hovedbudskaber

- Det er velkendt, at der kan opstå komplekse senfølger til infektioner, inkl. COVID-19 infektion
- Der er stigende erkendelse af, at COVID-19 vaccination i sjældne tilfælde kan lede til lignende syndromer
- Der er behov for et samlet udredningsprogram mhp. bedre diagnostik, behandling og forebyggelse

Introduktion

Det er velkendt, at virale infektioner kan give anledning til post-akutte infektiøse syndromer (PAIS), som f.eks. efter Q feber, Dengue feber og Ebola[1]. Med COVID-19 pandemien er tilkommet post-akut COVID-19 syndrom (typisk kaldet "senfølger eller "Long-COVID" i Danmark; post-COVID-19 syndrome (PACS) i udlandet). PACS. Der er nu også stigende opmærksomhed på post-akut COVID-19 vaccinations syndrom, på engelsk "post-acute COVID-19 vaccination syndrome", forkortet PACVS[2].

Der ses betragteligt overlap mellem PAIS, inklusiv PACS, og PACVS, med fælles symptomer som træthed, post-exertional malaise, neuropati, "hjernetåge", hovedpine og hjerte- og lungesyntomer [3, 4]. Syndromerne har mange ligheder med myalgisk encephalomyelit/kronisk træthedssyndrom (ME/CFS)[2], og det synes sandsynligt, at PACS/PACVS er nye eksempler på de sjældne langtidsfølger, der kan ses efter andre infektioner og vaccinationer[1, 5].

Der er fælles underliggende risikofaktorer for PAIS og post-vaccinationssyndromer, som f.eks. køn (Figur). Dette kan skyldes de immunologiske forskelle mellem de biologiske køn; kvinder har f.eks. højere risiko for autoimmune lidelser, reagerer på vacciner med flere bivirkninger og opnår ofte højere antistoftitre[6]. Der er formentlig også fælles underliggende risikofaktorer i form af medfødt eller erhvervet dysregulation af immunsystemet [7].

Manglede generelt anvendte definitioner af syndromerne har hæmmet registreringen og skabt usikkerhed omkring prævalensen af PACS og specielt PACVS, og selv efter der er udformet en WHO definition af PACS syndromet[8] kan kriterierne forbedres. Samlet står det dog klart, at patienter med PACS og PACVS udgør en gruppe med betydelig sygdomsbyrde, og det er derfor afgørende vigtigt at øge forståelsen for de underliggende patofysiologiske processer, herunder at identificere biomarkører for disse syndromer, af hensyn til diagnostik, og med henblik på at kunne identificere nye behandlinger og forebygge.

Forskningen i pandemiens relaterede syndromer har hidtil været centreret om PACS, mens et mindre fokus på PACVS antagelig hænger sammen med frygt for, at det kunne lede til vaccinetøven. Denne frygt må naturligvis ikke stille sig i vejen for forskning på området, da dette kunne lede til forringet vaccinesikkerhed og -tillid og desuden lade en gruppe patienter i stikken[4]. Det må være muligt at forklare befolkningen, at vacciner –som anden medicin - kan føre til betydelig reduktion af morbiditet og mortalitet, men også kan have bivirkninger; oftest milde og selvlimiterende, men i sjældne tilfælde alvorligere med sequelae. Her i mRNA vacciners "barndom" er det essentielt at få viden om platformens styrker og svagheder/risici, så vi fremover kan benytte den på den mest sikre måde, og bl.a. mindske risikoen for vaccineskader (f.eks. ved at undlade at vaccinere dem, der ikke har behov, vælge den rigtige vaccintype, justere dosis, m.v.).

Mens der har været senfølgeklinikker til PACS patienter, har senfølgeklinikkerne specifikt ikke måttet se PACVS patienter[9]. Mange PACVS-patienter beskriver derfor, at de sendes fra den specialafdeling/specialist

til den næste. Hvert speciale udfører "sine" gængse tests, men patienten afsluttes hurtigt, da der ofte ikke findes en klar årsag til sygdommen indenfor specialets rammer. Dette har for nogle patienter ledt til mere end 50 specialistkontakter, og dermed udgør patienterne en stor byrde for sundhedsvæsenet, samtidigt med, at den praktiserede læge er den eneste tovholder for patienterne, der kan sammenfatte de mange forskellige resultater. Dette er en langt fra ideel situation.

