

Hjärnblödning efter lokal trombolysbehandling med ASA och tikagrelor

FREDRIK SARTIPY, specialistläkare, sektionen för kärlkirurgi, kirurgkliniken
fredrik.sartipy@sodersjukhuset.se
MARTIN DELLE, med dr, sektionsschef och överläkare,

angiosektionen, BDC/röntgenkliniken
PETER GILLGREN, med dr, sektionsschef och överläkare, sektionen för kärlkirurgi, kirurgkliniken; samtliga Södersjukhuset

Inom kärlkirurgin har det blivit en allt vanligare utmaning att handlägga patienter med akut operations- eller interventionsbehov med pågående dubbel trombocythämning. Överväganden i dessa situationer handlar ofta om

- att bedöma om patientens aktuella (kardiella) tillstånd tillåter en reglering av trombocythämningen genom transfusion av trombocyter,
- val av operationsmetod (öppen kirurgisk eller endovaskulär) med beaktande av trombocytfunktionen,
- risker och handläggningsplaner för eventuella blödningskomplikationer eller
- huruvida man med hänsyn till övriga risker får avvakta omedelbar åtgärd av det akuta kärlkirurgiska problemet.

I praktiken kan det hela liknas vid en kryssning mellan Skylla och Karybdis, där det akuta symtomet utgör den ena sidan av sundet och blödningskomplikation den andra. Vi har vid litteraturgenomgång inte hittat några tidigare beskrivningar av trombolys vid samtidig behandling med tikagrelor. Handläggningen av detta fall resulterade i en allvarlig komplikation, varför vi vill presentera det för Läkartidningens läsare.

Bakgrund

Under de senaste åren har det skett en ökad användning av dubbel trombocythämning efter behandling av akut kranskärlssjukdom och i samband med koronarintervention med stentimplantation [1]. Grundbehandlingen med acetylsalicylsyra (ASA) kombineras med en P2Y12-receptorantagonist, vilket starkt reducerar trombocytfunktionen och därmed minskar risken för koronara ischemiska incidenter, samtidigt som blödningsrisken undvikligen ökar. På marknaden finns nu flera preparat av liknande slag, men de är olika po-

tenta och har varierande responseffekt hos olika patienter [2]. Tikagrelor har visat sig mer potent än klopidogrel [3]. En viktig nackdel med dessa läkemedel är svårigheten att akut reversera deras effekt. Dessutom kan det (tex i händelse av behov av akut kirurgi) vara farligt att avstå behandlingen då risken för en koronar stenttrombos eller annan ischemisk händelse ökar [4].

Lokal trombolysbehandling vid akut extremitetsischemi ges vanligen som långsam infusion med kateterledd lokal administrering av alteplas, ofta under pågående ASA-behandling. Intrakraniella blödningskomplikationer vid denna typ av behandling förekommer hos upp till cirka 5 procent [5] av patienterna. Riskfaktorer i sammanhanget är hög ålder och högt blodtryck.

Få studier berör öppna kirurgiska ingrepp under pågående dubbel trombocythämning. American College of Chest Physicians publicerade 2012 riktlinjer för perioperativ antitrombotisk behandling [6]. I dessa framkommer att patienter som genomgått koronarstentning helst bör opereras efter att behovet av dubbel trombocythämning har upphört, men om kirurgin inte kan vänta bör dubbelbehandlingen kvarstå över den perioperativa tiden.

FALLBESKRIVNING

En 78-årig kvinna inkom på kvällen till kirurgakuten på ett medelstort sjukhus på grund av akut påkommen smärta i vänster ben. Då primärjouren misstänkte en cirkulationsstörning tillkallades jourhavande kärlkirurg. Den kliniska bedömningen var sannolik artäremboli och i status noterades en sval och blek extremitet jämfört med kontralaterala sidan, inga detekterbara distala pulsar, lätt sensibiliteitsnedsättning distalt men full motorisk funktion. Hon hade måttlig smärta, men utöver det var allmäntillståndet gott. Ischemigrad enligt TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) var mellan IIa och IIb, vilket kräver skyndsam åtgärd för att undvika irreversibla skador.

