

Gastrointestinal blødning ved behandling med ticagrelor

Jacob Hauge¹, Rikke Krogh² & Birgitte Klindt Poulsen²

Trombocythæmmeren ticagrelor virker ved reversibelt at hæmme P2Y₁₂-receptoren. I PLATO-studiet fandt man signifikant bedre effekt af ticagrelor end af clopidogrel ved behandling af patienter med akut koronar syndrom (AKS), hvorfor ticagrelor nu er standard [1]. Her beskrives en patient, der under indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og AKS fik livstruende blødning.

SYGEHISTORIE

En 76-årig kvinde, der havde KOL og blev behandlet med ilt i hjemmet, havde moderat aortaklapstenose og havde fået foretaget en colonresection fem måneder tidligere pga. cancer coli, blev indlagt på medicinsk afdeling pga. vejrtrækningsbesvær, feber og brystmerter. Biokemi viste følgende niveauer: C-reaktivt protein 135 mg/l (referenceniveau: < 5), leukocytter 10,4 × 10⁹/l (referenceniveau: 3,5-10), hæmoglobin (Hgb) 6,5 mmol/l (referenceniveau: 7,3-9,5) og normal nyrefunktion. A-gas-prøver viste hypoksi og hyperkapni. Kreatinkinase-MB 39,2 mikrogram/l (referenceniveau: < 4) og troponin T 1.118 ng/l (referenceniveau: < 50). Elektrokardiografi (ekg) viste 0,5 mm ST-elevationer i V4-V6. Lungeemboli blev udelukket af negativ D-dimer. Patienten blev fundet uegnet til koronarangiografi/perkutan koronar-intervention. Der blev påbegyndt behandling for KOL-eksacerbation og non-STEMI med bl.a. startdosis ticagrelor 180 mg, herefter 90 mg × 2 dagl., samt acetylsalicylsyre (ASA). Patienten blev vurderet egnet til behandling med ticagrelor pga. brystmerterne, ekg-forandringerne og markørudslippet.

Efter en uge fik patienten pludselig voldsom rektalblødning. Ticagrelor og ASA blev pauseret. En akut foretaget gastroskopi viste normale forhold i ventriklen og indtil duodenumets andet stykke. Man afstod umiddelbart fra koloskopi og skintigrafi pga. patientens tilstand og det sandsynlige i, at blødningen var lokaliseret til den nedre gastrointestinal (GI)-kanal. Det følgende døgn fik patienten syv portioner SAG-M, seks portioner friskfrosset plasma (FFP) og to portioner albumin. Albumin blev givet for at modvirke hypovolæmisk shock. Der blev ikke givet trombocytter ved blødningsstart, da patienten var påvirket af ticagrelor, og elimination heraf blev prioriteret højere. Blødningen aftog ikke. Biokemi viste følgende

niveauer: Hgb 5,0 mmol/l, trombocytter 188 × 10⁹/l (referenceniveau: 165-400), D-dimer 0,4 mg/l (referenceniveau: < 0,3), aktiveret partiel tromboplastintid var 32 s (referenceniveau: 25-40), *international normalized ratio* 1,1, antitrombin 0,85 kIE/l (referenceniveau: 0,85-1,3) og fibrinogen 7,7 mikromol/l (referenceniveau: 5-12). Der blev givet fibrinogen trods normal P-fibrinogen, da denne var faldet fra 13 til 7,7 mikromol/l på et døgn. Patienten havde et middelblodtryk på ca. 80 mmHg trods transfusionerne.

Der blev konfereret med Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, hvor man anbefalede at give trombocytter og yderligere hæmostatika. Mirtazapin og duloxetin blev pauseret, da de interagerer med nedbrydningen af ticagrelor. Der blev herefter givet tranexamsyre 2 g × 4 dagl. og to trombocyt pools.

Efter fire dage var blødningen aftaget. Patienten havde fået over 20 portioner SAG-M, otte portioner FFP og to portioner trombocytter. Det blev fra kirurgisk side vurderet, at hun kun kunne skoperes på vital indikation pga. et nyligt akut myokardieinfarkt. Patienten blev senere indkaldt til kontrolskopi for sin cancer. Fra medicinsk side overvejede man behandling med clopidogrel som trombocythæmmer.



