

Hantering av trombocythämmare i samband med kirurgi

Trombocytfunktionstest kan bidra till kloka beslut

MAGNUS DALÉN, AT-läkare, doktorand, thoraxkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet
magnus.dalen@karolinska.se
JAN VAN DER LINDEN, professor, överläkare, thoraxkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet

PAUL HJEMDAHL, professor, överläkare, enheten för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för medicin Solna, Karolinska institutet
TORBJÖRN IVERT, adjungerad professor, överläkare, thoraxkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna; institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet; samtliga Stockholm

Ett ökande antal patienter i Sverige får klopidogrel (Plavix) som trombocythämmande behandling vid akut kranskärlsjukdom och i samband med perkutan koronarintervention med stentimplantation. Nu har därtill två nya P2Y₁₂-receptorantagonister, prasugrel (Efient) och tikagrelor (Brilique), introducerats i Sverige (Tabell I). Mer än 13 000 patienter med icke-ST-höjningsinfarkt rapporterades 2010 till Riks-HIA, varav 93 procent behandlades med en P2Y₁₂-receptorantagonist vid utskrivningen [1]. Dessa patienter, med en medelålder omkring 70 år, är i många fall i behov av kirurgi under pågående behandling med klopidogrel eller annan P2Y₁₂-blockerare. Cirka 5 procent av patienterna som genomgår koronarintervention med stentimplantation behöver ett kirurgiskt ingrepp inom ett år [2].

Effekter av trombocythämning

Patienter med akuta koronara syndrom och patienter som genomgått perkutan koronarintervention har under läkningsförloppet intimaskador i kranskärlen och ökad trombocytreaktivitet, vilket ökar risken för ischemiska händelser [3]. För att minska denna risk adderas under en begränsad tidsperiod en P2Y₁₂-blockerare till basbehandlingen med acetylsalicylsyra (ASA; Trombyl). Kombinationsbehandlingen blockerar samtidigt trombocytens arakidonsyra- och adenosindifosfat (ADP)-medierade signalvägar och medför kraftigare anti-trombotisk effekt med ökad blödningsrisk.

Trombocytaktivering är en central del i utvecklingen av akuta koronara syndrom. Vid ruptur av ett aterosklerotiskt kranskärlsplack exponeras tex kollagen och von Willebrand-faktorn, till vilka trombocyter kan bindas. Aktiverade trombocyter frisätter bla ADP samt arakidonsyra som bildar tromboxan A₂; dessa substanser förstärker trombocyttaktiveringen. ADP binder till trombocytens P2Y₁₂-receptor, som faciliterar uttrycket av aktiverade glykoprotein IIb/IIIa-receptorer på trombocytens yta. Dessa receptorer korslänkas via fibrinogen, och därmed bildas trombocyttaggregat. Genom interaktion med leukocyter leder trombocytaktiveringen även till ett stegrat inflammatoriskt svar (Figur 1).

Genom irreversibel hämning av trombocytens P2Y₁₂-receptor är tienopyridinen klopidogrel en potent hämmare av ADP-medierad trombocytaktivering. Tillägg av klopidogrel till ASA minskar risken för kardiovaskulär mortalitet, hjärt-

infarkt och stroke men ökar blödningskomplikationerna hos patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning [4, 5]. Vid utsättning av klopidogrel föreligger ökad risk för trombocytiska komplikationer [6, 7]. Även prasugrel blockerar P2Y₁₂-receptorn irreversibelt och har i rekommenderad dosering en snabbare och vanligtvis kraftigare effekt än klopidogrel. Tikagrelor blockerar P2Y₁₂-receptorn reversibelt, men genom den mycket kraftiga trombocythämning som föreligger vid rekommenderad dosering varar effekten trots det ganska länge efter utsättningen.

Responsvariabilitet och mätning av trombocytreaktivitet

Det finns en responsvariabilitet för klopidogrel mellan olika individer, och monitorering av trombocytreaktivitet har därför en potentiell roll i handläggningen av dessa patienter. Uppskattad andel patienter med nedsatt effekt av klopidogrel varierar mellan 5 och 44 procent beroende på mätmetod [8, 9]. Klopidogrelbehandlade patienter med trombocytreaktivitet överstigande en viss nivå klassificeras som non-responders [10], vilket är ett förenklat synsätt.

