

---

# Trombolysbehandling av ischemi i nedre extremitet

JUHA HANNIKAINEN, WOLF-DIETER ROTH, PEKKA KETO, MIKAEL RAILO, MAURI LEPÄNTALO

---

*Intraarteriell trombolysbehandling har en betydande och etablerad roll inom behandlingen av kritisk extremitetsischemi när tillståndet inte är direkt hotande för fotens vitalitet. Trombolysen är sällan ensam helt terapeutisk, men den öppnar det tromboiserade kärlet och man vinner tid för vidare behandling av graften eller blodkärlet som kartläggs med hjälp av kontrollangiografi.*

*Resultaten av och komplikationerna vid de trombolysen som gjorts inom HUCS radiologiska och kärnkirurgiska enheter mellan åren 1999 och 2001 har analyserats. Under denna tid fick 117 patienter 137 trombolysbehandlingar, av vilka 63 var trombolysen i graft och 74 trombolysen i blodkärl. Patienternas medelålder var 69 år.*

*Enligt kontrollangiografin var trombolysbehandlingens resultat bra (kärlets utflöde återställdes, total trombolys av färsk trombos) i 81 fall, partiellt resultat (utflödet återställdes men residualtrombos återstod) i 24 fall. Trombolysen misslyckades i 19 fall. I 13 fall kunde inte kontrollangiografin utföras pga. en komplicerande blödning eller försämring av det kliniska tillståndet.*

*Ett endovaskulärt ingrepp (ballongangioplastik, PTA) utfördes på 35 patienter inom en månad efter trombolysen, och 35 patienter genomgick kirurgisk revaskularisering också de inom en månad efter trombolysen. Underbens- eller lårbensamputation krävdes för nio patienter inom en månad efter trombolysen. Sju patienter (5,1 %) drabbades av hjärnblödning under trombolysen. Statistiskt betydande faktorer associerade med hjärnblödningen var förhöjt systoliskt blodtryck och ålder. Medelåldern bland dem som fick hjärnblödning var 78 år mot 68 år bland dem som inte fick hjärnblödning. Övriga komplikationer var närmast blödningar i punktionsområdet, hos 22 patienter sammanlagt.*

*I fall där akut kirurgisk behandling inte är aktuell, är behandling av akut ischemi med trombolys en effektiv behandlingsmetod. Eftersom hjärnblödning är en ytterst allvarlig komplikation är det skäl att överväga nödvändigheten av trombolys om patienten är älderstigen eller har högt blodtryck.*

Lokal intraarteriell trombolysbehandling är en etablerad och effektiv behandling av akut ischemi som orsakats av trombos. Trombolysen kan genomföras enbart om benets vitalitet inte är direkt hotad. Enbart trombolysbehandling är sällan terapeutiskt. Den öppnar det tromboiserade artärsegmentet och motsvarande kollateraler, och på det sättet ger den tid för den slutgiltiga behandlingen, där kontrollangiografin fungerar som kartläggare. En

lyckad trombolysbehandling kräver ett gott samarbete mellan angioradiologer, kärnkirurger och specialister i koagulationsrubbningsar.(1). Det finns ett begränsat antal prospektiva, randomiserade studier som jämför olika trombolyspreparat. Streptokinas som användes mycket tidigare har hamnat i skymundan pga. dess låga effektivitet och problem med användningssäkerheten (2, 3). Kategoriska rekommendationer om vilka preparat och vil-

ka doser som skall användas finns inte för tillfället. Den mest använda ämnesgruppen är plasminogenaktivatorerna, speciellt alteplas (rt-PA, recombinant tissue-type plasminogen activator) (4, 5). Alteplas är ett glykoprotein som binder och aktiverar sig med fibrin i blodomloppet. Aktiverat alteplas förändrar plasminogenet till plasmin som löser upp fibrintromben. Alteplas försvinner snabbt ur kroppen, dess halveringstid är fyra till fem minuter (6). Rt-PA har använts i intraarteriell trombolys med varierande dosering, allt från 0,25 mg/h till 10 mg/h i kontinuerlig infusion. Användningen av högre doser har inte förbättrat resultaten, däremot har speciellt blödningskomplikationerna ökat (7, 8).

