

Fokus på hovedtraumer hos patienter i behandling med blodfortyndende medicin

Til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) er rapporteret tre alvorlige utilsigtede hændelser hos patienter i behandling med blodfortyndende medicin. Patienterne havde været udsat for et hovedtraume, men var ikke blevet observeret og undersøgt optimalt.

Den ene rapporterede utilsigtede hændelse omhandlede en patient, som havde været udsat for et faldtraume. Han blev bragt til skadestuen, men hurtigt sendt hjem. Patienten var i antikoagulationsbehandling. Patienten blev kort efter indlagt med intrakranielle blødninger og døde.

Den anden patient blev indlagt efter fald i hjemmet. Patienten var svimmel og utilpas ved indlæggelsen. Patienten blev efter et døgn overflyttet til organkirurgisk afdeling, fordi han en måned forinden ambulantly havde fået diagnosticeret en godartet organkirurgisk lidelse. Selv om der ikke i sygehistorien var oplysninger om demens, blev patienten opfattet som dement ved indlæggelsen. Han udviklede efter godt et døgn halvsidig lammelse og talebesvær. Efter tre døgn blev der rekvireret medicinsk tilsyn, som først blev gennemført seks døgn senere. Ved tilsynet var der mistanke om blodprop i hjernen, og der blev anbefalet CT scanning af hjernen og overflytning til medicinsk afdeling samt iværksat behandling med trombocytfunctions-hæmmende medicin (magnyl og persantin). Yderligere fem døgn senere blev patienten undersøgt af læge på medicinsk afdeling, og den ordinerede CT scanning blev nu gennemført akut. Den viste massiv blødning under den hårde hjernehinde, og patienten blev overflyttet til neurokirurgisk afdeling.

En patient med halvsidig lammelse var indlagt til rehabilitering. Patienten var i antikoagulationsbehandling på grund af tidligere blodprop i hjertet. Under toiletbesøg skulle patienten mobiliseres fra toilet til kørestol. I forbindelse hermed faldt patienten på toiletgulvet. Patienten ramte gulvet med den lammede højre side og slog samtidig hovedet i gulvet. Der blev umiddelbart observeret stort sår og kraftig blødning fra højre albue og mindre flænge over højre øje. Disse skader blev undersøgt og behandlet. I de følgende timer klagede patienten over diffuse hovedsmerter og blev gradvist bevidsthedssvækket. Efter godt fem timer blev det besluttet at gennemføre en scanning af hovedet. Denne viste en stor blødning under den hårde hjernehinde, og patienten blev overflyttet til neurokirurgisk afdeling.

Risiko for hovedtraumer

Den årlige hyppighed af sygehusbehandlede hovedtraumer i Skandinavien er ca. 200/100.000 indbyggere. Hovedparten af disse er ved fuld bevidsthed ved ankomsten til sygehuset, *Ingebrigtsen et al* (2000).

Risiko for intrakraniel blødning

Næsten hele den videnskabelige litteratur om patienter i behandling med blodfortyndende medicin, som udsættes for hovedtraumer, handler om patienter i antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister. Men tromboseforebyggelse finder i stor udstrækning sted ved brug af trombocytfunctions-hæmmende midler. Størsteparten får acetylsalicylsyre, men en række nye lægemidler er fremkommet indeholdende eksempelvis dipyridamol, clopidogrel, prasugrel, ligesom der er introduceret trombinhæmmende medicin, dabigatran.

Af *Dansk Kardiologisk Selskabs* rapport (2007) om antitrombotisk behandling ved kardiovaskulær sygdom fremgår det, at der er ca. 100.000 personer i Danmark i behandling antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister og ca. 300.000 i behandling med trombocyt-hæmmere (actylsalicylsyre eller tilsvarende). Risikoen for spontane intrakranielle blødninger ved antikoagulationsbehandling angives at være ca. 3 promille per år og ved behandling med trombocyt-hæmmere ca. 0,25 promille. I en undersøgelse af patienter med atrieflimren i behandling med vitamin K-antagonist, fandt man en årlig risiko for intrakraniell blødning (både spontane og traumatisk betingede) på 7,3 promille, *Connolly et al*, 2009.