Hög trombocytreaktivitet har ofta en annan orsak än sann klopidogrelresistens, som definieras som utebliven förmåga att hämma P2Y₁₂-receptorn. Responsvariabilitet kan bero på varierande bioaktivering av klopidogrel (bildning av den aktiva metaboliten) på grund av CYP2C19-polymorfi och läkemedelsinteraktioner, varierande grad av trombocytaktivering (oavsett behandling) samt bristande följsamhet till behandlingen. Med anledning av detta bör begrepp som klopidogrelresistens undvikas; i stället bör benämningen vara hög trombocytreaktivitet under pågående behandling. Denna benämning återspeglar att tillståndet kan bero på många faktorer och att sann klopidogrelresistens endast är en av dessa [11, 12].

Medvetenhet om denna responsvariabilitet har lett till ett ökat intresse för mätningar av trombocytreaktivitet under pågående klopidogrelbehandling. Flera patientnära analysmetoder, såsom Multiplate, PFA-100, Plateletworks, TEG PlateletMapping och VerifyNow, finns i dag tillgängliga (Tabell II). Med dessa metoder mäts ADP-inducerad trombocytaktivering och -aggregation på olika sätt; detta kräver utbildning

SAMMANFATTAT

Utsättning av trombocythämmare för att minimera blödning vid kirurgi innebär ökad risk för trombotiska komplikationer.

Den individuella responsvariabiliteten för klopidogrel är stor.

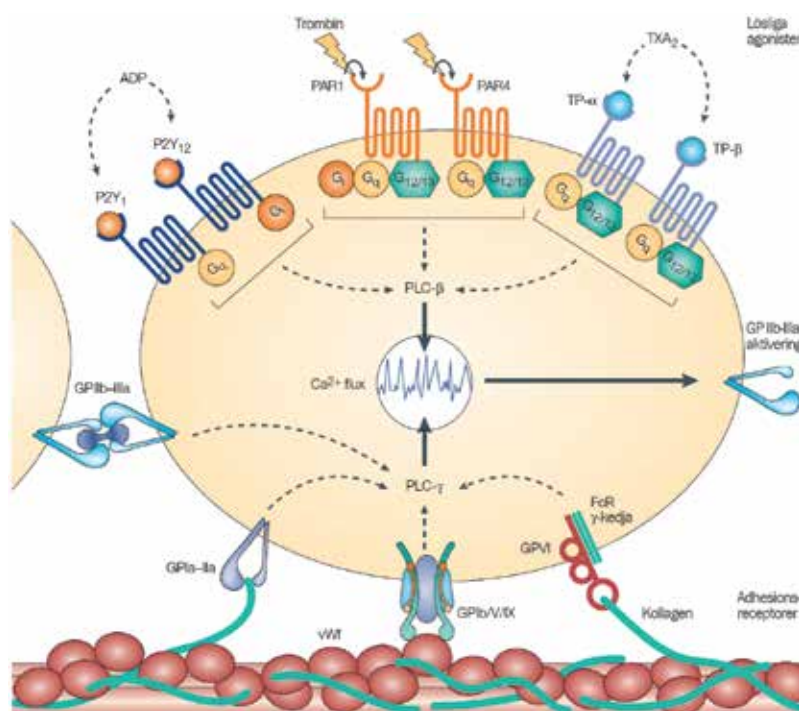
Nya, effektivare trombocythämmare (tikagrelor och prasugrel) kan medföra större blödningsproblem i samband med kirurgi.

Beslut om utsättning av trombocythämmare bör fattas i samråd med kardiolog.

Erfarenheterna av handläggningen av klopidogrelbehandlade patienter i samband med

hjärtkirurgi kan i de flesta fall tillämpas för patienter som ska genomgå invasiva, icke-hjärtkirurgiska åtgärder.

Patientnära analys av klopidogrels trombocythämmande effekt kan ge vägledning men kräver kunskap om använd metod. Vid hög ADP-inducerad trombocytreaktivitet är blödningsrisken inte ökad. Vid låg trombocytreaktivitet och blödning finns indikation för trombocyt-koncentrat och eventuellt aprotinin. Tikagrelorrelaterade blödningar kan bli svårare att häva.