Vi vil med udgangspunkt i litteraturen og erfaringer med biomarkører for PACS og PACVS give et bud på et udredningsprogram, som kunne tilbydes personer med PACVS, men også patienter med PACS, PAIS og ME/CSF-patienter. Vi mener, at indførelsen af et sådant fælles udredningsprogram vil gavne patienterne ved hurtigere at give systematisk vidensindsamling, og derved bidrage til svar på vigtige spørgsmål vedrørende patofysiologien af de forskellige syndromer. Dets etablering vil være en her-og-nu omkostning, men der vil være gevinster at hente på sigt i form af bedre diagnostik, koordineret behandling, mere forebyggelse, og styrket tillid til vaccinationsprogrammet.

Patogenese ved PCAS/PACVS

PACS og PACVS er multiorgan-syndromer, hvor patogenesen antagelig omfatter både patogen/antigen-udløste forhold og værtsafhængige faktorer (Figur).

Virus/vaccinens betydning er selvfølgelig, og viden om dette er hastigt stigende [10]. Direkte toksicitet af Spike-proteinet kan spille en rolle, lige som endotelskade, mikrovaskulær skade, og hyperkoagulabilitet, der resulterer i trombose og mikrotrombose, kan reflektere en hyperinflammatorisk tilstand [10]. PACS er endvidere blevet forbundet til persistens af replikerende virus og/eller viralt RNA i vævet som et "reservoir", der dels kan modulere værtens immunrespons, dels frigive cirkulerende virale proteiner, der bidrager til PACS, inkl. koagulationsforstyrrelser og neuroimmune abnormaliteter [11]. Autoimmunitet og tarmflora dysbiose er også foreslåede underliggende mekanismer[1].

Fokus for værtens betydning for udvikling af alvorlig COVID-19 og PACS har især været på de "gængse risikofaktorer" som alder, køn, forhøjet BMI og underliggende medicinske sygdomme. Genetiske forhold hos værten har ikke tidligere været tillagt stor betydning [12], men nylige fund viser, at genetikken kan være en betydende medvirkende faktor til alvorlig COVID-19 (**Tabel 1**) [13]. I et globalt initiativ med danske deltagelse, "COVID Human Genetic Effort" [14], pågår forskning med henblik på at identificere genetiske forhold, der disponerer til alvorlig COVID-19, MIS-C, PACS, samt myocardit/pericardit.

Der er mindre forskning i PACVS, men da syndromerne overlapper, er det plausibelt, at der også er overlap i patogenesen og de underliggende risikofaktorer. Det er f.eks. vist, at der også kan være persistens af exogent RNA i blodet efter vaccination [15] og at dette er forhøjet hos personer med vaccinationsudløst myocardit[16] og PACVS[17]. Specifikke forhold hos enkelte spiller formentlig også en rolle for PACVS. Som det fremgår af Tabel 1 påvirker genetiske faktorer/mutationer både de inflammatoriske signalveje, og

hvordan vaccinen omsættes/nedbrydes, og de kan dermed have stor betydning for, hvordan og hvor længe immunsystemet aktiveres af vaccinen, og dermed for risikoen for utilsigtede effekter (Figur).

Forslag til udredningsprogram

Vi foreslår, at man tilbyder et udredningsprogram til patienter, der opfylder WHO's diagnostiske kriterier for "post-COVID-19-condition"[8]: *"fortsatte eller nye symptomer indenfor 3 måneder efter den første SARS-CoV-2-infektion, hvor disse symptomer varer i mindst 2 måneder uden anden forklaring"*, og for patienter, der opfylder samme kriterier efter COVID-19 vaccination. Samme udredningsprogram kunne med fordel udstrækkes til patienter med mistænkt PAIS og/eller ME/CSF.

