



# Antikoagulantia och ryggbedövning

En sammanfattning av detta kapitel återfinns på sidan 81.

Symtomgivande spinal blödning efter ryggbedövning är en allvarlig komplikation som kräver omedelbara åtgärder. Incidensen är dock låg – i storleksordningen 1:100 000 i en normalpopulation – men ökar markant hos patienter som tillhör vissa riskgrupper. Ökad risk kan ses hos framförallt individer med hemostasdefekt pga. koagulopati eller kärlsjukdom samt hos individer med ryggdeformitet – främst rumsinskränkande sådan.

Med införandet av de lågmolekylära heparinerna, och därmed ökad satsning på perioperativ trombosprofylax, förefaller incidensen av allvarliga hematoma ha ökat.<sup>1</sup> I Sverige har under enbart 1990-talet minst ett trettiotal sådana fall rapporterats.<sup>2</sup>

Pga. den oroväckande ökningen har i flera länder nationella riktlinjer tillkommit i syfte att minska incidensen av spinala hematoma. En grupp bestående av författarna till detta kapitel fick under hösten 1999 i uppdrag av Sfai att utforma sådana riktlinjer för Sveriges del. Vår ambition har varit att inte i första hand utfärda tvingande regler, utan snarare råd och anvisningar till stöd för klinikern att användas vid en risk-/nytta-bedomning i det enskilda fallet. Vi har därför försökt att belysa dels de riskfaktorer som är kända och hur dessa samverkar, dels de fördelar som kan uppnås med ryggbedövning. Riktlinjerna begränsas till användning av ryggbedövning för perioperativt och obstetriskt bruk.

## Specifika indikationer för ryggbedövning

### Epiduralbedövning

Fram till omkring 1970 användes ryggbedövning så gott som uteslutande till anestesi under kirurgiska ingrepp. Med införandet av epiduralanestesi (EDA) med kvarliggande kateter för lindring av förlossningssmärta har denna bedövningsform alltmer kommit användas för smärtlindring utanför operationssalen (förutom obstetrisk, även postoperativ och långvarig smärta), och idag är detta dess huvudsakliga användningsområde.<sup>3</sup>

I den mån EDA används på operationssalen, sker det mer och mer i kombination med generell anestesi (GA), dels för att reducera behovet av narkosmedel och muskelrelaxantia, dels för att åstadkomma en ”förebyggande analgetisk” effekt (även om förekomsten av en sådan fortfarande är kontroversiell).

Dock är det främst i det postoperativa förloppet som den kontinuerliga EDA:ns specifika fördelar kan utnyttjas. Framförallt ger den kvalitetsvinster i form av förbättrad smärtlindring jämfört med t.ex. parenteralt morfin, men den har även visats kunna påverka morbiditet och mortalitet. Så ger den t.ex. möjlighet till tidigare mobilisering och hemskrivning, samt reducerad incidens av ventrombos, kardiopulmonell komplikation, och postoperativ död.<sup>4</sup>

En metaanalys omfattande över 9 500 patienter som erhållit GA eller ryggbedövning i 141 studier, varav flertalet publicerats under 1990-talet, visade minskad såväl 30-dygsmortalitet som -morbiditet (ventrombos, lungemboli, hjärtinfarkt, pneumoni, andningsdepression, njursvikt). Detta gällde oavsett om EDA eller spinalanestesi (SPA) hade använts. Till skillnad från tidigare publicerade metaanalyser stod sig tendensen upp till 6 månader (även om ingen säker skillnad kunde påvisas under perioden 30 dygn till 6 månader).<sup>5</sup> Det är också värt att notera att över 90 procent av tillfrågade svenska anestesiologer 1993 skulle begära EDA för postoperativt bruk om de själva eller en nära anhörig skulle behöva genomgå ett större kirurgiskt ingrepp.<sup>3</sup>

### Spinalbedövning

Specifika indikationer för SPA som alternativ till GA är främst anestesi till patienter med grav kardiovaskulär och/eller pulmonell sjukdom, där GA kan anses medföra ökad risk för morbiditet/mortalitet. Utvecklingen av nya narkosmedel – med mer gynnsam kardiovaskulär profil – och

alltmer sofistikerad övervakningsapparat, har emellertid gjort att denna indikation förlorat i betydelse. Andra specifika indikationer för SPA som alternativ till GA är bedövning vid kejsarsnitt, där denna anestesiform sannolikt inneburit en klar sänkning av anestesirelaterad maternell mortalitet<sup>6</sup>, samt anestesi vid transuretral prostatektomi –TURP. (Förbättrad diagnostik av s.k. TURP-syndrom.) Vid dessa ingrepp, liksom vid kirurgi för höftledsfraktur, har SPA blivit ”gold standard” som anestesimetod i Sverige.<sup>3</sup> Bland övriga indikationer för SPA (i kombination med GA) märks tvärsnittslesion av ryggmärgen ovan Th 6, då annars risk för kraftiga, t.o.m. livshotande, kardiovaskulära effekter (s.k. autonom hyperreflexi) föreligger under operationer i bäckenregionens organ.<sup>7</sup> Spinalanestesi har även visats förbättra betingelserna för postoperativ återuppvärmning (efter accidentell intraoperativ hypotermi).<sup>8</sup>

I nedanstående tabell redovisas de viktigaste specifika indikationerna för ryggbedövning.

**Tabell 1.** Specifika indikationer för ryggbedövning samt möjliga fördelar och vinster.

Indikation	Typ	Potentiella fördelar	Vinst
Intraoperativ smärta (komb. med GA)	EDA	Förebyggande analgesi Minskat behov av narkosmedel	Komfort? Morbiditet ?
Förlossningssmärta	EDA	Optimal smärtlindring	Komfort
Postoperativ smärta	EDA	Optimal smärtlindring Tidig mobilisering Minskad incidens trombos/emboli	Komfort Morbiditet Mortalitet
Tetraplegi + op. i bäckenorgan	SPA	Förhindra autonom hyperreflexi	Morbiditet Mortalitet
Kejsarsnitt	SPA EDA	Undvikande av luftvägs-komplikation hos modern	Morbiditet Mortalitet
TURP	SPA EDA	Tidig diagnostik + behandling av TURP-syndrom	Morbiditet Mortalitet ?
Kärlkirurgi	EDA SPA	Minskad risk för graftoklusion	Morbiditet
Alternativ till GA hos pat. med grav kardiell/pulmonell dysfunktion	SPA EDA	Minskad risk för kardiopulmonell komplikation	Morbiditet Mortalitet ?

? = ej säkert visad vinst

## Risikfaktorer för spinal blödning

Det saknas kontrollerade studier av de faktorer (farmakologiska och icke-farmakologiska) som kan medverka till ökad risk för anestesi-relaterade hematomb i spinalkanalen. De utvärderingar som gjorts av dessa risker, liksom de riktlinjer som finns, baseras därför på surrogatvariabler (t.ex. läkemedels farmakodynamik och farmakokinetik), fallbeskrivningar och ”sunt förnuft”.

Pga. den lyckligtvis låga komplikationsfrekvensen – och en i allmänhet okänd eller svårvärderad prevalens av de faktorer som anses kunna bidra – är risker svåra att värdera. Exempelvis är hemofili sparsamt beskriven i detta sammanhang. Detta förklaras knappast av att hemofili inte skulle utgöra en risk, utan snarare av att ”sunt förnuft” gör att hemofili allmänt betraktas som en absolut kontraindikation mot ryggbedövning. Förkomsten av hemofili bland ryggbedövade patienter är därför nära noll.

Vidare finns ett relativt stort mörkertal och rapporterade fall utgör säkerligen endast ”toppen av ett isberg”. Stor osäkerhet råder alltså om vad som är en riskfaktor och vad som inte är det. I aktuella fallbeskrivningar är dock två faktorer så pass vanligt förekommande att de med säkerhet utgör riskfaktorer: profylax och/eller behandling med ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin samt komplicerad punktion/kateterinsättning (blodig retur och/eller stora svårigheter).