Især ældre patienter er i risiko for blødningskomplikationer.

Der er øget blødningsrisiko hos alle patienter i behandling med vitamin K-antagonister. Jo større behandlingsintensiteten er, udtrykt ved den forlængelse af blødningstiden, der er opnået ved behandlingen, jo større er blødningsrisikoen.

Hylek & Singer (1994) foretog en case-kontrol undersøgelse af patienter i antikoagulationsbehandling indlagt med og uden intrakraniell blødning. De fandt, at for hver 0,5 enhed stigning i Prothrombin Time Ratio (udtryk for blødningstid) blev risikoen for intracerebral blødning fordoblet. Også risikoen for subdural blødning (blødning under den hårde hjernehinde) var afhængig af blødningstiden. Alder var den anden dominerende risikofaktor.

Fang et al ((2004) foretog et tilsvarende case-kontrol studie. De fandt, at patienter i antikoagulationsbehandling, som fik intrakraniell blødning, var ældre og havde højere median International Normalized Ratio (INR, udtryk for blødningstid) end patienter, som ikke fik blødning. Risikoen steg med stigende INR.

Rosand et al (2004) undersøgte dødeligheden hos 435 patienter indlagt med intracerebral blødning, hvoraf 102 var i antikoagulationsbehandling. Dødeligheden var 25,8 % hos patienter, som ikke var i antikoagulationsbehandling og 52 % hos patienter i denne behandling. To tredjedele af patienterne i antikoagulationsbehandling havde en blødningstid inden for det anbefalede og tilstræbte niveau.

Risiko for intrakraniell blødning og død efter traumer

Williams et al (2008) undersøgte betydningen af blødningstiden hos ældre patienter indlagt efter tilskadekomst (i bred forstand). Et hundrede og to af 1.251 patienter havde en INR højere end 1,5. Forfatterne fandt, at efter korrektion for alder og skadens alvorlighed var dødeligheden for de 102 patienter 2,5 gange højere end for de øvrige patienter.

Karni et al (2001) undersøgte dødeligheden hos patienter med og uden antikoagulationsbehandling forud for, at de pådrog sig hovedtraumer af sammenlignelig sværhedsgrad. I gruppen af patienter i antikoagulationsbehandling døde 50 %. I den anden gruppe døde 20 %. Den gennemsnitlige INR i den antikoagulationsbehandlede gruppe var 2,99.

Franko et al (2006) fulgte knap 1500 patienter indlagt efter hovedtraumer, heraf var 11 % i anti-koagulationsbehandling. Dødeligheden i denne gruppe var 23,9 % og hos de øvrige patienter 4,9 %. Både forekomst af intrakraniell blødning og dødelighed steg med stigende INR.

Mina et al (2002) fulgte 380 patienter indlagt efter hovedtraume, som før traumet var sat i behandling med medicin, som nedsatte blodets evne til at størkne. Syv og tredive patienter i en sådan behandling, som havde fået diagnosticeret intrakranielle skader, blev sammenlignet med et tilsvarende antal med samme intrakranielle skader, men som ikke fik tilsvarende medicin. I den første gruppe var dødeligheden 38 %, i kontrolgruppen 8 %. Fire af tolv patienter i antikoagulationsbehandling døde. Nitten patienter var i behandling med trombocytthæmmere (acetylsalicylsyre), heraf døde ni.

I modsætning til ovenstående undersøgelser fandt *Wojcik et al* (2001) ikke større dødelighed (godt 30 %) blandt 416 patienter i antikoagulationsbehandling udsat for et traume sammenlignet med en kontrolgruppe, som var matchet med hensyn til alle væsentlige parametre.

Et lavt antal trombocytter udgør en selvstændig risiko for progression af traumatisk betinget intrakraniell blødning og øger dødeligheden. *Schnüriger et al* (2010) fulgte 310 patienter og fandt, at et blodpladetal på under 100.000 øgede risikoen for død med en faktor ni.