På grund af den varierede symptomatologi og den varierende organinddragelse, der ses hos PACS og PACVS-patienterne, og den på for tiden begrænsede indsigt i de underliggende multifaktorielle sygdomsmekanismer, er det vanskeligt at opstille et udredningsprogram, der dækker alle mulige patogenetiske mekanismer. Da der trods generelle fællestræk mellem PACS og PACVS er stor variation både med hensyn til symptomer og fund indenfor grupperne, vil det kræve et panel af test for at afgøre, om en patient har PACS eller PACVS, begge dele eller ingen af delene.

Der vil formentlig være afvigelser i den immunologiske homeostase i bred forstand, enten som en årsag til symptomgivende sygdom eller som følgevirkning til andre primære årsager, f.eks. persistens af antigen/infektion. En bred screening for eventuel antigen/infektion, der kan drive og vedligeholde et abnormt aktivitetsniveau i det naturlige og/eller adaptive immunforsvar er påkrævet, ligesom også analyse af eventuelle autoimmune reaktionsmønstre bør indgå.

Udredningsprogrammet skal naturligvis indbefatte indhentning af baggrundsfaktorer af mulig betydning samt de helt "almindelige" kliniske undersøgelser. **Tabel 2** præsenterer baggrundsfaktorer, som kunne have betydning for udvikling af PACS/PACVS, samt de rutinemæssige undersøgelser, som vi antager, at alle patienter allerede tilbydes.

Tabel 3 præsenterer biomarkører, vi vurderer som værende af interesse og anbefaler, at alle patienter tilbydes. En del bunder i eksisterende litteratur, andre i biomarkører, der har været associeret med PACS, andre igen er udvalgt eksplorativt.

Mens en del studier har fundet sammenhæng mellem en eller flere biomarkører og PACVS/PACS, så er der endnu lavet få studier, der har forsøgt at belyse, om der er "clusters" af biomarkører, der er forbundet med sygdom. Studiet af Klein et al[18] er et eksempel på en multidimensional immunologisk fænotypning kombineret med "unbiased machine learning methods" for at identificere biologiske processer involveret i PCAS. Studiet baseret på 275 personer fandt, at cortisol niveauer, forskydninger i fordeling af leukocytpopulationerne og mængden af EBV-antistoffer var associeret med PACS.

Da der er tale om multiorgansygdom, tænker vi at en organisering med fordel kunne tage udgangspunkt i dem, der er kendt fra store (diabetes) og små (f.eks. VHL [19]) multiorgansygdomsgrupper. Her får patienten en lokal tovholder, der koordinerer forløbet på tværs. Tovholder behøver ikke være specialist på alle område, men tovholder(e) på hospital/region bør være en person(er), der har interesse i området.

Diskussion

mRNA COVID-19 vacciner har reddet mange liv, men har også vist sig forbundet med bivirkninger, såsom myocardit og pericardit. Disse blev ikke opdaget i fase 3 studierne, som har begrænsninger, når det kommer til at opfange sjældne bivirkninger, hvilket understreger nødvendigheden af fortsatte studier efter at vacciner kommer på markedet.

Vacciner er et vigtigt værktøj både for den enkelte (personlig sikkerhed) som for befolkningen generelt ("herd immunity"). Herd immunity har et mere altruistisk sigte og derfor er det vigtigt at bevare befolkningens tillid til de vacciner, sundhedsmyndighederne anbefaler. Derfor indførte i USA i 1980'erne og efterhånden mange andre lande "vaccine injury compensation programs", der dækker skader, der med lidt over 50% sandsynlighed formodes fremkaldt af vaccine. Dette har været med til at sikre tilslutning til offentlige vaccinationsprogrammer [20]. Men med COVID-19 vaccinerne er kravet til dokumentation for sammenhæng mellem vaccination og skade steget i USA [21] og antallet af erstatninger er faldet [22]. I Danmark er det hidtil kun ca. 10%, der har fået medhold i erstatningssager om COVID-19 vaccination. Dette tal skyldes formentlig til dels manglende viden om vaccinebivirkninger. Det er etisk problematisk og det kan true tilslutningen til vaccinationsprogrammerne.