Patienten var en vital dam med god gångförmåga utan hjälpmedel. Hon hade en äldre såväl som färsk hjärtanamnes med hypertoni, förmaksflimmer, hjärtsvikt och en äldre PCI (perkutan koronarintervention) med läkemedelsavgivande stentar bakom sig. Cirka 12 dygn innan det aktuella insjuknandet med extremitetsischemi hade patienten drabbats av en infarkt utan ST-höjning och behandlades då med en förnyad PCI (via a radialis). Man skiftade då hennes föregående antikoagulationsbehandling med Waran och ASA mot dubbel trombocythämmande behandling. Hon hade vid tidigare test med VerifyNow (som analyserar den trombocythämmande effekten vid tillförsel av P2Y12-receptorantagonist) visat sig ha nedsatt känslighet för behandling med klopidogrel, och man valde fortsatt dubbel trombocythämning med ASA och tikagrelor.

För den fortsatta handläggningen överfördes patienten till Södersjukhuset akut samma kväll. Sedvanliga rutinprov inklusive blod- och elektrolytstatus, trombocytnivå, plasmafibrinogen och blodgasanalys var väsentligen normala så när som på en lätt förhöjd nivå av S-kreatinin.

SAMMANFATTAT

På senare år har dubbel trombocythämning blivit en allt vanligare behandlingsform i samband med akut kranskärlssjukdom. **Tikagrelor och ASA** ger en mycket kraftfull trombocythämning. Vi vill med ovanstående fallpresentation uppmärksamma

en sannolikt förhöjd blödningsrisk vid trombolys med denna behandlingskombination. **Fallet illustrerar den** medicinska och kirurgiska komplexiteten hos patienter med akuta kärlkirurgiska symtom under pågående dubbel trombocythämning.

»I praktiken kan det hela liknas vid en kryssning mellan Skylla och Karybdis, där det akuta symtomet utgör den ena sidan av sundet och blödningskomplikation den andra.«

KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

Vi sammanfattade följande:

1. Den drabbade extremiteten bedömdes vara omedelbart hotad och risken för irreversibla skador överhängande.
2. Ur kardiell synvinkel var det riskabelt att justera trombo-cythämningen då hon så nyligen genomgått en PCI-behandling på grund av en hjärtinfarkt.
3. Öppen kirurgi som i första hand skulle kräva incision i vänster ljumske för embolektomi i a femoralis communis, (men sannolikt även i a poplitea) bedömdes möjlig men med förhöjd risk för blödningskomplikation och därmed förhöjd kardiell belastning.

Beslutet blev att via en smal införingshylsa göra en inledande angiografi innan beslut fattades om fortsatt åtgärd. Vid denna undersökning fann vi i distala a femoralis superficialis en färsk emboli som stoppade flödet i samtliga tre viktiga underbensartärer. Därtill fanns färsk emboli också i a femoralis profunda. Att båda grenar från a femoralis communis var färskt ockluderade bekräftade symtomatologin från benet, och indikationen för fortsatt åtgärd var stark. Öppen kirurgisk metod skulle tarva generell anestesi och två incisioner; dels i ljumske, dels nedom knä för embolektomier. På grund av förhöjd såväl kardiell som kirurgisk risk inleddes lokal trombolysbehandling, som vi såg som minst traumatisk metod. Vid en snabb litteratursökning hittade vi inga studier avseende perifer lokal trombolys och behandling med dubbel trombo-cythämning med ASA och tikagrelor, men vi var väl medvetna om att dubbelbehandlingen i sig utgjorde en riskökning.