De trombolys som har gjorts på HUCS radiologiska klinik på Mejlans sjukhus i samarbete med kärllirurgiska kliniken mellan åren 1999 och 2001 har kartlagts. Syftet var att utreda primärresultaten (30 dygns) av trombolysen samt att kartlägga blödningskomplikationerna och deras orsaker.

Den akuta ischemins utsträckning begränsades till 14 dygn. I de flesta fall var det frågan om akutiserad kronisk ischemi. Akut ischemi där fotens vitalitet är hotad hade skötts kirurgiskt. Trombolys gavs också vid elektiva angiografier åt patienter med kronisk kritisk ischemi som pågått över 14 dygn, men dessa patienter (13 st.) lämnades utanför analysen.

## PATIENTER OCH METODER

Mellan åren 1999 och 2001 fick 117 patienter vid HUCS angioradiologiska klinik 137 trombolys. Patientinformationen samlades från databasen utifrån trombolyskoden, och alla sjukjournaler genomgicks. För studien samlade man in uppgifter om bl.a. patienternas ålder, kön och det tromboiserade segmentets lokalisering i kärlstammen, samt huruvida det tromboiserade segmentet var ett blodkärl eller ett graft och vilket material graftet var. Hur länge den akuta ischemin hade pågått och orsaken (emboli eller trombos) utreddes också.

För att undersöka och kartlägga själva trombolysen noterades det vilket preparat som hade använts, doseringen (initialbolus och kontinuerlig infusion), den totala dosen och antitrombotiska medicineringen. Data om den s.k. pulse-spraymetodens användning i samband med trombolysen, och framgången med rekanalisering i början av trombolysen samlades också. Blodtrycket mättes både före och efter trombolysen och laboratorieparametrar-

na P-TT, INR, B-Hb och B-tromb analyserades också före och efter trombolysen. Det primära resultatet i kontrollangiografin och den fortsatta behandlingen i 30 dygn analyserades. Alla trombolysbaserade komplikationer registrerades. Distala ankelblodtrycket (ABI) mättes i bara 39 fall (28,5 %) för att en stor del av trombolyserna gjordes på jourtid. De viktigaste patient- och trombolysdata framgår av tabell I.

Man försökte föra in en guide wire och en trombolyskateter genom det tromboiserade segmentet. På detta sätt kunde man initialt infiltrera tromben med alteplas och på samma gång åskådliggöra den distala delen av kärlstammen. Katetriseringen lyckades i 118 fall av 137 (86 %). Efter att tromben hade infiltrerats med alteplas, lämnades katetern i den proximala delen av tromben. Enligt HUCS:s protokoll infiltreras 10 mg alteplas (Actily<sup>R</sup>) som initialbolus. Trombolysen pågår i ca ett dygn med en kontinuerlig infusion av 1 mg/h Actily<sup>R</sup>. Om residualtromb ännu förelåg i kontrollangiografin, fortsatte trombolysbehandlingen med 1 mg/h, dock inte över 48 timmar. Om kontrollangiografin visade att en artärstenos var orsaken till trombosen, behandlades den med det samma med ballongutvidgning (PTA). Genomsnittstiden för trombolyserna var 20 timmar, genomsnittsdosen för initialdoserna var 17 mg och den totala genomsnittliga mängden av Actily<sup>R</sup> var 37 mg (13–87 mg). I vår serie under år 1999 gjordes det upp till 30 trombolys med pulse-spraytekniken där initialdosen var större, i genomsnitt 23,5 mg (maximalt 50 mg).

## FÖRFATTARNA

*ML Juha Hannikainen är avdelningsläkare vid Kymenlaakson keskussairaala, radiologiska avdelningen*

*ML Wolf-Dieter Roth är specialistläkare vid HUCS, Radiologiska kliniken*

*Docent Pekka Keto är avdelningsöverläkare vid HUCS, Radiologiska kliniken*

*MD Mikael Railo är avdelningsöverläkare vid HUCS, Kärllirurgiska kliniken*

*Mauri Lepäntalo är professor i kärllirurgi vid HU och överläkare vid HUCS, Kärllirurgiska kliniken*

TABELL I. Patient- och trombolysparametrar.