Figur 1. Farmakologiskt påverkbara mekansimer för trombocytaktivering. Vid intimaskada exponeras bl.a. kollagen och von Willebrand-faktorn (vWf), till vilka trombocyter kan bindas via specifika glykoprotein (GP)-receptorer. Acetylsalicylsyra hämmar bildningen av tromboxan A₂ (TXA₂) från arakidonsyra och leder därmed till minskad aktivering av tromboxan-/prostanoidreceptorerna (TP- α och - β). P2Y₁₂-receptorn, en av de två adenosindifosfat (ADP)-receptorerna, hämmas irreversibelt av klopidogrel och prasugrel samt reversibelt av tikagrelor. Samtliga receptorer aktiverar specifika signalvägar som leder till intracellulär kalciumfrisättning. Kalciumfrisättningen faciliterar uttrycket av aktiverade glykoprotein (GP) IIb/IIIa-receptorer som korslänkas via fibrinogen, och därmed bildas trombocyttaggregat. Publiceras med tillstånd av Macmillan Publishers Ltd Nature Reviews Drug Discovery. Jackson SP, Schoenwaelder SM. Nature Reviews Drug Discovery. 2003;2:780. Copyright 2003.

och erfarenhet för att ge tillförlitliga resultat [13]. VASP-fosforeringsmetoden är selektiv för P2Y₁₂-mekanismen men kräver flödescytometri och är således inte patientnära. Gränsvärden för definition av hög trombocytreaktivitet har upprättats för vissa av dessa analysmetoder [14], men de är ofta arbiträra och bör dokumenteras bättre avseende kliniska utfall.

Flera studier har påvisat ett samband mellan hög trombocytreaktivitet och risk för ischemiska händelser [14, 15]. Hög trombocytreaktivitet mätt med Plateletworks, VerifyNow eller konventionell ADP-inducerad aggregabilitet har relaterats till ökad risk för mortalitet, hjärtinfarkt och stentrombos hos patienter som genomgår perkutan koronarintervention [16]. Orsakerna till dessa samband är emellertid komplexa; exempelvis har patienter med dålig följsamhet generellt sämre prognos än patienter med god följsamhet.

Det är inte visat om och hur skräddarsydd trombocyt hämmande behandling kan förbättra prognosen för patienter med hög trombocytreaktivitet under pågående klopidogrelbehandling. Individualisering av trombocyt hämmande behandling med patientnära analyser anses därför fortfarande vara på forskningsstadiet [14, 17].

Trombocytreaktivitet vid prasugrel- och tika-grelorbehandling kan monitoreras med hjälp av patientnära analys av ADP-inducerad trombocyt-aggregation för kontroll av följsamhet till dessa potenta läkemedel. Vid prasugrelbehandling ses viss variabilitet mellan individer, varför testning även kan användas för identifiering av svaga responders till prasugrel [18].

Utsättning av ASA och klopidogrel inför kirurgi

Vid utsättning av ASA finns risk för rekylfenomen med ökad trombocytreaktivitet [19]. Fortsatt ASA-behandling inför kranskärlskirurgi är rela-

TABELL 1. Trombocyt hämmande läkemedel och hantering av dessa i samband med kirurgi eller annan invasiv åtgärd.