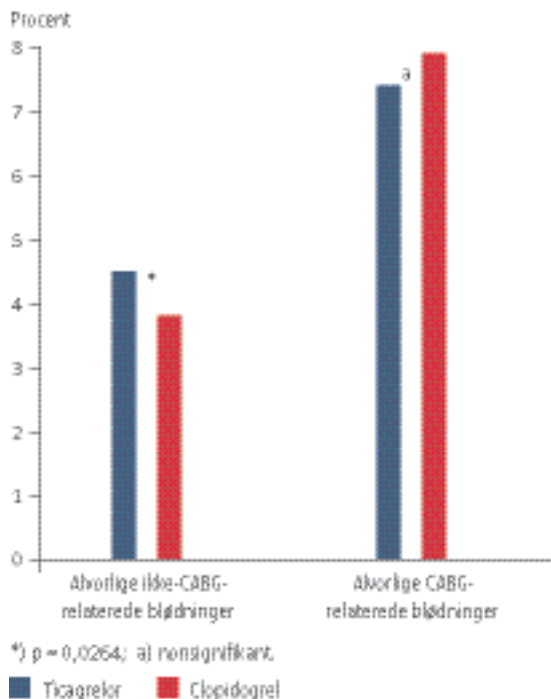
KASUISTIK

- 1) Medicinsk Afdeling, Sygehus Thy-Mors
- 2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitet

Trombocyt pool klar til infusion.

 FIGUR 1

Alvorlige *coronary artery by-pass grafting* (CABG)- og alvorlige ikke-CABG-relaterede blødninger [1].



DISKUSSION

Der er kun rapporteret om få komplikationer i forbindelse med behandling med ticagrelor. Hyppigst blødning og oftest i GI-kanalen. Ved brug af trombocytthæmmere fordres forsigtighed ved kirurgi, traumer, ulcus, lægemiddelinteraktioner og andet, der påvirker trombocytfunktionen, for at mindske blødningsrisikoen.

For ticagrelor tilrådes forsigtighed hos patienter med bradykardi, alder > 75 år, nedsat nyrefunktion og KOL/astma. I PLATO-studiet havde ticagrelor signifikant bedre effekt end clopidogrel [2] og bevirkede ikke flere større blødninger. Der sås dog flere alvorlige ikke-*coronary artery by-pass grafting*-relaterede blødninger ved behandling med ticagrelor end ved behandling med clopidogrel (Figur 1), og 31,5% af disse var lokaliseret i GI-kanalen [3].

Udfordringen ved brug af bl.a. ticagrelor er mangel på en specifik antidot. Ønskes virkningen ophævet, må ticagrelor seponeres, og eliminationen afhænger så af stoffets farmakologiske profil. For ticagrelor gælder i modsætning til for clopidogrel, at trombocytthæmningen er reversibel. $T_{1/2}$ for ticagrelor er otte timer, og det vil normalt være elimineret i løbet af ca. to døgn. Ved blødning pga. trombocytthæmmere gives der ofte FFP, desmopressin,

trombocytter, tranexamsyre og fibrinogen trods manglende evidens [4].

Ticagrelor anbefales i behandlingen af AKS, men er et relativt nyt lægemiddel, hvor alle komplikationer endnu ikke er kendt. Selvom patienten i sygehistorien ikke fik transfusioner i henhold til kliniske retningslinjer om, at transfusioner ved akutte, ukontrollable blødninger bør gives i forholdet 3 SAG-M, 3 FFP og en trombocyt pool, ændrer det ikke ved det væsentlige i, at patienten fik en svær GI-blødning efter påbegyndelse af ticagrelorbehandling. Blødning forårsaget af ticagrelor kan, som ved clopidogrel, kun behandles symptomatisk og være svær at bringe til ophør, hvorfor indikationen for behandlingen bør overvejes nøje. Alle blødninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

KORRESPONDANCE: Jacob Hauge, Højtoftevej 33, 7700 Thisted.
E-mail: dr.jacob.hauge@gmail.com

ANTAGET: 14. juni 2012

FØRST PÅ NETTET: 1. oktober 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- Deeks ED. Ticagrelor: a review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2011;71:909-33.
- Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-44.
- Kalyanasundaram A, Lincoff AM. Managing adverse effects and drug-drug interactions of antiplatelet agents. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:592-600.