Det foreslåede bud på et samlet systematisk udredningsprogram skal ses som et diskussionsoplæg og skal givet modificeres. Vores hovedbudskab er, at med et systematisk udredningsprogram, der kortlægger faktorerne i tabel 1-3, evt. kombineret med applikation af AI, vil Danmark kunne bidrage til en øget viden om patofysiologien underliggende ikke bare PACVS, men også PACS, PAIS og ME/CFS, samt til at finde subgrupper såvel som patogenetiske overlap i denne forventeligt diverse population, og dermed til bedre diagnostik, behandling og forebyggelse.

En lokal tovholder, som samler og opbygger specialviden på området vil spare ressourcer for egen læge og mange henvisninger og være af stor positiv betydning for patienterne. Det er vigtigt for diagnostik, registrering og behandling at bruge de nye termer (PACS og PACVS). Dette vil også hjælpe med til at skabe øget opmærksomhed på syndromerne og forbedre dialogen blandt medicinske fagfolk. Anerkendelse og troværdig håndtering af PACS/PACVS vil bidrage til at bevare tilliden og tilslutning til sundhedsvæsenet.

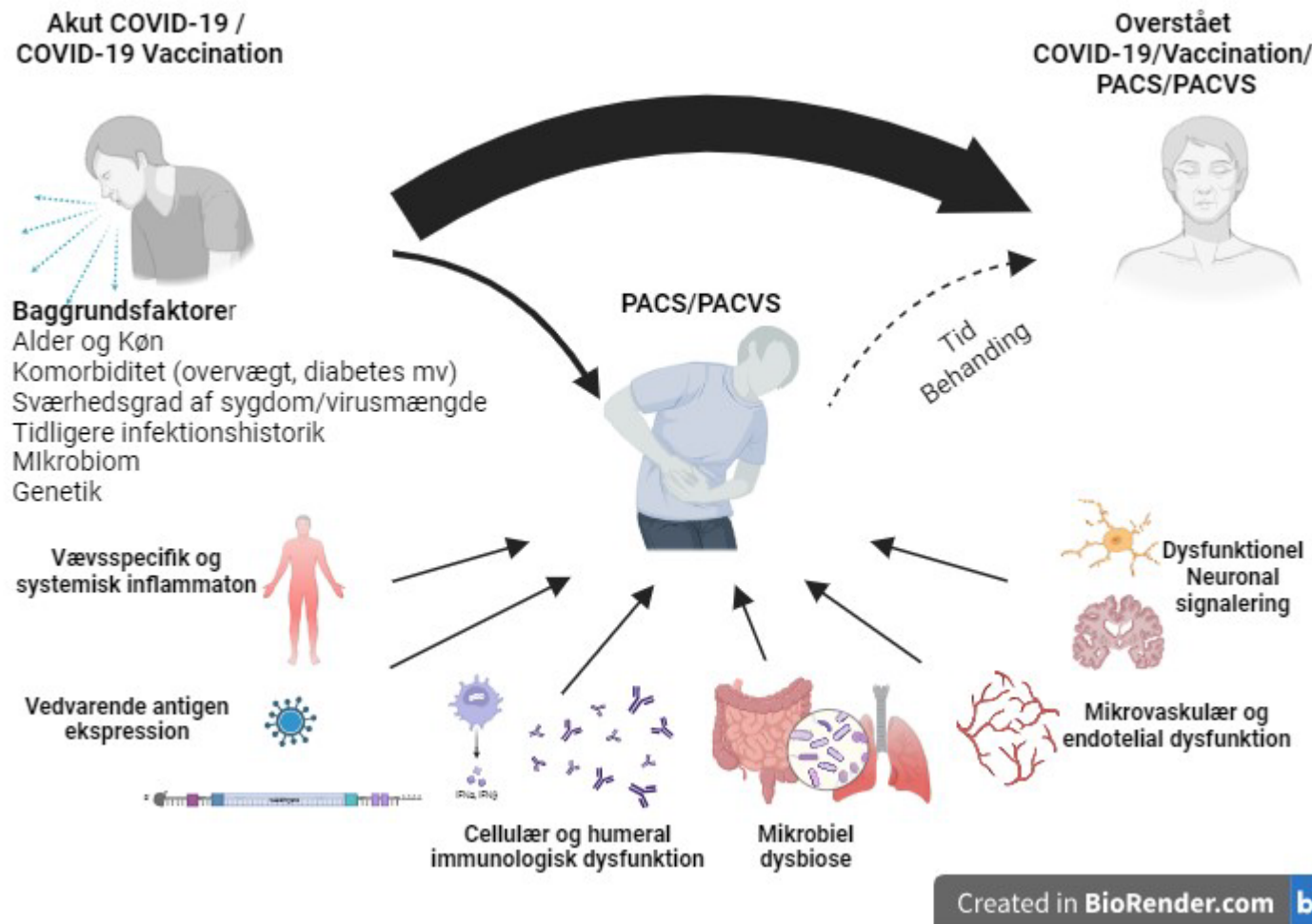
Referencer

1. Choutka J, Jansari V, Hornig M, et al. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022;28:911-23.
2. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathol Res Pract*. 2023;246:154497.
3. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6.
4. Krumholz HM, Wu Y, Sawano M, et al. Post-Vaccination Syndrome: A Descriptive Analysis of Reported Symptoms and Patient Experiences After Covid-19 Immunization. *medRxiv*. 2023:2023.11.09.23298266.
5. Choutka J, Jansari V, Hornig M, et al. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine*. 2022;28:911-23.
6. St Clair LA, Chaulagain S, Klein SL, et al. Sex-Differential and Non-specific Effects of Vaccines Over the Life Course. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2023;441:225-51.
7. Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L, et al. Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoregulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103445.
8. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
9. Sundhed.dk. Vejledning i forbindelse med henvisning af patienter til vurdering i senfølgeklinikken for COVID. 2022. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/patientforloeb/forloebbeskrivelser/a-almant-og-uspecificeret/senfoelgeklinikken-for-covid/>
10. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature reviews Microbiology*. 2022;20:270-84.