| Substans (läkemedelsnamn) | Verkningsmekanism | Effektduration | Rekommenderad utsättning inför | |
|--|---|---|---|---|
| | | | större kirurgiskt ingrepp | annan invasiv åtgärd |
| Acetylsalicylsyra (Trombyl) | Acetylering och irreversibel inaktivering av cyklooxygenas (COX)-1 och därmed utebliven konvertering av arakidonsyra till tromboxan A ₂ | Nybildning av trombocyter krävs på grund av irreversibel COX-1-hämning ¹ | Utsätts ej | Utsätts ej |
| Klopidogrel (Plavix, klopidogrel- generika) | Prekursor som genom cytokrom P450 metaboliseras till aktiv trombocyt hämmande. Irreversibel hämning av adenosindifosfats bindning till P2Y ₁₂ -receptorn | Nybildning av trombocyter krävs på grund av irreversibel P2Y ₁₂ -hämning ¹ | 5 dagar enligt hjärtkirurgiska riktlinjer [16,25]; 7 dagar enligt Fass [58] | Inga generella rekommendationer, men stor restriktivitet förordas |
| Prasugrel (Efient) | Prekursor med mer förutsägbar bildning av aktiv metabolit än klopidogrel; dock fortfarande variationer. Irreversibel hämning av P2Y ₁₂ -receptorn. Snabbare och och kraftigare effekt än klopidogrel | Nybildning av trombocyter krävs på grund av irreversibel P2Y ₁₂ -hämning ¹ | 7 dagar enligt hjärtkirurgiska riktlinjer och Fass [33, 59] | Inga generella rekommendationer |
| Tikagrelor (Brilique) | Reversibel hämning av P2Y ₁₂ -receptorn. Kraftig hämning leder till relativt lång effektduration trots reversibel bindning | Halveringstid 8–12 timmar för de flesta patienter. Effektduration dock flera dagar på grund av höggradig P2Y ₁₂ -blockad | 5 dagar enligt hjärtkirurgiska riktlinjer [33]; 7 dagar enligt Fass [60] | Inga generella rekommendationer |

¹ Normalisering efter (7)–10 dagar med acetylsalicylsyra och klopidogrel; för prasugrel sannolikt något längre [61].

TABELL II. Metoder för analys av trombocytfunktion under pågående trombocythämmande behandling.

| | Mätprincip | Styrka | Svaghet |
|---|--|--|---|
| Multiplate | Impedansaggregometri i helblod; mätningar med två elektroddar i engångskvetter | Standardiserat utförande, välstuderad | Kräver viss laboratorievana (apparat-hantering och pipettering) |
| PFA-100 | Generering av trombocytaggregat under skjvuspänning. Trombocytaggregation uppskattas genom mätning av den tid det tar att ockludera en por som klätts med trombocytaktiverande ämnen | Generell utvärdering av hemostasen; enkelt och snabbt utförande | Kräver viss laboratorievana; mindre specifik än övriga metoder; resultat beroende av hematokrit |
| Plateletworks | Cellräkning av icke-aggregerade trombocyter vid stimulering av »mikroaggregation« med olika agonister i helblod | Enkelt och snabbt utförande, som dock bör standardiseras väl | Kräver viss laboratorievana för ett gott resultat; mätfel relaterade till cellräkning |
| TEG Platelet Mapping | Generering och storleksmätning av trombocyt-fibrinkoagel i helblod | Generell utvärdering av hemostasen; mindre välstuderad | Komplicerat utförande; tidskrävande, bristande dokumentation avseende trombocythämning |
| VerifyNow | Optisk mätning av ljustransmittans genererad av aggregerande trombocytors bindning till fibrinogen i helblod | Standardiserat utförande, välstuderad | Kräver viss laboratorievana; resultat beroende av hematokrit; dyr |
| Konventionell aggregometri i trombocytrik plasma, enligt Born | Optisk mätning av ljustransmittans genererad av trombocytaggregation i trombocytrik plasma (dvs efter centrifugering av provet). Ofta benämnd »light transmittance aggregometry« (LTA) | Välstuderad etablerad standardmetod | Ej patientnära metod; kräver laboratorievana och standardisering; tidskrävande |
| VASP-fosforylering | Aktivering av P2Y ₁₂ -receptorn leder till fosforylering av specifikt trombocytprotein, som mäts med flödescytometri | P2Y ₁₂ -selektiv; provet behöver inte analyseras omgående | Ej patientnära metod; komplicerat utförande; kräver flödescytometri; tidskrävande |

terad till minskad mortalitet utan samtidigt ökad risk för reoperation på grund av blödning [20, 21]. Att fortsätta ASA-behandling vid invasiva åtgärder är associerat med minskad risk för hjärtinfarkt utan ökad risk för allvarliga blödningar, förutom eventuellt vid intrakraniella ingrepp och transuretral prostatektomi [22-24]. Med anledning av detta bör ASA-behandling för sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom inte sättas ut i samband med hjärt- eller övrig kirurgi [25].