	n	%
Kön		
Man	71	51.8 %
Kvinna	66	
Medellålder (år)	69 (36-93)	
Varaktigheten av akuta iskemin (dygn)	3.1	
Typ av tilltäppning: Embolus	12	8.8 %
Trombus	125	91.2 %
Läget av tilltäppningen (den mest proksimala delen)		
Graft	63	
Femoro-popliteal	41	
Femoro-tibial	13	
Nativkärl	74	
A. Iliaca communis+externa	12	
A. Femoralis comm+ superfic.	29	
A poplitea	30	
Vad artärer	4	
Graft:		
Ven	23	
Syntetisk (PTFE)	40	
Varaktigheten av trombolysen (medeltal) (h)	20.3	
Medeltal (mg) av trombolysbolus (Actilyse)	17 (5-60)	
Actilyse totaldos (mg)	37 (13-87)	
Pulse-spray +	30	21.9 %
Pulse-spray -	107	78.1 %
Rekanalisation före trombolysen	119	86.9 %
Misslyckad rekanalisation	18	13.1 %

När trombolysen påbörjades, fick patienterna heparin 5 000 IU intravenöst för att förhindra en trombos pga. katetriseringen. Hepariniseringen fortsattes med 1 000 IU/h. Optimala hepariniseringen justerades så att APTT-nivån låg mellan 65 och 85 sekunder. Behandling med lågmolekylärt heparin påbörjades efter trombolysen. Sedermera har man börjat ge lågmolekylärt heparin före trombolysen för att optimera den antitrombotiska effekten. Under trombolysen följdes patienterna upp på en kirurgisk övervakningsavdelning med tanke på en möjlig blödningskomplikation.

#### RESULTAT

Det primära resultatet evaluerades utifrån kontrollangiografien. Resultatet under 30 dygns uppföljningstid evaluerades på basis av utför-

da kirurgiska eller angioradiologiska ingrepp samt amputationsfrekvensen.

Enligt uppgifterna från kontrollangiografien var primärresultaten goda (det antegradiska flödet återställdes, graftet öppnades) i 81 trombolys av 137 (59,1 %). Delvis gott resultat (det antegradiska flödet återställdes, men residualtrombos förelåg) erhöles i 24 trombolys (17,5 %). Trombolysen misslyckades i 19 fall (13,9 %), därtill gjordes ingen kontrollangiografi i 13 fall pga. blödningskomplikationer under trombolysen eller en försämring av den kliniska situationen (9,7 %). Det blev ingen signifikant skillnad mellan blodkärls- och graftkärlsresultat i de primära angiografiska trombolysresultaten (Tabell II).

När man var tvungen att ge den trombolyserande dosen proximalt om det tromboserade kärlsegmentet för att trombolyskatetern inte gick att föra in i trombosen, var resulta-

TABELL II. Omedelbara trombolysresultat

	Blodkärlen	Grafterna
Gott trombolysresultat	42 / (57%)	39 / (62%)
Delvist trombolysresultat	12 / (16%)	12 / (19%)
Misslyckad trombolys	10 / (13%)	9 / (14%)

TABELL III. Inverkan av rekanalisationen på trombolysresultaten

	ingen rekanalisation n=18	lyckad rekanalisation n=119
Gott trombolysresultat	4 (22,2 %)	77 (64,7 %)
Delvist trombolysresultat	5 (27,7 %)	19 (16,0 %)
Misslyckad trombolys	7 (38,9 %)	12 (10,1 %)
Ingen kontrollangiografi	2 (11,1 %)	11 (9,2 %)

ten betydligt sämre. I dessa fall var trombolysresultatlös i 40 procent av fallen, och ett gott resultat uppnåddes i enbart 20 procent av fallen (Tabell III). Motsvarande observation har gjorts också tidigare. (9, 10) De primärresultat som uppnåddes med pulse-spraytekniken skilde sig inte märkbart från de trombolysresultat där man fick till stånd en rekanalisering före trombolysen (Tabell III).

Under den första månaden efter trombolysen genomgick 35 patienter ett angiologiskt ingrepp (PTA) och på 35 patienter gjordes ett kärlkirurgiskt ingrepp (Tabell IV). Den kliniska situationen ledde till amputation hos 12 patienter (8,8 %) av vilka 6 var underbensamputationer och 3 lårbensamputationer. De övriga var fotbladsamputationer (metatarsus). Fem patienter dog: två av dem fick hjärnblödning orsakad av trombolysen och en drabbades av embolisk hjärninfarkt. Hjärnblödningar uppstod hos sju patienter (5,1 %) av vilka en patient förmodligen fick en hemorragisk infarkt och inte en primär intracerebral blödning. I vår serie var det ingen skillnad i P-TT- och INR-nivåerna mellan dem som fick och de som inte fick hjärnblödning under trombolysen.