11. Proal AD, VanElzakker MB, Aleman S, et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nat Immunol*. 2023;24:1616-27.
12. Casanova JL. From second thoughts on the germ theory to a full-blown host theory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120:e2301186120.
13. Casanova JL, Anderson MS. Unlocking life-threatening COVID-19 through two types of inborn errors of type I IFNs. *J Clin Invest*. 2023;133.

14. Casanova JL, Su HC. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020;181:1194-9.
15. Castruita JAS, Schneider UV, Mollerup S, et al. SARS-CoV-2 spike mRNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. *APMIS*. 2023;131:128-32.
16. Krauson AJ, Casimero FVC, Siddiquee Z, et al. Duration of SARS-CoV-2 mRNA vaccine persistence and factors associated with cardiac involvement in recently vaccinated patients. *npj Vaccines*. 2023;8:141.
17. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, et al. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. *Circulation*. 2023;147:867-76.
18. Klein J, Wood J, Jaycox JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023.
19. Louise MBM, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet*. 2022;65:104538.
20. D'Errico S, Zanon M, Concato M, et al. "First Do No Harm". No-Fault Compensation Program for COVID-19 Vaccines as Feasibility and Wisdom of a Policy Instrument to Mitigate Vaccine Hesitancy. *Vaccines (Basel)*. 2021;9.
21. Van Tassel K, Shachar C, Hoffman S. Covid-19 Vaccine Injuries - Preventing Inequities in Compensation. *N Engl J Med*. 2021;384:e34.
22. Haellie T. Why is it so hard to compensate people for serious vaccine side effects. *National Geographic*. 2022.
23. Yoshida M, Kobashi Y, Kawamura T, et al. Association of systemic adverse reaction patterns with long-term dynamics of humoral and cellular immunity after coronavirus disease 2019 third vaccination. *Sci Rep*. 2023;13:9264.
24. Coly M, Balcerac A, Brasseur N, et al. Subacute monomelic radiculoplexus neuropathy following Comirnaty® (Pfizer-BioNTech COVID-19) vaccination: A case report. *Revue Neurologique*. 2023;179:636-9.
25. Patterson BKea. SARS-CoV-2 S1 Protein Persistence in SARS-CoV-2 Negative Post-Vaccination Individuals with Long COVID/ PASC-Like Symptoms. Preprint. 2023.
26. Semmler A, Mundorf AK, Kuechler AS, et al. Chronic Fatigue and Dysautonomia following COVID-19 Vaccination Is Distinguished from Normal Vaccination Response by Altered Blood Markers. *Vaccines*. 2023;11:1642.
27. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochemical Journal*. 2022;479:537-59.