## Läkemedel med antihemostatisk effekt

I nedanstående översikt belyses de risker för blödningskomplikation som är associerade med olika antikoagulantia. Den risknivå som anges avser risk vid full terapeutisk effekt av resp. läkemedel och baseras på läkemedlets farmakodynamik samt förekomst av komplikation i aktuella fallbeskrivningar. Rekommendationerna gäller patienter med normal njur- och leverfunktion.

- 1 = *Något förhöjd* (1:100 000–1:1 000 000): använd minitraumatisk teknik (tunn nål/kateter, begr. antal stick). OK vid komfortvinst.
- 2 = *Måttligt förhöjd* (1:10 000–1:100 000): överväg annan teknik. OK vid morbiditetsvinst.
- 3 = *Mycket förhöjd* (> 1:10 000): undvik om möjligt EDA/SPA. Kan övervägas vid mortalitetsvinst.

## Hepariner

### Ofraktionerat heparin

Ofraktionerat heparin (UFH) hämmar koagulationen genom att potentiера effekten av kroppens antitrombin och påverkar främst faktor II (trombin) och faktor X. Kvoten mellan dessa två effekter brukar för UFH anges som = 1. Halveringstiden i plasma är 1–2 timmar vid intravenös tillförsel och blir längre vid större doser. Resorptionen av subkutant tillfört UFH är ofullständig och varierande. Effekten kan kontrolleras med aPTT och brytas med protamin.

UFH används numera huvudsakligen i samband med extrakorporeal cirkulation vid hjärtkirurgi och vid hemodialys, vid kärlkirurgi samt ibland för behandling av venös tromboembolism (VTE). Vad gäller profylax mot venös tromboembolism har i dag användningen av UFH så gott som helt upphört och ersatts med användning av lågmolekylärt heparin (LMWH).

*Riskenivå vid terapidoser av UFH: 3.*

### Lågmolekylärt heparin

LMWH har i regel 2–4 ggr så uttalad effekt på faktor X som på faktor II. Halveringstiden i plasma är ungefär dubbelt så lång som för UFH vid intravenös tillförsel. Den är icke dosberoende men är beroende av njurfunktionen. Resorptionen av subkutant tillfört LMWH är nära nog fullständig. Genom att effekten huvudsakligen ses på faktor X, kan den inte kontrolleras med aPTT. Detta är inte heller nödvändigt, eftersom dosen är beräkningsbar. Effekten på faktor II kan fullständigt brytas med protamin, medan effekten på faktor X inte helt kan brytas med protamin.<sup>9</sup>

LMWH används i samband med hemodialys, vid behandling av venös tromboembolism, vid instabil angina och liknande hjärtsjukdomar samt som profylax mot VTE. Såväl vid behandling av som profylax mot VTE kan LMWH ges i en subkutan injektion dagligen, vilket är en avsevärd praktisk fördel. För profylax kan man i regel välja mellan en mindre eller en större standarddos. Ett lågmolekylärt heparin (Klexane®) har i USA givits i två mellanstora dagliga doser (30 mg x 2) i syfte att minska blödningsrisken men pga. den långa effektdurationen har denna dosregim förorsakat ett stort antal spinala hematom.

Risken för utveckling av ett spinalt hematom beror på dos av LMWH och det tidmässiga förhållandet mellan injektionen och anläggandet av

ryggbedövning eller manipulation/utdragning av epiduralkateter. Om profylaxdos av LMWH ges på kvällen före operation av patienter, har man fördelen av mindre risk för blödning vid operationen<sup>10</sup> och att en ev. ryggbedövning kommer att anläggas när koagulationseffekten är liten och i avtagande.

Det finns ett flertal studier inom ortopedisk kirurgi med profylaxstart postoperativt och även en metaanalys av dessa<sup>11</sup>, där den tromboprofylaktiska effekten befunnits endast obetydligt sämre än med preoperativ start. I en nyligen publicerad stor multicenterstudie var skillnaden i effekt mellan pre- och postoperativ start av LMWH ännu mindre.<sup>12</sup> Dokumentation inom allmänkirurgi är bristfällig men risken för VTE är här lägre än vid ortopedisk kirurgi och det är osannolikt att effekten här skulle vara sämre vid postoperativ start av LMWH-profylax.<sup>13</sup>

*Riskenivå vid profylaxdoser av LMWH: 1–2.*

*Riskenivå vid terapidoser av LMWH: 3.*

### **Pentasackarider**

Fondaparinux (Arixtra®), som är registrerat sedan mars 2002, har större selektivitet för faktor Xa än heparin/LMWH. Indikationen är profylax av VTE efter större ortopedisk kirurgi i nedre extremiteterna. Behandling påbörjas postoperativt. Minst 6 timmar skall förflyta mellan ryggstick och behandlingsstart. Dokumentationen är ej tillräckligt omfattande för definitiva rekommendationer när det gäller t.ex. tid från givet fondaparinux till manipulation/dragning av epiduralkateter. Dock bör medlets relativt långa halveringstid (17 timmar) tas i beaktande i dessa situationer. Tills vidare rekommenderas ett minsta intervall om 36 timmar från senaste dos till manipulation av kvarliggande intratekal eller epidural kateter under pågående fondaparinuxbehandling, under förutsättning att njurfunktionen är normal.

*Riskenivå vid profylaxdoser av fondaparinux: 1–2.*

*Riskenivå vid terapidoser av fondaparinux: 3 (ännu ej registrerat på denna indikation).*

### **Direkta trombinhämmare**

Melagatran och dess prodrog, ximelagatran, har helt nyligen registrerats som läkemedel av EU:s centrala läkemedelsverk, EMEA, med indikationen postoperativ tromboprofylax vid ortopedisk kirurgi. Kliniskt är dessa trombinhämmare likvärdiga med lågmolekylärt heparin.

Ximelagatran är en oral beredningsform, vilket har stora fördelar vid långtidsprofylax. Effektövervakning är ej nödvändig. Enligt franska rekommendationer gäller samma riktlinjer avseende ryggbedövning som för LMWH-profylax, dvs. 10 timmar från dos till ryggstick och 2 timmar från stick till dos.

*Riskenivå:* dokumentationen är otillräcklig för bedömning.

### **Dextran och hydroxyetylstärkelse (HES)**

Båda dessa kolloider kan genom hemodilution sänka halten av koagulationsfaktorer. Dextran minskar dessutom trombocytadhesivitet och trombocyttaggregation och synes öka lyserbarheten av bildade tromber, vilket är den sannolika mekanismen bakom den trombosprofylaktiska effekten som ibland utnyttjas. Både för dextran och HES finns därför angivna dagliga maxdoser (1,5 g, resp. 2 g per kg BW och dag).

Kombination av dextran med profylaxdoser av LMWH är dokumenterad i ett flertal studier och synes inte medföra påtagligt ökad blödningsrisk.

*Riskenivå vid användning av dextran eller HES:* 1.

### **Trombolytika**

Trombolysmedlen verkar genom att aktivera plasminogen som finns bundet i koagler och tromber till plasmin som är det aktiva lytiska enzymet. I doser som är aktuella vid i.v. behandling av hjärtinfarkt, eller vid trombolys av djup ventrombos eller lungemboli, orsakar också dessa medel nedbrytning av fibrinogen och därav ökad blödningsrisk. Effekten varierar tidsmässigt mellan de olika medlen. Streptokinas har t.ex. lång effektduration, medan halveringstiden för t.ex. rTPA är mycket kort (minuter). Lokalt applicerat kortverkande trombolytiskt medel i små doser vid t.ex. artärtrombos, stopp i katetrar för dialys etc. påverkar inte fibrinogennivåer.

*Riskenivå vid generell behandling med trombolytika:* 3.