Inverkan av klopidogrelbehandling hos patienter som genomgår invasiva, icke-hjärtkirurgiska åtgärder är bristfälligt studerad [24]. På grund av små patientvolym, stor variation i typen av ingrepp och brist på kontrollgrupper är det svårt att dra definitiva slutsatser från dessa studier [2]. Kranskärlskirurgi utgör en bra modell för studier av klopidogrels effekter vid kirurgi då andelen klopidogrelbehandlade patienter är stor och mätning av postoperativ blodförlust sker rutinmässigt. Erfarenheterna av handläggningen av klopidogrelbehandlade patienter i samband med hjärtkirurgi kan i de flesta fall tillämpas på patienter som ska genomgå invasiva, icke-hjärtkirurgiska åtgärder.

Andelen patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning som genomgår kranskärlskirurgi har uppskattats till 10–15 procent [26-28]. Det är viktigt att känna till om dessa patienter behandlats med klopidogrel eftersom utsättning av medlet mindre än fem dagar före kranskärlskirurgi ökar risken för blödning och reoperation samt behovet av transfusion [26, 29, 30]. Å andra sidan har dessa patienter ökad risk för ischemiska händelser vid utsättning av klopidogrel [6, 7]. Den optimala tidpunkten för utsättning av klopidogrel inför kranskärlskirurgi är inte fastställd. Kliniska riktlinjer förespråkar utsättning fem dagar före kranskärlskirurgi [17, 25] men majoriteten av ingreppen utförs tidigare än så [27, 29].

Nya trombocythämmare

Ökad användning av de potenta trombocythämmarna prasugrel och tikagrelor innebär nya utmaningar och frågeställningar i samband med kirurgi. I TRITON-TIMI 38-studien

var behandling med prasugrel jämfört med klopidogrel associerad med ökad risk för allvarlig blödning hos både patienter som genomgick kranskärlskirurgi och övriga patienter [31]. För patienter som genomgick kranskärlskirurgi var den absoluta riskökningen 15 procent [32]. På grund av den förlängda och kraftigare effekten jämfört med klopidogrel rekommenderas utsättning av prasugrel sju dagar före hjärtkirurgi [33].

Tikagrelors trombocythämmande effekt är betydligt mer uttalad än klopidogrels [34]. Det sker en snabbare återhämtning av trombocytfunktionen efter utsättning av tikagrelor än efter utsättning av klopidogrel [35], men det tar ändå ett par dagar innan blockaden är mindre för tikagrelor än för klopidogrel [34]. Blödningsrisken vid kranskärlskirurgi i PLATO-studien var lika hos tikagrelor- och klopidogrelbehandlade patienter vid samtidig utsättning av trombocythämmarna [36]. Med anledning av detta bör tikagrelor sättas ut minst fem dagar före kranskärlskirurgi [33, 36].

Trombocytreaktivitet och blödning

Få studier har undersökt förhållandet mellan trombocytreaktivitet och blödningsrisk efter perkutan koronarintervention. I dessa studier korrelerar låg trombocytreaktivitet med högre incidens av allvarlig blödning [37, 38]. Likaså har endast ett fåtal studier utvärderat relationen mellan trombocytfunktion och blödning vid kirurgi.

På Karolinska universitetssjukhuset genomgick totalt 798 patienter isolerad kranskärlskirurgi under åren 2010–2011. Av de 5 procent som reopererades på grund av blödning hade 66 procent erhållit klopidogrel inom fem dagar före operationen. Vi har hos klopidogrelbehandlade patienter som genomgått kranskärlskirurgi analyserat trombocytreaktiviteten mätt med cellräkningsmetoden Plateletworks i förhållande till blödning [39, 40]. I ett material med data från 88 patienter var låg preoperativ ADP-inducerad trombocytaggregation, som tyder på kraftig behandlingseffekt, relaterad till större blödning och fler transfusioner av trombocyt-koncentrat. Patienter i tertilen med lägst trombocytreaktivitet hade 29 pro-

cent större blödningsmängd tolv timmar efter kirurgi än patienter i tertilen med högst trombocytreaktivitet. 43 procent av patienterna i tertilen med lägst trombocytreaktivitet erhöll trombocyt koncentrat jämfört med 17 procent av patienterna i tertilen med högst trombocytreaktivitet [40]. Dessa resultat överensstämmer med dem från studier där andra trombocytfunktionstest använts [41-44].