28. Turner S, Laubscher GJ, Khan MA, et al. Accelerating discovery: A novel flow cytometric method for detecting fibrin(ogen) amyloid microclots using long COVID as a model. *Heliyon*. 2023;9:e19605.
29. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21:148.
30. Wong AC, Devason AS, Umana IC, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell*. 2023;186:4851-67.e20.

Figur. Bidragende mekanismer til post-akut COVID-19 syndrom (PASC) og til post-akut COVID-19 vaccinationssyndrom (PACVS)



Note: Adapteret fra: Peluso MJ, Deeks SG. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. Trends Immunol 2022; 43(4): 268-70.

Tabel 1. Gener, hvor mutationer er påvist at have betydning for forløbet af virusinfektion, herunder COVID-19, og evt. udvikling af post-akut COVID-19 syndrom (PACS) og post-akut COVID-19 vaccinationssyndrom (PACVS).

AIV = avian influenza virus, AV = adenovirus, CMV = cytomegalovirus, EBV = Epstein-Barr virus, EV = enterovirus, HSE = Herpes simplex encephalitis, HHV6 = human herpesvirus 6, HSV = Herpes simplex virus, MC = molluscum contagiosum, MFR(V) = Mæslinger, fåresyge, røde hunde virus/(vaccination), PI3 = parainfluenza virus 3, PIV = parainfluenza virus, RSV = respiratorisk syncytiovirus, RV = rhinovirus, TBE = tick-borne encephalitis, YFV = gul feber vaccine, VZV = varicella zoster virus.

Arvegang: A = autosomal, X = bunden, R = recessive. D = dominant

Referencer til Tabel 1 kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Gen	År	Arvegang	Virale infektioner			
			COVID-19	Influenza	HSE	Andre
Receptorer						
IFNAR1	2019	AR	X		X	YFV, MFR(V)
IFNAR2	2015	AR	X			YFV, MFR(V)
TLR3	2007	AR/AD	X	X	X	VZV, EV, MFR(V)
TLR7	2021	XR	X			
Signaleringsmolekyler						
TYK2	2006	AR	X		X	HSV, VZV, PI3, MC, CMV RSV, AIV, EBV, MFR(V)
STAT1	2003	AR	X	X	X	PIV, CMV, EBV, EV, HHV6, RV, VZV, RSV, rotavirus, AIV, MC, MFR(V)
STAT2	2012	AR	X	X		MFR(V)
IRAK4	2003	AR	X			HHV
IRF3	2015	AD	X		X	VZV, EV
IRF7	2015	AR	X	X		RSV, TBE virus, AIV
IRF9	2018	AR	X	X		VZV, EV
IFIH1/MDA5	2017	AR/AD	X			RV, EV, RSV
MYD88	2008	AR	X			
NEMO	2005	XR	X		X	CMV, HSV, MV, AV, MFR(V)
TBK1	2012	AR/AD	X		X	
TNFSF13B	2021	AR	X			

TRIF/TICAM1	2011	AR/AD	X		X	
UNC93B1	2006	AR	X		X	
Enzymer mv						
OAS1	2023	AR	X			
OAS2	2023	AR	X			
POLR3A	2017		X			VZV
POLR3C	2017	AD	Nej		X	VZV
MX1	2021	AD	Nej	X		
RNAse L	2023	AD	X			
TMPRSS2	2021	AR	X			
Centrale gener						
HLA type	2023	AD	X			Har betydning for risiko for at blive smittet og sværhedsgrad af forløbet
Blodtype 0	2020	AR	X			Forbundet med et lidt mildere forløb

Tabel 2. Anbefalinger vedrørende indsamling af mulige baggrundsfaktorer af betydning for risiko for post-akut COVID-19 syndrom (PACS) og post-akut COVID-19 vaccinationssyndrom (PACVS) samt rutinemæssige kliniske undersøgelser.