Anbefalinger i den videnskabelige litteratur

Li et al (2001) undersøgte 144 patienter i antikoagulationsbehandling, som blev indlagt efter lettere hovedtraumer. Deres antikoagulationsbehandling var velreguleret med INR inden for det anbefalede niveau. De fik alle foretaget tidlig CT scanning. Syv procent fik derved påvist intrakranielle læsioner. Forfatterne foreslår CT scanning til alle denne type patienter.

Cohen et al (2006) fulgte 126 antikoagulerede patienter, som ved CT scanning havde fået påvist skade på hjernen efter hovedtraume. Den gruppe, som klinisk var dårligst bedømt ved Glasgow Coma Scale, havde et INR over terapeutisk niveau. Den gennemsnitlige INR var også forhøjet men på et lavere niveau i den gruppe patienter, som fik påvist mindre hjerneskader. Forfatterne foreslår måling af INR hos alle antikoagulerede patienter udsat for hovedtraumer. Forfatterne mener endvidere, at CT scanning skal udføres på bredere indikation hos antikoagulerede patienter udsat for hovedtraumer herunder på alle med forhøjet INR.

Blandt internationale anbefalinger vedrørende undersøgelse og behandling af patienter med hovedtraumer indtager *National Institute for Clinical Excellence, NICE* (2003) en fremtrædende rolle. NICE anbefaler ikke tidlig CT scanning til alle patienter i antikoagulationsbehandling, men til de der samtidig har en eller anden form for bevidsthedstab eller amnesi. NICE anfører endvidere, at patienter i behandling med trombocytthæmmer kan have øget risiko for intrakraniell blødning efter hovedtraume, men der er ikke tilstrækkelig dokumentation for, i hvilket omfang risikoen er øget.

NICE' anbefalinger anfægtes af *Fabbri et al* (2004), som foretog en tidlig CT scanning på 66 patienter i antikoagulationsbehandling, som havde været udsat for lettere hovedtraumer, men var uden bevidsthedstab eller amnesi. De fandt intrakraniell blødning hos en fjerdedel. De henviser til *Servedal et al*, som på vegne af Neurotraumatology Committee og the World Federation of Neurosurgical Societies, som i 2001 udarbejdede anbefalinger og placerede patienter i antikoagulationsbehandling i højrisikogruppen uanset kliniske symptomer, og som derfor bør tilbydes tidlig CT scanning.

Den samme anbefaling er der i de skandinaviske retningslinier for behandling af hovedtraumer udarbejdet af *Ingebrigtsen et al* (2000) på vegne af The Scandinavian Neurotrauma Committee, både offentliggjort i et internationalt og et dansk tidsskrift *Romner et al* (2000). Alle patienter i risikogruppe, som kommer på sygehus efter hovedtraume, skal have foretaget en tidlig CT scanning og indlægges til observation, selv om de ikke har ledsagesymptomer. Til risikogruppen hører patienter i antikoagulationsbehandling.

Konklusion

I Danmark er mindst 100.000 personer i antikoagulationsbehandling og mindst tre gange så mange i behandling med trombocythæmmere. Hovedparten af disse tilhører den ældre del af befolkningen. Blandt så stor en befolkningsgruppe vil sundhedsvæsenet møde en del, der har været udsat for traumer – herunder hovedtraumer – især taget i betragtning, at ældre mennesker hyppigere er udsat for faldtraumer.

Undersøgelser viser, at patienter i antikoagulationsbehandling langt hyppigere er udsat for alvorlige følgevirkninger af hovedtraumer både i form af intrakranielle skader og død. Risikoen er større for ældre patienter, og det skal sammenholdes med, at det netop er den ældre del af befolkningen som hyppigst er i antikoagulationsbehandling. Det samme gælder formentlig patienter i behandling med trombocytfunctions-hæmmere, selv om dette ikke er nær så velbelyst.

Der er påvist en lineær sammenhæng mellem INR og intrakranielle skader efter hovedtraumer. Det terapeutiske interval ved behandling med vitamin K-antagonist er snævert, og patienter med høje INR værdier har en langt større risiko for blødning efter hovedtraumer.

Nogle undersøgelser har vist, at man ved tidlig CT scanning af patienter i antikoagulationsbehandling udsat for lettere hovedtraumer uden bevidsthedstab eller amnesi finder intrakranielle læsioner hos op mod 10 %.