Att finna ett eventuellt samband mellan preoperativ trombocytreaktivitet och blödning är av stort kliniskt intresse. Trombocytdysfunktion är en av flera orsaker till blödning och tidig reoperation efter hjärtkirurgi. Reoperationer är resurskrävande och blodprodukter är kostsamma och utgör även en risk [45]. Kännedom om trombocytreaktivitet kan användas vid beslut om optimal tidpunkt för kranskärlskirurgi och inför administrering av trombocyt koncentrat vid operationen [7, 46, 47]. Detta kan minska risken för allvarlig blödning och reoperation efter hjärtkirurgi.

Noteras bör att blödningarna kan bli svårare att hantera hos patienter som behandlas med tikagrelor än hos dem som behandlas med tienopyridinerna. Det beror på att de senare medlen verkar genom en kortlivad aktiv metabolit, varför nya trombocyter som tillförs inte bör blockeras i någon större utsträckning. Tikagrelor däremot, som finns lagrat i kroppen, kan fortsätta att blockera nya trombocyter via direkt verkan och fortsatt bildning av dess aktiva metabolit [48]. Erfarenheter av behandling av allvarliga blödningar under tikagrelorbehandling med tex trombocyt koncentrat finns ännu inte rapporterade.

Riktlinjer saknas

Det finns i dag inga allmänna riktlinjer för handläggningen av klopidogrelbehandling inför invasiva, icke-hjärtkirurgiska åtgärder. Bedömningen bör vara multidisciplinär med utvärdering av den individuella risken för blödning och trombotiska komplikationer [24]. Oro för ökad blödning vid kirurgi kan leda till för tidig utsättning av klopidogrel, vilket är den viktigaste riskfaktorn för stenttrombos [2, 24] med åtföljande risk för hjärtinfarkt och död [6].

De uppdaterade amerikanska kliniska riktlinjerna rörande blodbevarande hjärtkirurgi från Society of Thoracic Surgeons och Society of Cardiovascular Anesthesiologists rekommenderar patientnära analys av ADP-inducerad trombocyttaggregation för att identifiera non-responders till klopidogrel [49]. Hos dessa patienter, utan förväntat ökad blödningsrisk, kan ett planerat ingrepp genomföras utan väntetid efter utsättning av klopidogrel.

Det finns inga strikta riktlinjer kring vilken analysmetod för trombocytreaktivitet som bör användas i samband med kirurgi. Vissa av de patientnära testen har definierade gränsvärden för klassificering av hög trombocytreaktivitet under pågående klopidogrelbehandling, men de har tagits fram avseende risken för återinsjuknande, inte avseende blödningsrisken vid kirurgi [14]. De amerikanska riktlinjerna anger inte analysmetod eller gränsvärden för definition av non-responders. Den metod som används kommer därmed att variera mellan olika kliniker, och definitionen av non-responders kommer inte att vara enhetlig. Kunskap om metoden, utförandet och tillämpningen av resultat är således av stor vikt [13].

Framtida möjligheter

Klopidogrelbehandlade patienter med hög risk för ischemiska händelser som ska genomgå kirurgisk revaskularisering sätts ibland över på infusionsbehandling med kortverkande glykoprotein IIb/IIIa-antagonister trots att vetenskapligt stöd för det saknas [50]. Den reversibla, mycket kortverkande P2Y₁₂-antagonisten kangrelor har varit föremål för flera stora studier men är ännu inte tillgänglig för kliniskt bruk. Nyligen

»Trombocytdysfunktion är en av flera orsaker till blödning och tidig reoperation efter hjärtkirurgi.«

publicerades BRIDGE-studien, där tienopyridinbehandlade patienter behandlades med kontinuerlig infusion av kangrelor fram till sex timmar före kranskärlskirurgi. Jämfört med kontrollgruppen uppvisade de kangrelorbehandlade patienterna lägre risk för allvarlig blödning [51]. På sikt kan detta vara ett attraktivt alternativ i handläggningen av klopidogrelbehandlade patienter med ökad risk för ischemiska händelser som ska genomgå kirurgi.