Anamnesticke baggrundsfaktor
Køn
Alder
BMI
Etnicitet
Kroniske sygdomme, specielt immunmodulerende sygdomme, forud for infektion/vaccination
Vaccinations historik <ul style="list-style-type: none"> • Omfang og forløb af tidligere vaccination • BCG ar status • Koppevaccine ar status
Evt immunmodulerende medicin
Rutinemæssige kliniske undersøgelser:
Basal biokemi
EKG
CT af thorax
Neurologisk udredning
"Rutine" inflammationsmarkører og rutine autoantistof-screening
Sekventering af PVAS PCS associerede gener og MHC genotype, se Tabel 1

Tabel 3. Anbefalede undersøgelser af mulige biomarkører for post-akut COVID-19 syndrom (PACS) og post-akut COVID-19 vaccinationssyndrom (PACVS).

Undersøgelse	Formål	Tidligere fund	Reference
Undersøgelser af immunrespons på vaccine/infektion			
Serologi	Spike-protein og nucleoprotein antistoffer i plasma, evt. CSF. Vil kunne vise om personen har haft COVID-19 infektion.	Forhøjede niveauer associeret med PACVS og PACS	[18, 23, 24]
Undersøgelser for persistens af vaccine/infektion			
Persisterende viralt reservoir/persisterende vaccine	SARS-CoV-2 RNA i swab plasma. Genotypning ved positive fund	Forhøjede niveauer associeret med PACVS og PACS	[18, 23, 24]
Immunoassays	Frit spike-protein	Forhøjet ved PACVS	[17]
Immunohistokemi, vævsprøver, qPCR	Vaccinepersistens	Tilstede ved PACVS	[16]
Immunohistokemi, vævsprøver, qPCR,	Spike-proteinpersistens	Tilstede ved PACVS	[16]
RNA-seq af frit RNA i plasma	Cirkulerende mRNA vaccinesekvenser	Fundet i blodet op til 28 dage efter vaccination	[15]
Flow cytometri	Spike 1 protein i monocyt-subsets	Forhøjet ved PACVS	[25]
Rutine tests			
Standard leukocyt/differentialtælling, infektionsparametre i øvrigt, rheumafaktorer	Generel screening		Explorativt
Cirkulerende hormoner, herunder cortisol niveauer	Generel screening	Cortisol lavere ved PACS	[18]
Øvrige tests			
Stimulations-assays	In vitro cytokine response til diverse antigener and mitogener	True culture og lignende	Explorativt
Screening for reaktivering af virale infektioner vha serologi	Vurdering af antistoffer mod EBV, HSV, CMV, andre vira	EBV antistoffer forhøjet ved PACS	[18]
Flow cytometri	Fordeling af immunologisk definerede, cirkulerende leukocytpopulationer	Markante forskelle i non-konventionelle monocyt- (forhøjet)/dendritcelle-population (cDC1 lavere) ved PACS	[18]

ELISA/multiplex	Spontan cytokine-produktion	Forhøjet CCL5, sCD40L, IL-8 og IL-6 ved PACVS	[25, 26]
Fluorescent mikroskopi/ Imaging flow cytometri	Amyloid fibrin microclots, trombocytaktivering	Forhøjet ved PACS	[27-29]
Kommercielle immunoassays	Angiotensin II type 1 receptor antibodies	Antistoftitre forhøjet ved PACVS	[26]
Kommercielle immunoassays	Screening for antistoffer mod alfa og beta adrenerge receptorer	Forøget forekomst ved PACVS	[26]
Mass spectrometry	Metabolomics		Explorativt
Mass spectrometry	Proteomics		Explorativt
mRNA analyse af nøgle leukocytsubpopulationer	Fokus på immun pathways, prolongeret aktivering/nedregulering		Explorativt
Serotonin i trombocyt-frit plasma	Serotonin niveauer	PACS er associeret med lavt plasma serotonin	[30]

Note: Hvor ikke andet er anført tænkes der på markører i blod/serum/plasma