Sundhedsstyrelsens anbefalinger

På baggrund af den videnskabelige litteratur samt høring af sagkyndig rådgiver i neuro-medicin, Dansk Neurokirurgisk Selskab, Danske Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Ortopædisk Traumeselskab anbefales det

- at der foretages en tidlig CT scanning af alle patienter i antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister, som ankommer til et sygehus efter at have været udsat for et hovedtraume. Det bør overvejes, om symptomfri patienter først skal scannes – eller have gentaget scanningen - efter 12 til 24 timer, idet en min-

dre subakut blødning under den hårde hjernehinde vanskeligt vil kunne påvises ved en meget tidlig scanning

- at patienter med påvist blødning indlægges til observation/behandling, hvorimod patienter uden blødning kan hjemsendes, med mindre de har et meget højt INR kan hjemsendes
- at følge patientens bevidsthedsniveau samt eventuelle udvikling af neurologiske symptomer
- at gentage CT scanning ved ændring af bevidsthedsniveau eller udvikling af andre neurologiske symptomer
- at undersøge patientens hæmostase og blødningsrisiko med f.eks. INR, trombocytaltal og APTT, samt tage stilling til om antikoagulationsbehandling fortsat er indiceret
- at standse behandlingen med vitamin K-antagonister hos patienter med verificeret intrakraniell blødning samt akut revertere behandlingen ved indgift af K-vitamin
- at fremme revertingen af antikoagulationsbehandlingen ved akut indgift af protrombin kompleks koncentrat (Octaplex) eller indgift af frisk frosset plasma, da seponering af vitamin K-antagonist og indgift af K-vitamin først begynder at virke efter 6-12 timer
- at udvise skærpet opmærksomhed vedrørende patienter i andre former for antitrombotisk behandling (trombocythæmmere, trombinhæmmere).

Litteratur

- Cohen DB, Rinker C & Wilberger JE. Traumatic Brain injury in anticoagulated patients. *J Trauma* 2006;60:553-7.
- Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Dansk Cardiologisk Selskab. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulær sygdom. København 2007.
- Fabbri A, Vendelli A, Servedai F et al. Coagulopathy and NICE recommendations for patients with mild head injury. *J neurol neurosurg psychiatri* 2004;75:1787-8.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52.
- Franko J, Kish KJ O'Connell BG et al. Advanced age and preinjury warfarin anticoagulation increase the risk of mortality after head trauma. *J Trauma* 2006;61:107-10.
- Hylek EM & Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
- Ingebrigtsen T, Romner B & Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. The Scandinavian Neurotrauma Committee. *J Trauma* 2000;48:760-6.
- Karni A, Holtzman R, Bass T et al. Traumatic head injury in anticoagulated elderly patients: A lethal combination. *American J Surg* 2001;67:1098-1100.
- Li J, Brown J & Levine M. Mild head injury, anticoagulants, and risk of intracranial injury: *Lancet* 2001;357:771-2.
- Mina AA, Knipfer JF, Park DY et al. Intracranial complications of preinjury anticoagulation in trauma patients with head injury. *J Trauma* 2002;53:668-72.
- National Institute for Clinical Excellence. Head injury in infants, children and adults: Triage, assessment, investigation and early management. England 2003.
- Romner B, Ingebrigtsen T & Kock-Jensen C. Skandinaviska riktlinjer för omhändertagande av skallskador. *Ugeskr Læger* 2000;162:3839-45.
- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:880-4.
- Schnüringer B, Inaba K, Abdelsayed GA et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J. Trauma* 2010;68:881-5.
- Servedal F, Teasdale G, Merry G. Defining acute mild head injury in adults: A proposal based on prognostic factors, diagnosis and management. *J Neurotrauma* 2001;18:657-63.
- Williams TM, Sadjadi J, Harken AH et al. The necessity to assess anticoagulation status in elderly injured patients. *J Trauma* 2008;65:772-7.
- Wojcik R, Cipolle MD, Seislove E et al. Preinjury warfarin does not impact outcome in trauma patients. *J Trauma* 2001;51:1147-52.

Sundhedsstyrelsen 8. september 2010