### **Trombocythämmare**

#### **ASA och NSAID**

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) verkar i likhet med acetylsalicylsyra (ASA) främst genom en hämning av cyklooxygenas (COX), som finns i två former – COX-1 och COX-2. COX-2 medverkar bl.a. till frisättning av prostaglandiner, som är viktiga

mediatorer av smärta och inflammatoriskt svar, medan COX-1 främst medierar frisättning av tromboxan A<sub>2</sub>, som tillsammans med von Willebrands faktor aktiverar trombocytaggregationen.<sup>14</sup> Nettoeffekten av NSAID:s inverkan på hemostasen blir därför en hämning av trombocyternas funktion, vilket leder till förlängd blödningstid. Även om NSAID och ASA har likartad effekt på trombocytten, finns en väsentlig skillnad: medan NSAID ger en reversibel hämning, som upphör så snart läkemedlet lämnat cirkulationen, ger ASA en irreversibel hämning som är oberoende av läkemedlets halveringstid. I det förra fallet är effekten beroende av medlets elimination, i det senare varar den upp till 10 dygn (=trombocytens livscykel), trots att  $t_{1/2}$  för ASA är endast ca 30 min.<sup>15</sup>

ASA:s trombocytpåverkan inträder redan vid låga doser (30–40 mg/dygn) och är sedan dosoberoende. Vid högre doser (> 1 g/dygn) förlängs halveringstiden kraftigt och det finns risk för ackumulering vid upprepad dosering. Dessutom har in vitro påvisats effekter på t.ex. trombinbildning och fibrinolys, vilket kan medföra att blödningsrisken är ökad vid högre doser. Den kliniska betydelsen av dessa effekter är dock ännu inte helt klarlagda.

De antihemostatiska egenskaperna hos NSAID/ASA potentiernas av alkohol och vissa läkemedel såsom warfarin och även serotoninåterupptagshämmare (t.ex. Cipramil®, Zoloft®). Vidare kan NSAID:s antihemostatiska effekter potentiernas av lågmolekylärt heparin.<sup>16</sup>

Kronisk medicinering med ASA i ”lågdos” (75–160 mg/dygn) används i allmänhet för att förebygga tromboembolisk sjukdom, medan ASA i högre dos (vanligen  $\geq$  500 mg/dygn) i likhet med NSAID används på indikationerna smärta och/eller inflammation. I samtliga fall ses en relativt måttlig påverkan av hemostasen, men hos individer med t.ex. von Willebrands sjukdom (finns i subklinisk form hos 1–2 procent i en normalpopulation) och hos patienter som samtidigt tillförs t.ex. LMWH, kan den antihemostatiska effekten bli mera uttalad. Hos den i övrigt friska patienten anses ökad risk för blödningskomplikation associerad till spinal- eller epiduralanestesi pga. medicinering med NSAID eller ASA ej föreligga.<sup>17</sup> Visserligen finns ett antal fallbeskrivningar av patienter som fått blödning och som behandlats med ASA/NSAID, men med hänsyn till det omfattande bruket av dessa medel kan det anses tveksamt om de speglar en ökad risk. Dock är det på många ställen rutin att de sätts ut inför alla elektiva ingrepp (oberoende av planerad anestesiform). Vanligen rekommenderas att lågdos-ASA utsätts 3–4 dygn före plane-

rad operation. (Antalet ”friska” trombocyter är då tillräckligt stort för att medge fullgod hemostas.) Blödningsrisken måste givetvis vägas mot tromboembolirisken vid utsättning. Hos högriskpatienter (se sidan 81) kan därför lågdos-ASA bibehållas fram till operationsdagen. Under alla omständigheter bör tid som ASA är utsatt vara så kort som möjligt.

Dipyridamol (Persantin®) ger en lätt trombocythämning som ej påverkar blödningstid eller risken för blödning. För kombinationen dipyridamol + ASA (Asasantin®) gäller samma som för ASA.

När det gäller utsättning av NSAID bör hänsyn tas till halveringstiden. Diklofenak, ibuprofen, indometacin och ketoprofen med halveringstider mellan 2 och 5 tim, bör utsättas 1–2 dygn före operation. För övriga NSAID-preparat gäller längre tid (se tabell 2).

*Riskenivå för NSAID och lågdos-ASA (< 1 g/dag): 1 (samma risk om de kombineras), högdos-ASA (≥ 1 g/dag): 1–2.*

### **COX-2 hämmare**

Celecoxib (Celebra®), rofecoxib (Vioxx®) och parecoxib (Dynastat®) tillhör, som framgår av beteckningen, en grupp av NSAID-preparat som ger en selektiv hämning av COX-2. Frånvaron av effekt på COX-1 gör att COX-2 hämmarna (coxiberna) saknar de gastrointestinala biverkningar och hemostaseffekter som präglar övriga NSAID-preparat. (Effekten på njurfunktion och bennybildning dock densamma som för NSAID.) Även om den kliniska evidensen för att coxiberna är mer gynnsamma än icke-selektiva NSAID-preparat när det gäller perioperativ blödning ännu så länge är svag, finns en stor mängd placebokontrollerade studier som visar att coxiberna saknar effekt på trombocyten.<sup>ex. 18</sup> De behöver därför inte utsättas inför planerad kirurgi.

*Riskenivå: 0.*

### **Övriga trombocythämmare**

Ticlopidin (Ticlide®) och clopidogrel (Plavix®) är trombocythämmande medel som binds till trombocytens ADP-receptorer och där blockerar membranreceptor GPIb irreversibelt. I vissa fall kombineras behandlingen med dessa medel med ASA, men de är främst indicerade som profylax mot stroke eller hjärtinfarkt hos patienter som ej tål ASA. Effekten avtar under 5–10 dygn efter avbrytande av behandlingen, längre för ticlopidin, vars halveringstid är upp till 50 timmar jämfört med clopidogrels 8 timmar. Pågående kliniska studier med kombinationsbehandling

ASA/clopidogrel som profylax vid instabil angina har visat lovande resultat, och det är troligt att vi snart kommer att få se den kombinationen i ökande utsträckning. Bägge läkemedlen i kombination förefaller dock ha en supraadditiv effekt på hemostasen.<sup>19</sup> En fallbeskrivning med spinalt hematom efter spinalanestesi till en patient som behandlades med ticlopidin finns, men i dagsläget saknas tillräcklig dokumentation för att analysera något samband med spinala hematom orsakade av ticlopidin eller clopidogrel var för sig eller i kombination med ASA.

*Riskenivå: 2, vid kombinationsbehandling med ASA: 3.*

### **Reversering av trombocythämning**

Vid akuta ingrepp på patient som nyligen intagit ett ASA- eller NSAID-preparat, och som blöder oväntat mycket, ges desmopressin (Octostim®) 0,3 µg/kg<sup>20</sup> och tranexamsyra (Cyklokapron®) 10–15 mg/kg. Tranexamsyra är särskilt indicerad vid blödning i slemhinna och andra membran samt i fettväv.

Desmopressin har osäker effekt hos patienter som fått clopidogrel eller ticlopidin. I stället rekommenderas trombocytttransfusion, förutom behandling med fibrinolyshämmare.

### **Vitamin K-antagonister**

Vitamin K-antagonister hämmar, som framgår av beteckningen, syntesen av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer i levern, vilket leder till en minskning av halterna av faktorerna II (protrombin), VII, IX och X. I Sverige finns enbart warfarin (Waran®) registrerat. Detta används främst som trombosprofylax efter djup ventrombos och/eller lungemboli samt som emboliprofylax efter klaffprotes, vid förmaksflimmer och/eller VOC. Efter insatt behandling nås full effekt först efter ca 5 dygn, och den avtar i ungefär samma takt efter utsättande. Behandlings-effekten monitoreras med PK INR. Terapeutisk nivå ligger i intervallet 2,1–3,5 (oftast 2,1–3,0). För större kirurgi rekommenderas i allmänhet att INR sänks till 1,6 eller därunder, vilket kräver utsättande 2–4 dygn preoperativt. Vid behov av snabbare sänkning av INR ges K-vitamin (i.v., s.c. eller p.o.), plasma (ej äldre än 14 dygn) eller faktorkoncentrat (Prothromplex-T eller Beriplex, vilka är licenspreparat innehållande warfarinberoende koagulationsfaktorer [torrampull 600 E]). Effekten av givet K-vitamin är märkbar först efter 8–12 timmar och maximal effekt

uppnås efter 24 timmar. Effekten av plasma, resp. faktorkoncentrat, är momentan men övergående och avtar efter 6–7 timmar.