Slutsatser

ASA med indikationen sekundärprevention vid hjärt-kärlsjukdom bör inte sättas ut i samband med hjärt- eller övrig kirurgi [25]. Beslut om utsättning av klopidogrel inför kirurgi bör ske i samråd med kardiolog och baseras på individuell bedömning av risk för blödning och trombotiska komplikationer. Trombocytfunktionstest kan användas som stöd för beslut om optimal tidpunkt för kirurgi. Beträffande patienter med läkemedelsstent eller nyligen insatt behandling för akut kranskärlssjukdom tillråds försiktighet vad gäller utsättning av klopidogrel och andra P2Y₁₂-blockerare.

I 2012 års riktlinjer från American College of Chest Physicians poängteras risken för stenttrombos vid utsättning av trombocythämmande läkemedel i samband med kirurgi [25]. Man rekommenderar senareläggning av kirurgi för patienter som behandlas med 2PY₁₂-receptorantagonister och som erhållit metallstent inom sex veckor eller läkemedelsstent inom sex månader före operation. I de fall senareläggning av kirurgi inte är möjlig avråder man från utsättning av trombocythämmande behandling i anslutning till operation [7, 25].

Analys av ADP-inducerad trombocyttaggregation kan användas för att identifiera hög trombocytreaktivitet under pågående klopidogrelbehandling. Dessa patienter har inte förhöjd blödningsrisk.

Riktlinjer anger att klopidogrelbehandlade patienter i behov av akut kirurgi kan behandlas profylaktiskt med trombocyt koncentrat för att minska risken för allvarlig blödning, vilket dock är bristfälligt studerat [25]. Rimligtvis kan sådan behandling tillämpas vid låg ADP-inducerad trombocyttaggregation. En studie på friska individer visar dock att en stor volym trombocyt koncentrat behöver tillföras för att häva klopidogrelinducerad trombocythämning [52]. Blödningar orsakade av tikagrelor kan visa sig vara ännu svårare att motverka på detta sätt. Tranexamsyra minskar blödningsrisken och transfusionsbehovet vid hjärtkirurgi [53] och administreras därför profylaktiskt inför dessa ingrepp. Inga rekommendationer angående användning av tranexamsyra vid invasiva, icke-hjärtkirurgiska åtgärder föreligger i dag.

Vid manifest, svårkontrollerad blödning hos en patient med preoperativt låg ADP-inducerad trombocyttaggregation kan användning av fibrinolyshämmaren aprotinin övervägas. Användningen av aprotinin begränsades år 2007 på grund av ökad mortalitet vid kranskärlskirurgi i den behandlade gruppen i den kanadensiska BART-studien [54]. Nyligen underkändes studien av kanadensiska myndigheter då man vid eftergranskning av data funnit att aprotinin inte är associerat med ökad mortalitet [55].

Den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) vetenskapliga kommitté har nyligen rekommenderat att aprotinin åter ska få marknadsföras i Europa [56]. Aprotinin har i tidigare studier visats minska postoperativ blödning och transfusioner av trombocyt- och erythrocyt koncentrat hos klopidogrelbehandlade patienter [57].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning
Läkartidningen.se

REFERENSER

2. Luckie M, Khattar RS, Fraser D. Non-cardiac surgery and antiplatelet therapy following coronary artery stenting. *Heart*. 2009; 95:1303-8.
5. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011; 32:2922-32.
6. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, et al. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2133-42.
7. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, et al. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*. 2011;32:2970-88.
11. Hjemdahl P. Should we monitor platelet function during antiplatelet therapy? *Heart*. 2008;94:685-7.
14. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:919-33.
24. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*. 2011;105:743-9.
25. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S-50S.
30. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1693-701.
31. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
33. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 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.
36. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672-84.
38. Patti G, Pasceri V, Vizzi V, et al. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study). *Am J Cardiol*. 2011;107: 995-1000.
39. Dalén M, van der Linden J, Lindvall G, et al. Correlation between point-of-care platelet function testing and bleeding after coronary artery surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2012;46:32-8.
44. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:123-9.
46. Gurbel PA, Mahla E, Tantry US. Peri-operative platelet function testing: the potential for reducing ischaemic and bleeding risks. *Thromb Haemost*. 2011;106:248-52.
49. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:944-82.
51. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:265-74.
54. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006;354:353-65.
57. van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U. Aprotinin decreases post-operative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Circulation*. 2005;112:1276-80.