Misstänkt ST-höjningsinfarkt

Under trombolysbehandlingen monitorerades patienten kontinuerligt på intensivvårdsavdelning. ASA bibehölls samtidigt emedan tikagrelor tillfälligtvis sattes ut. Kontrollröntgen gjordes följande morgon. Det fanns då kvarstående emboli i a femoralis profundas huvudstam samt distalt i a poplitea, varvid mekanisk fragmentering utfördes men med fortsatt distal okklusion på underbensnivå, varför trombolysbehandlingen fortsattes ytterligare ett dygn. Förnyad kontrollröntgen nästa morgon visade att samtliga tromber hade löst upp sig, och foten var åter i gott status med palpabla distala pulsar. Förmiddagen förlöpte fortsatt okomplicerat och punktionsplatsen visade ingen blödning. Urinkatetern avvecklades utan spår av hematuri. Patienten planerades för hemgång under eftermiddagen när hon plötsligt insjuknade med vänstersidig svaghet, trötthet och yrsel.

Akut utredning vidtogs med EKG och datortomografi av hjärna som visade en misstänkt ST-höjningsinfarkt respektive en färsk hjärnblödning frontalt höger sida med storlek 3 × 3 × 2,5 cm utan medellinjeförskjutning (Figur 1). I samråd med kardiolog, koagulationsexpertis, neurolog och neurokirurg prioriterades att försöka minska utbredningen av den intrakraniella blödningen, och patienten gavs två enheter trombo-cytkoncentrat och överfördes till IVA för fortsatt observation. Någon färsk hjärtinfarkt kunde inte verifieras, men fortsatt utredning gjordes med transesofagealt hjärteko för att undersöka förutsättningarna för blödning på basis av kardiell embolisering. Röntgenologiskt visade datortomografien, utöver blödningsfyndet, vitsubstansförändringar och tolkningen blev att den intrakraniella blödningen uppstod på grund av koagulationsstörning och amyloid angiopati, även om patienten genom sitt förmaksflimmer och sin vid transesofagealt hjärteko påvisade kardiomyopati hade förutsättning för kardiell embolisering.

Uppföljande DT-undersökning av hjärna visade regress av hematomet, och kliniskt förbättrades patientens funktionsnivå under vårdförloppet som utsträckte sig totalt 14 dagar på Södersjukhuset, varefter hon skrevs ut till rehabiliteringsvård. Den arteriella funktionen i den drabbade extremiteten blev återställd. Vid utskrivning ordinerades tills vidare ASA



Figur 1. DT-undersökning av hjärna med fynd av frontal blödning på basen av koagulationsstörning och amyloid angiopati.

och lågmolekylärt heparin i profylaxdos fördelat på två dagliga administrationstillfällen. Händelsen har rapporterats till Läkemedelsverket.

DISKUSSION

Att trombolysbehandling är riskabel vid koagulationsstörning är välkänt, men det finns inga rapporter avseende tikagrelor (som oftast används i tillägg till ASA) och trombolys. Med denna fallbeskrivning vill vi mana till ökad vaksamhet inför denna behandlingskombination. Multidisciplinärt samråd torde vara av yttersta vikt i dylika kliniska problemsituationer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Dalén M, van der Linden J, Hjemdahl P, et al. Hantering av trombo-cythämmare i samband med kirurgi. Trombo-cytfunktionstest kan bidra till kloka beslut. Läkartidningen. 2013;110:274-8.
2. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. J Thromb Haemost. 2007;5 Suppl 1:230-7.
3. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation. 2009;120:2577-85.
4. Luckie M, Khattar RS, Fraser D. Non-cardiac surgery and antiplatelet therapy following coronary artery stenting. Heart. 2009;95:1303-8.
5. Hannikainen J, Roth WD, Keto P, et al. Trombolysbehandling av ischemi i nedre extremitet. Finska läkaresällskapets handlingar. 2003;163(1):19-24.
6. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2011;58:e123-210.

■ SUMMARY

Lately, Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) has become more frequently used in treatment of coronary artery disease. The combination of Ticagrelor and ASA gives a very potent platelet inhibition. We present this case report in order to alert the increased risk of bleeding complications during thrombolysis among patients with DAPT. This case illustrates the medical and surgical challenges that patients with vascular emergencies and DAPT present.