Warfarin är högggradigt proteinbundet och interagerar därför med ett flertal läkemedel (se Fass). Särskilt allvarlig är interaktionen med ASA och NSAID, som både är farmakokinetisk (displacement, höjer INR) och farmakodynamisk (ökad blödningsrisk vid oförändrat INR). Vissa NSAID-preparat och warfarin konkurrerar dessutom om samma enzym för sin metabolisering.

*Risiknivå:* 3.

### **Aktiverat protein C (APC)**

Protein C förekommer normalt som inaktivt plasmaprotein, och aktiveras endogent under inverkan av trombin till APC. Humant APC framställs på rekombinant väg till drotrecogin alfa (Xigris®). Detta läkemedel är indicerat vid svår sepsis och multipel organsvikt hos vuxna. APC hämmar trombinbildningen genom att inaktivera faktor Va och VIIa, och har profibrinolytiska egenskaper. APC är främst kontraindicerat vid pågående eller hotande blödning. Detta gäller t.ex. kirurgiska ingrepp eller andra ingrepp med blödningsrisk, såsom ryggbedövning. Inneliggande epiduralkateter utgör likaså kontraindikation. Katetern skall avlägsnas minst 12 timmar innan behandling med APC inleds. Enligt Fass bör tillförsel av APC avbrytas 2 timmar före behandling som innebär blödningsrisk. Dock kan patientens allmänna tillstånd, med mer eller mindre derangerat koagulationsstatus, göra att denna tid måste utsträckas avsevärt innan ryggbedövning kan övervägas.

*Risiknivå:* 3.

### **Icke-farmakologiska riskfaktorer**

Den absoluta frekvensen blödningskomplikationer vid ryggbedövning är inte känd men Trybas metaanalys, omfattande 850 000 patienter med EDA och 650 000 patienter med SPA, beräknar risken för kliniskt relevanta blödningskomplikationer till 1:150 000 epiduraler och 1:220 000 spinaler.<sup>21</sup> Incidensen av intraspinala hematom i samband med epiduralbedövning skiljer sig markant åt i litteraturen, 1:3 000–1:190 000.<sup>22, 23, 24</sup> Vid en genomgång av samtliga ryggbedövningar i Sverige under åren 1990–1999 fann Moen et al<sup>25</sup> 33 fall av spinala hematom, motsvarande en incidens av 1:18 000 efter EDA och 1:150 000 efter SPA. Antalet

var nära tre gånger så högt under åren 1995–1999 som 1990–1994 (24 vs. 9), vilket kan spegla en ökad användning av LMWH. I 11 av de 33 fallen kunde ingen känd riskfaktor identifieras

Vandermeulen et al fann vid en litteraturgenomgång 61 st. intraspinala hematom i samband med centrala blockader åren 1906–1994.<sup>26</sup> Under ungefär samma tidsperiod visar en litteraturgenomgång att antalet spontana spinala/epidurala hematom utan samband med ryggbedövningar var betydligt fler till antalet.<sup>27</sup> Under en nioårsperiod redovisar röntgenavdelningen i Lund 13 fall av spontana intraspinala hematom, vilket ger en frekvens av 1:1 000 000 och år.<sup>28</sup> Fyra av dessa 13 patienter hade fått antikoagulantia.

## Anatomiska

### Ryggsdeformiteter m.m.

Vissa former av ”icke normal rygg” är förenade med ökad risk för blödningsskomplikationer vid centrala blockader.

Mindre än tio år efter att Bier beskrivit spinalbedövningstekniken, presenterar Sollier ett fall av spinalt hematom i samband med ett försök att anlägga spinalbedövning. Det rörde sig om en 36-årig man som skulle få en pilonidalcysta bortopererad under ryggbedövning. När spinalbedövningen lades fick man blod i nålen och till yttermera visso tog aldrig bedövningen. Det visade sig senare vid exploration att patienten hade en spina bifida occulta.

Det är känt att Mb Bechterew och vaskulära missbildningar ökar risken för signifikant blödning i spinalkanalen.<sup>22, 25</sup> Epiduralhematom finns också beskrivet vid epiduralanestesi till patient med uttalad lumbal spondylos.<sup>29</sup>

## Övrigt

Sprung et al visade i sin prospektiva studie att inspektion av ryggen med svårigheter att identifiera spinalutskott och förekomst av anatomiska deformiteter var en bättre prediktor för svår bedövning än kroppshabitus.<sup>30</sup>

## Punktionstekniska

### Teknik

Flera författare har visat att risken för blödningsskomplikation vid centrala blockader ökar med graden av trauma, vilket innebär att en spinalbedövning är säkrare än ren epiduralblockad som i sin tur är säkrare

än analgesi anlagd med kvarliggande epiduralkateter.<sup>21, 25, 26, 31</sup> En tunn spinalnål producerar mindre kärltrauma och ger därför mindre blödningsskomplikationer än en grövre spinalnål.<sup>26</sup>

”Svår spinal” (= flera stick) utgör en klar riskfaktor för blödning och utveckling av spinalhematom.<sup>26</sup>

TVå större studier, inkluderande mer än 100 fall av spinala hematom, visade att majoriteten av spinalblödningar uppkom hos patienter med kvarliggande epiduralkateter.<sup>26, 32</sup> Avlägsnandet av epiduralkatetern är lika riskfyllt som införandet av densamma och 30–60 procent av de kliniskt relevanta spinalhematomen uppstår efter det att katetern dragits.<sup>22, 33</sup>

### **Nivå**

Thorakal epidural är inte mindre säker än lumbal.<sup>33, 34</sup> Sprung et al uppger i sin prospektiva studie att thorakal epidural var lättare att lägga än lumbal.<sup>30</sup> Incidensen av blod i nålen vid lumbal epidural anges till 1,31 procent och vid thorakal till 0,34–0,48 procent, vilket är en signifikant skillnad.<sup>35</sup>

### **Medellinje- eller paramedian teknik?**

Framgångsnivån och risken för ”minor haemorrhagic complications” skiljer sig inte åt mellan medellinje- och paramedian teknik.<sup>17, 36</sup> Kopacz et al anger dock att medellinjeteknik gav färre punktionsförsök och högre framgångsnivå än paramedian teknik.<sup>37</sup>

### **Anestesiologens erfarenhet**

När det gäller erfarenheten hos den som utför ryggbedövningen och dess betydelse skiftar synpunkterna i litteraturen.

Renck<sup>38</sup> uppger att erfarenhet kan minska ryggtraumat vid epiduralanläggande och i riktlinjer utgivna av Norsk Anestesiolog Forening rekommenderas erfaren anestesiläkare om central blockad skall läggas på patient med säkert ökad blödningrisk.<sup>39</sup> Bergqvist & Wiklund<sup>40</sup> anger otillräckligt tränad anestesiolog som en riskfaktor vid central blockad till patient som erhållit lågmolekylärt heparin.

Det är dock tveksamt om kontrollerade studier ger något stöd för att ökad erfarenhet ger större säkerhet. Kopacz et al<sup>40</sup> anger att förstaårs residents (motsvarande ST-läkare) identifierar epiduralrummet vid första försökstillfället i 76 procent av fallen. Sprung et al<sup>30</sup> anger för

samma kategori 73 procent, men fann ingen signifikant skillnad mellan residents med 6–12 månaders erfarenhet och specialister. När det gäller erfarenhet och komplikationsrisk saknas dokumentation.

Även om således klinisk evidens inte ger ett otvetydigt stöd, är det Sfa:s uppfattning att ryggbedövning bör handläggas av en erfaren anestesilog i de fall ökad risk för blödningskomplikation kan befaras.

### **Blod i nål/kateter**

Blodig punktion vid epidural bedövning förekommer i en frekvens av 1–10 procent hos icke gravida och 18 procent hos gravida.<sup>41,42</sup> Horlocker et al<sup>17</sup> redovisar en 22-procentig förekomst av ”bloody tap” vid medicinering med trombocyttaggregationshämmare, dock utan uppkomst av spinalt hematom. Kvinnligt kön, ökad ålder och anamnes på att lätt få blåmärken är associerat med lättare blödningskomplikationer såsom blod i epiduralnål eller kateter.<sup>17</sup>

Vid jämförelser av 16G och 18G Touhynålar vid anläggande av EDA till gravida sågs ingen skillnad i ”bloody tap” mellan de två nålstorlekarna.<sup>42</sup>

## **Hemostasdefekter**

### **Vaskulära**

Patienter med angiopati (som ses vid avancerad arterioskleros, diabetes mellitus med kärlengagemang och kronisk steroidmedicinering) löper ökad risk för blödning i spinalkanalerna vid centrala blockader.

### **Koagulopati**

Hematologiska sjukdomar såsom hemofili, von Willebrands sjukdom (vWD), trombolys, trombasteni, trombocytopeni, polycytæmia vera, essentiell trombocytos och maligna blodsjukdomar påverkar i olika stark grad risken för att utveckla spinalt hematom vid ryggbedövning och kan, ensamt eller tillsammans med andra riskfaktorer, helt kontraindicera centrala blockader. Samma gäller kronisk alkoholism, njursvikt och leversvikt. (Se nedan.)

## Screening inför ryggbedövning

Anamnesen är det viktigaste hjälpmedlet att hitta patienter med ökad blödningsbenägenhet.

- *Hereditet.* Har släktingar blött mycket efter operation och efter tandextraktioner? Finns det någon känd blödningsjukdom i släkten? (Hemofili A eller B, vWD [ $> 20$  typer], trombocytfunktionssjukdom etc.)
- *Blåmärken.* Får man lätt blåmärken (subkutant & intramuskulärt) spontant eller efter slag?
- *Tandköttsblödningar.* Spontant eller vid tandborstning eller vid tandstensbehandling?
- *Tandextraktioner.* När? Blödning och transfusionsbehov?
- *Näsblödningar.* Hur ofta och svårighetsgrad?
- *Stickblödningar.* Vid handarbete, rakning eller provtagning?
- *Ledblödningar.* Lokalisation och kvarstående leddefekter?
- *Njurbildningar.* När och antal episoder samt svårighetsgrad och ev. njursjukdom?
- *Magblödningar.* När och antal episoder samt svårighetsgrad och ev. ulcus?
- *Gynekologiska och obstetriska blödningar.* Menstruationsblödningar, blödningar vid partus och andra gynekologiska blödningar?
- *Kirurgiska ingrepp.* När, diagnos, svårighetsgrad av blödning och transfusioner?
- *Övriga blödningar.* T.ex. bukblödningar och lungblödningar?
- *Medicinering.* ASA, NSAID, steroider, warfarin, UHF, LMWH, K-vitamin, trombocytfunktionsnedsättande medel etc.

### Laboratoriemetoder

Förutom anamnesen (blödningsanamnes och allmän sjukdomsanamnes) behövs endast Hb. Om detta är normalt talar det emot större aktuell blödning, pancytopeni, allvarlig njur- och leversjukdom samt svårare infektion som kan nedsätta koagulationsförmågan.

Om blödningsanamnes eller Hb ger misstanke om nedsatt koagulationsförmåga kan man gå vidare med ytterligare provtagning om man fortfarande är intresserad av att lägga en ryggbedövning.

## Specifik provtagning

De vanligaste blodproverna är:

- Trombocytantal (TPK) (normalvärde 150 000–350 000/mm<sup>3</sup>).
- Trombocytfunktion
  - Blödningstid (normalvärdet varierar beroende på metod)
  - Specifika tester för att screena olika typer av von Willebrands sjukdom. En förlängd blödningstid kan bero på trombocytfunktionsnedsättning (som t.ex. efter ASA- och NSAID-behandling) men den kan också bero på trombocyt sjukdomar som Glansmann, Bernhard-Solier, vWD, hemofili eller kraftigare koagulationsfaktorbrist. Kraftigare njurfunktionsnedsättning ger trombocyt-påverkan. Dessutom kan dextran > 1,5 g/kg, serotoninåterupptagshämmare och många naturläkmedel (lista finns hos Am. Soc. of Anesth.) ge nedsatt trombocytfunktion. COX-2 hämmarna (även i höga doser) påverkar inte blödningstiden.
- Koagulationsfaktorer
  - APTT (testar samtliga koagulationsfaktorer utom VII & XII).
  - PK INR (testar de K-vitaminberoende faktorerna II, VII, IX & X).
- Funktionella tester på koagulationsfunktion inklusive fibrinolys
  - Tromboelastogram (TEG).
  - Sonoclot.

De två senare är bra prover i tränade händer för att testa koagulationsförmåga, trombocytopeni, trombocytfunktion, fibrinolys och med olika tillsatser reversera t.ex. heparineffekt.

## Övervakning

### Blödning i spinalkanalen

En av de allvarligaste komplikationerna till punktion i spinalkanalen är bestående neurologiska bortfallssymtom till följd av kompression utövad av hematom. Det är således angeläget att undvika faktorer som skapar förutsättningar för blödningar. Situationer kommer dock alltid att finnas som gör att hematom av olika skäl trots allt uppstår. Skademekanismen är via direkttryck på nervvävnad eller via försämrat blodflöde till följd av tryck på försörjande artärer. Huruvida subaraknoidalt blod kan ge kärlspasm med ischemi som följd är ej klarlagt. Dekomprimering med laminektomi inom 8 timmar från symtomdebut ger goda möjligheter att undvika bestående men. *Övervakningen efter punktion i spinalkanalen och sjukhusens*

*totala resurser måste därför möjliggöra tidig upptäckt av symtom och ge möjlighet till slutgiltig behandling inom 8 timmar.*

Epiduralrummet innehåller rikligt med venösa plexa, rikligast förekommande ventralt. Mindre blödningar från venösa plexa torde uppstå relativt ofta i samband med punktion. Med normal hemostas kan dessa blödningar knappast nå sådan omfattning att kompression av ryggmärgen uppstår. Även med defekt hemostas bör en naturlig volymbegränsande tamponad uppstå eftersom liquortrycket normalt överstiger ventrycket i epiduralrummet. Huruvida lokalanestetikas koagulationshämmande effekt eller adrenalinet vasokonstringerande egenskaper kan påverka en hematoutveckling är ej klarlagt, men adrenalintillsats torde knappast utgöra någon nackdel.

Dock kan venösa epiduralblödningar ge trycksymtom, framförallt genom volymexpansion orsakad av osmos eller infektion. Detta kan förklara förekomsten av sent uppdykande symtom. Notabelt är att så pass stora volymer som 15–20 ml ej ger några symtom. Dessa volymer injiceras rutinmässigt vid blood-patch-behandling av postspinal huvudvärk. Vid kirurgi som kräver intraoperativ heparinisering rekommenderas ibland att ingreppet avbryts om blödning uppstår i samband med epidural punktion för att senare genomföras i generell anestesi.

Förekomsten av artärer i epiduralrummet är sparsam. Aa. spinales, som löper subaraknoidalt utmed hela ryggmärgen, utgår från a. vertebralis och får även försörjning via grenar från interkostala och lumbala artärer. Arteriella blödningar ger en akut symtomutveckling och ökad risk ses, förutom vid påverkad hemostas, även vid patologiska förändringar av kärlen, såsom uttalad arterioskleros, AV-missbildningar och kavernösa hemangiom. Dessa kärlförändringar förekommer hos ca 10 procent av befolkningen. Subaraknoidala blödningar kan komma från ovan nämnda artärer eller från duran.

## **Symtom**

De symtom som ses vid hematoutveckling är:

- Pares i benen (debutsymtom i 46 procent).
- Ryggsmärtor (debutsymtom i 38 procent).
- Sfinkterrubbingar.
- Sensibilitetsbortfall.
- Radierande smärtor.
- Förlängd pares efter central blockad.

Uppföljning efter en rutinmässig central blockad består i att man konstaterar att bedövningseffekten avklingar på ett förväntat sätt. Avvikelser kräver diagnostiska överväganden med beaktande av att framgångsrik terapi av ett expansivt hematom kräver kirurgisk dekomprimering snarast möjligt, och senast inom 8 timmar.

Uppföljning efter central blockad vid ökad risk för komplikation kräver en mer omfattande övervakning, se nedan.

Eftersom symtom kan debutera lång tid efter punktion, måste alla patienter vara informerade om att vid dessa symtom omedelbart kontakta sjukvården. Föredömligt är förstås systematisk uppföljning från sjukvårdens sida, exempelvis i form av telefonkontakt dagen efter en poliklinisk ryggpunktion.

Flest komplikationer ses i samband med kontinuerlig epiduralbedövning. De moment som anses medföra risk för blödning är – förutom själva punktionen – även manipulation av katetern, såväl lägesjusteringar som avlägsnandet. Symtom som uppstår efter en katetermanipulation kan dock vara orsakade av ett venöst hematom som uppstått redan vid punktionen.

Att ha en epiduralkateter på plats anses medföra mindre blödningsrisk, varvid man kan acceptera riskfaktorer som ej får förekomma vid stick eller katetermanipulation.

Den förändring av epiduralbedövningens syfte som skett de senaste åren innebär ett totalt nytänkande vad beträffar farmakologi och fysiologi. Från att ha varit en bedövningsform med en självklar motorisk påverkan kan nu epiduralbedövningen ge fullgod postoperativ smärtlindring med fullt bevarad motorik. Därmed kan motorpåverkan utnyttjas för dignostik av ev. komprimerande hematom.

Dagens postoperativa smärtlindring med kontinuerlig epiduralbedövning är en komplicerad teknik som ställer stora krav på organisation och kunskap. Såväl vårdavdelningspersonal som operatörer och anestesiloger måste vara väl förtrogna med konceptet. (Se Sfai:s riktlinjer för behandling av postoperativ smärta.)

Övervakningsrutiner och dokumentation måste vara väl strukturerade och tillämpas konsekvent. Ett speciellt protokoll för kontinuerlig epiduralbedövning är att föredra. För att upptäcka en eventuell blödning efterforskas ovan angivna symtom var 4:e tim (varannan timme under de första 6 tim, pat. väckes dock normalt ej nattetid). Vid påtaglig blödningsrisk bedöms patienten varannan timme. Övervakningen bör

fortsätta 12–24 tim efter kateterns avlägsnande och längre tid vid påtaglig blödningsrisk. Katetrar avlägsnas på morgonen för att underlätta neurologisk bedömning. Denna rutin passar dessutom utmärkt ihop med att LMWH ges som kvällsdos.

## Diagnos

Nyttillkommen pares i benen (Bromage  $\geq 1$ ) under pågående epidural infusion skall föranleda differentialdiagnostiska överväganden och åtgärder (som regel avstängs infusionen) med beaktande av att ett eventuellt komprimerande hematoma skall vara kirurgiskt åtgärdat inom 8 tim.

## Differentialdiagnoser

- Cirkulationsrubbing/ischemi (arteria spinalis anterior-syndrom, cauda equina-syndrom).
  - Operation med hyperlordos, t.ex. urologisk kirurgi.
  - Ockluderade spinalartärer vid aortakirurgi.
  - Förlossning.
  - Dragning i nedre extremiteterna.
  - Hypotension.
- Toxisk påverkan.
- Läkemedelspåverkan.
- Felaktig vätska injicerad.
- Direkttrauma mot medulla.
- Kirurgiskt nervtrauma vid nedre bukkirurgi.
- Spinal migrering av EDA-kateter.
- Effekt av eventuell grundsjukdom.
- Plexuspåverkan i samband med förlossning.
- Perifer peroneuspåverkan av t.ex. benstöd.
- TRI (transitory radiating irritation).

Diagnos ställes säkrast med MR-undersökning. CT ger ingen säker information vid färsk blodning. CT-myelografi kan övervägas men innebär en ytterligare risk, eftersom ny punktion krävs. Aspiration och kontrastinjektion i befintlig epiduralkateter kan övervägas. Tidig transport till annat sjukhus med MR-resurs kan behövas. Klinisk undersökning ska kunna göras med sådan säkerhet att den kan ligga till grund för beslut om kirurgisk dekomprimering.

## Behandling

Kirurgisk dekomprimering inom 8 timmar från symtomdebut ger möjligheter till fullständig restitution. En välfungerande transportorganisation kan behöva tas i anspråk om behandlingsresurser ej finns tillgängliga. Ställning till patientens operabilitet kan behöva tas redan innan ryggstick genomförs. En vid ryggstick acceptabel koagulopati kan progrediera så att ryggkirurgi ej kan genomföras.

Aspiration av blod via befintlig epiduralkateter kan prövas vid misstanke om komprimerande hematom.

Hemostasen kan optimeras enligt följande:

- Trombocytunktionsnedsättning av ASA: Desmopressin ger partiell reversering. Upprepade doser ger sämre effekt. Okänd verkningsmekanism.
- Trombocytopeni: trombocyttransfusion förbättrar hemostasen.
- von Willebrands sjukdom: Desmopressin (Octostim®) ger frisättning av vW-faktorn från endotelet, se speciellt avsnitt. Tranexamsyra (Cyklokapron®) kan förhindra fibrinolys. Haemate® är det enda faktor VIII-koncentrat som även innehåller vW-faktorn.
- Hepariner: Protamin neutraliserar momentant ofraktionerat heparin, UFH. 1 mg neutraliserar 100 E heparin. Protamin har en egen antikoagulerande effekt, varför dosen ska beräknas så exakt som möjligt. LMWH neutraliseras partiellt och i olika omfattning beroende på preparat.
- Terapeutisk fibrinolys avbrytes med aprotinin som är en proteas-hämmare. Tranexamsyra förhindrar enbart fibrinolys av tromber som bildats i tranexamsyrans närvaro.
- Vid antivitamin K-behandling förbättras hemostasen av plasma-substitution, dock ofta med blygsam effekt. Bäst effekt erhålls med faktorkoncentrat (se sidan 70).
- Vid hemofili används specifika faktorkoncentrat.
- Vid dissiminerad intravasal koagulation och blödning krävs omfattande substitution och samtidig hämning av den intravasala koagulationen.
- Vid stor kirurgisk blödning krävs omfattande substitution som förutom erythrocyter kan omfatta plasma, trombocyter, fibrinogen och faktorkoncentrat (t.ex. Novoseven®).

## Samlade riktlinjer

Vid ökad risk för hematom skall ryggbedövning tillgripas endast om fullgott alternativ saknas. Detta innebär i allmänhet att ryggbedövning endast kan ske på specifik indikation (se tabell 1). Försök analysera vinsten och väg denna mot risken. En morbiditetsvinst kan t.ex. motivera en större risk än en komfortvinst.

### Hepariner

Behandlingsdoser av UFH och LMWH kontraindicerar i stort ryggbedövning. Ryggbedövning kan övervägas 2–4 timmar efter avslutad i.v. administrering av UHF om APTT är normal. Minst 24 timmar bör förflyta mellan terapidos av LMWH (> 5 000 E eller 40 mg) och ryggstick. Vid användning av UFH i samband med kärlkirurgi bör man vänta 2 timmar från ryggstick till heparinisering. Efter gängse profylaxdoser ( $\leq 5\ 000$  E eller 40 mg) av subkutant LMWH rekommenderas följande tidsintervall:

- Från LMWH till ryggstick: 10 timmar. Undantag: för obstetriska patienter som erhållit  $\leq 2\ 500$  E dalteparin eller 20 mg enoxaparin gäller intervallet 6 timmar. (Se även riktlinjer för obstetrisk anestesi och intensivvård.)
- Från ryggstick till nästa dos LMWH: 2 timmar.
- Från LMWH till manipulation/utdragning av epiduralkateter: 10 timmar.
- Från manipulation/utdragning av epiduralkateter till LMWH: 2 timmar.

Inom obstetrikefinns praktiska skäl att kunna tillämpa ett kortare intervall för den lägre profylaxdosen LMWH. I övriga fall gäller intervallet 10 timmar oavsett dos upp till och med 5 000 E/40 mg 1 gång/dygn. Vid flerdosförfarande bör intervallet utökas till 15 timmar. Dosanagivelsen gäller patienter med normal njurfunktion. Vid njursvikt (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) ges lägre doser (se Fass). Allmänt rekommenderas att LMWH ges som kvällsdos. Trombosprofylax kan inledas postoperativt på patienter som kommer in operationsdagens morgon (om man ej kan organisera profylaxstart i hemmet).

### Pentasackarider

Fondaparinux skall insättas tidigast 6 timmar postoperativt och hindrar alltså inte användandet av preoperativ ”single shot”-teknik. Vid kvar-

varande kateter (epiduralt eller intratekalt) hos patient som behandlas med fondaparinux kan katetermanipulation ske tidigast 36 timmar efter senaste dos. (Obs: längre intervall om njurfunktionen är nedsatt.)

### **Direkta trombinhämmare (melagatran, ximelagatran)**

Från dos till ryggstick: 10 timmar.

Från stick till dos: 2 timmar.

### **Dextran och HES**

Användning inom rekommenderade dosgränser medför ringa riskökning.

### **Trombolytika**

Lokal tillförsel via katetrar av små doser kortverkande trombolytika synes vara förenat med ringa riskökning. Behandlingsdoser av trombolytika kontraindicerar ryggbedövning inom 24 timmar. Invänta normalt APTT och fibrinogen.

### **ASA/NSAID**

Inför *elektiv kirurgi* rekommenderas utsättning av lågdos-ASA 3 dygn och högdos-ASA 7 dygn före operation. Detta gäller dock ej högriskpatienter (se nedan), som behåller lågdos-ASA till operationsdagen. Utsättande av NSAID och övriga trombcydhämmare är beroende av preparatens halveringstid (se tabell 2). COX-2 hämmare och dipyridamol utsätts ej.

Patienter med ökad risk för tromboembolisk komplikation:

- Instabil koronarsjukdom.
- Nyligen genomgången kardiovaskulär episod:
  - hjärtinfarkt
  - kranskärlsintervention
  - stroke/TIA.

Vid *akut* kirurgi på patient som behandlas med ASA/NSAID kan ryggbedövning användas om specifik indikation föreligger. Kontrollera om möjligt blödningstid vid positiv blödningsanamnes och ge desmopressin om BT är förlängd. Använd minitraumatisk teknik (SPA är förstahandsval).

### **ADP-receptorblockerare**

Clopidogrel (Plavix®) utsätts 5 dygn och tiklopidin (Ticlide® – används sällan) 10 dygn före planerad operation.

## GPIIb/IIIa-hämmare

Eptifibatide (Integrilin®) och tirofiban (Aggrastat®) skall utsättas minst 8 timmar och Abciximab (Reopro®) minst 2 dygn före operation. Ryggstick förutsätter normaliserad blödningstid.

**Tabell 2.** Halveringstider och rekommendationer för utsättning av trombocythämmande läkemedel. (Obs: vissa NSAID-preparat finns i "slow release"-form, som kan kräva tidigare utsättande.)

Perorala preparat	T <sub>1/2β</sub>	Utsätts preop.
<b>ASA</b>		
Lågdos (t.ex. Trombyl®, Asasantin ret.®)	20–30 min	3 dygn
Högdos (≥ 1 g/dygn) (t.ex. Magnecyl®, Treo®)	15–30 tim	7 dygn
<b>NSAID</b>		
Diklofenak (Voltaren®, Diklofenak®)	1–2 tim	24 tim
Ibuprofen (t.ex. Brufen®, Ipre®)	2 tim	24 tim
Ketoprofen (t.ex. Orudis®, Ketoprofen®)	2 tim	24 tim
Indometacin (Confortid®, Indomee®)	4,5 tim	24 tim
Naproxen (t.ex. Naprosyn®, Pronaxen®)	10–17 tim	5 dygn
Piroxikam (t.ex. Felden®, Piroxicam®)	10–70 tim	2 veckor
Tenoxicam (Alganex®)	72 tim	2 veckor
Celecoxib (Celebra®), rofecoxib (Vioxx®)		Utsätts ej
<b>ADP-receptorblockerare</b>		
Clopidogrel (Plavix®)	8 tim	5 dygn
Ticlopidin (Ticlide®)	30–50 tim	10 dygn
<b>Övriga</b>		
Dipyridamol (Persantin®)	30–60 min	Utsätts ej

Parenterala preparat	Effektduration	Utsätts preop.
<b>GPIIb/IIIa hämmare</b>		
Eptifibatide (Integrilin®)	4–6 tim	12 tim*
Tirofiban (Aggrastat®)	4–6 tim	12 tim*
Abciximab Reopro®)	12–24 tim	48 tim*

\* Ryggstick förutsätter normaliserad blödningstid.

## Warfarin

Inför elektiv kirurgi bör Waran® utsättas 3 dygn preoperativt om terapeutisk nivå föreligger. LMWH sätts in när INR är under 2,0.

Vid akut kirurgi på patient som behandlas med Waran® bör ryggbedövning undvikas. Om specifik indikation innebärande att minst morbiditetsvinst föreligger, kan INR sänkas med hjälp av K-vitamin, plasma och/eller Prothromplex T till nivå som anges i tabell 3. Välj om möjligt spinalanestesi.

## Aktiverat protein C (APC)

Ryggstick är strikt kontraindicerat vid APC-behandling. Epiduralkateter skall avlägsnas minst 12 timmar innan APC -behandling inleds.

## Kombinationer

Effekten av kombinationer av olika antihemostatiska läkemedel är inte alltid möjlig att förutse. Teoretiskt bör kombinationer av farmaka med olika verkningsmekanismer kunna ge potentiering av inverkan på hemostas och koagulation. Större försiktighet tillråds ju fler medel som kombineras.

## Laboratorievärden

Generellt bör ryggbedövning undvikas om laboratorieprov indikerar hemostasdefekt. Vid specifik indikation (se tabell 1) kan dock ryggbedövning, efter noggrann risk-/nytta-analys, tillgripas även vid patologiska laboratorieprover. Nedanstående schema kan då vara till hjälp.

**Tabell 3.** Rekommenderade värden för ryggbedövning vid olika indikationsstyrka.

Prov	Komfortvinst	Morbiditetsvinst	Mortalitetsvinst
TPK (150–350)	100–150	50–100	30–50
INR (0,9–1,2)	< 1,4	< 1,6	< 1,8

Blödningstid har visats vara en dålig prediktor för kirurgisk blödning, och rekommenderas ej för screening. Den kan dock ge god vägledning i utvalda fall.

Leversvikt med förhöjt INR är förenad med större blödningsbenägenhet än Waranbehandling vid samma INR-värde.

APTT skall vara normal. Det finns dock tillstånd med förlängd APTT utan ökad blödningsrisk, t.ex. f XII-påverkan. (Kontakta koagulationsläkare.)

Möjligheten att optimera koagulationsförmågan före ryggsticket bör alltid övervägas.

Om mer än ett laboratorievärde indikerar hemostaspåverkan skall ryggbedövning väljas med största restriktivitet.

Vid varje misstanke om hemostasdefekt bör spinalbedövning om möjligt väljas före epiduralbedövning med kateter. (Exempelvis kan ”morfinspinal” övervägas vid behov av postoperativ smärtlindring.)

Det blir till slut en fråga om att i det enskilda fallet väga risker mot fördelar. Bedömningen måste alltid göras av en specialist som i dessa fall tydligt bör dokumentera sitt ställningstagande.

### **Riskreduktion**

Allmänna åtgärder för att minimera risken för permanent neurologisk skada i samband med epiduralanestesi med kvarliggande kateter:

- Stick i operationsområdets epicentrum (dvs. thorakalt vid abdominell kirurgi).
- Använd lägsta möjliga koncentration lokalanestetika postoperativt. (gärna i kombination med opioid).
- Kontrollera mobilitet i benen minst var 4:e tim (Bromage-skalan)
- Undvik katetermanipulation vid hemostaspåverkan.
- Vid misstanke om spinal expansivitet (svår smärta i ryggen, motorisk påverkan i benen, sfinkterrubbingar): ombesörj omedelbar MR (alt. CT-myelografi).
- Vid bekräftad misstanke: tag omgående kontakt med neurokirurg eller ortoped.

## Referenser

1. Tryba M, Wedel D J: *Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): Lessons learned from different dosage regimens in two continents.* Acta Anaesthesiol Scand 1997;41(suppl 111):100-4.
2. Dahlgren N: Pers. meddelande.
3. Holmström B, Rawal N, Arnér S: *The use of central regional anesthesia techniques in Sweden: results of a nation-wide survey.* Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:565-72.
4. Liu S, Carpenter R L, Neal J M: *Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome.* Anesthesiology 1995;82:1474-506.
5. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: *Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials.* Brit Med J 2000;321:1-12.
6. Hawkins J L, Koonin L M, Palmer S K, Gibbs C P: *Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990.* Anesthesiology 1997;86:277-84.
7. Hambly P R, Martin B: *Anaesthesia for chronic spinal cord lesions (review).* Anaesthesia 1998;53:273-89.
8. Szmuk P, Ezri T, Sessler D I, Stein A, Geva D: *Spinal anesthesia speeds active postoperative rewarming.* Anesthesiology 1997;87:1050-4. 1997;87:1050-4.
9. Hirsh J, Levine M N: *Low molecular weight heparin.* Blood 1992; 79: 1-17.
10. Bergqvist D, Mätzsch T, Burmark U S, Frisell J, Guilbaud O, Hallböök T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungström K G, Onarheim H, Risberg B, Törngren S, Örtengwall P: *Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis.* Br J Surg 1988; 75: 888-91.
11. Hull R D, Brant R F, Pineo G F, Stein P D, Raskob G E, Valentine K A: *Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement.* Archives of Internal Medicine 1999; 159(2): 137-41.

12. Hull R D, Pineo G F, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R: *Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients*. A double-blind, randomized comparison. Arch Intern Med 2000; 160: 2199–207.
13. Bergqvist D, Flordal P A, Friberg B, Frisell J, Hedberg M, Ljungstrom K G, Matzsch T, Torngren S: *Thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial*. Vasa 1996; 25(2): 156–60.
14. Souter A J, Fredman B, White P F: *Controversies in the peri-operative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Anesth Analg 1994;79:1178–90.
15. Schafer A I : *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets*. Am J Med 1999;106:25S–36S.
16. Greer I A, Gibson J L, Young A, Johnstone J, Walker I D: *Effect of ketorolac and low-molecular-weight heparin individually and in combination on haemostasis*. Blood Coagul Fibrinolysis 1999; 10:367–73.
17. Horlocker T T, Wedel D J, Schroeder D R, Rose S H, Elliott B A, McGregor D G, Wong G Y: *Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia*. Anesth Analg 1995;80:303–9.
18. Leese P T , Talwalker S, Kent J D, Recker D P: *Valdecoxib does not impair platelet function*. Am J Emerg med 2002;20:275–81.
19. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F, Wuillemin W A, Gebauer M U, Haeberli A, Meyer B J: *Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy*. J Am Coll Cardiol 2000;36:699–705.
20. Flordal P-A: *Use of desmopressin to prevent bleeding in surgery*. Eur J Surg 1998;164:5–11.
21. Tryba M: *Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und niedermolekulare Heparine*: Pro. Anästhesi Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1993;28:179–181.
22. Wulf H: *Epidural anaesthesia and spinal haematoma*. Can J Anaesth 1996;43:1260–1271.

23. Dahlgren N, Törnebrandt K: *Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18 000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years.* Acta Anaesthesiol Scand 1995;39:872–880.
24. Horlocker T T, Wedel D J: *Spinal and epidural blockade and perioperative low molecular weight heparin: smooth sailing on the Titanic.* Anesth Analg 1998;86:1153–1156.
25. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L: *Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–99.* Anesthesiology 2004; 101:950–9.
26. Vandermeulen E P, van Aken H, Vermeylen J: *Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia.* Anesth Analg 1994;79:1165–1177.
27. Groen R J M, Ponssen H: *The spontaneous spinal epidural haematoma. A study of the etiology.* J Neurol Sci 1990;98:121–138.
28. Holtås S, Heiling M, Lönntoft M: *Spontaneous spinal epidural hematoma: findings at MR imaging and clinical correlation.* Radiology 1996;199:409–413.
29. Stephanov S, de Preux J: *Lumbal epidural hematoma following epidural anesthesia.* Surg Neurol 1982;18:351–353.
30. Sprung J et al: *Predicting the difficult neuraxial block: A prospective study.* Anesth Analg 1999;89:384–7.
31. Sage D J: *Epidurals, spinals, and bleeding disorders in pregnancy: a review.* Anaesth Intensive Care 1990;18:319–326.
32. Horlocker T T, Wedel D J: *Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis.* Reg Anesth 1998;23 (suppl):164–177.
33. Vandermeulen E, Gogarten W, van Aken H: *Risks and complications following peridural anesthesia.* Anaesthesist 1997;46 (suppl 3): S179–S186.
34. Scherer R, Schmutzler M, Giebler R et al: *Complication related to thoracic epidural analgesia: a prospective study in 1071 surgical patients.* Acta Anaesth Scand 1993;37:370–374.
35. Tanaka K, Watanabe R, Harada T, Dan K: *Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in a university hospital: incidence of complications related to technique.* Reg Anesth 1993;18:34–38.
36. Blomberg S, et al: *Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris.* Eur Heart J 1989;10:437–444.

37. Kopacz D J, Neal J M, Pollock J E: *The regional anesthesia "learning curve": what is the minimum number of epidural and spinal blocks to reach consistency?* Reg Anesth 1996;21:182-190.
38. Renck H: *Neurological complications of central nerve blocks.* Acta Anaesthesiol Scand 1995;39:859-868.
39. Støen R, Breivik H, Grimstad J, Sellevold O, Stenseth R: *NAF konsensus: rådgivende retningslinjer fra Norsk Anestesiologisk Forening. Regionalanestesi ved blødningsfors-tyrrelser/ tromboseprofylax.* Nov 1999.
40. Bergqvist D, Wiklund L: *Varning för trombosprofylax i anslutning till ryggbedövning!* Info från Läkemedelsverket 2000;3:4-5.
41. Verniquet A J W: *Vessel puncture with epidural catheters: Experience in obstetric patients.* Anesthesia 1980;37 (suppl): S52.
42. McNeil M J, Thorburn J: *Cannulation of the epidural space: a comparison of and 16-gauge needles.* Anesthesia 1988;35:660-662.