#### DISKUSSION OCH SAMMANFATTNING

Övervägande delen av våra patienter som genomgick trombolys hade trombos i endera en aterosklerotisk kärlstam eller i ett kärlgraft. Inom en månad efter trombolysen genomgick hälften av patienterna ett kirurgiskt eller ang-

ioradiologiskt ingrepp eller båda. Enbart 12 patienter (9 %) hade med säkerhet en embolisk sjukdom. Emboliernas andel som orsak till akut ischemi är större, och oftast leder det till kirurgisk embolektomi eftersom ischemin oftast är mycket allvarlig. Hos 46 procent var det frågan om trombos av kärlgraft. Det var ingen signifikant skillnad mellan blodkärls och graftkärlsresultat i de primära angiografiska trombolysresultaten. Trombolysbehandlingen är den etablerade primärbehandlingen för grafftromboser som pågått < 14 dagar (9, 10).

Genomsnittstiden för akut ischemi i vår serie var tre dygn, vilket förklarar det goda primärresultatet av trombolysen. Blodflödet återställdes i 75 procent av fallen. Resultatet kan räknas som ett gott resultat, också i jämförelse med andra studier (11,12), även om studierna inte är helt jämförbara pga. olika typer av protokoll för trombolysen samt varierande patientmaterial.

Med tanke på trombolys är det mycket viktigt att få det tromboserade segmentet rekanaliserat och på detta sätt komma åt att trombolysera *in situ* inne i tromben. I dessa fall återställdes blodflödet i 80 procent av fallen. Om trombolyskatetern är proximalt om trombosen, lönar det sig att kontrollera situationen efter 4–6 timmar, men om katetern inte fås in i tromben då heller, är det bäst att avbryta trombolysen. (8). Trombolysen ger mycket dåliga resultat i det fall att det tilltäppta segmentet inte kan rekanaliseras (13,14).

TABELL IV. Ingrepp inom 30 dygn efter trombolys

	Kärl- rekonstruktion	Kirurgisk trombektomi	Amputation	Dödsfall	PTA	Ej ingrepp
Alla n=137	38 (27,7 %)	15 (10,9 %)	12 (8,8 %)	5 (3,6 %)	35 (25,5 %)	46 (33,6 %)
Gott trombolys- resultat n=81	15 (18,5 %)	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)	30 (37,0 %)	37 (45,7 %)
Partiellt trombolysrelt n=24	7 (29,2 %)	4 (16,7 %)	4 (16,7 %)	1 (41,7 %)	3 (12,5 %)	6 (25,0 %)
Misslyckad trombolys n=19	10 (52,6 %)	4 (21,1 %)	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)	2 (10,5 %)	1 (5,3 %)
Ingen kontroll- angiografi n=13	6 (46,2 %)	6 (46,2 %)	2 (15,4 %)	2 (15,4 %)	0 (0 %)	2 (15,4 %)

Hjärnblödningar inträffade hos sju patienter (5,1 %), vilket är mer än i motsvarande andra studier (11,12). En delorsak är antagligen den höga medelåldern och den höga genomsnittsnivån på blodtrycket under trombolysen bland våra patienter. Det är skäl att i framtiden noggrannare undersöka en möjlig blödningstendens innan man beslutar sig för en trombolys. I övrigt fanns det ingen skillnad med hänsyn till andra blödningskomplikationer jämfört med andra studier.

ML JUHA HANNIKAINEN  
KYMENLAAKSON KESKUSSAIRAALA,  
RADIOLOGISKA AVDELNINGEN  
48210 KOTKA  
juha.hannikainen@kymshp.fi

ML WOLF-DIETER ROTH  
HUUS, RADIOLOGISKA KLINIKEN  
PB 340, 00029 HNS  
wolf-dieter.roth@hus.fi

DOCENT PEKKA KETO  
HUUS, RADIOLOGISKA KLINIKEN  
PB 340, 00029 HNS  
pekka.keto@hus.fi

MD MIKAEL RAILO  
HUUS, KÄRLKIRURGISKA KLINIKEN  
PB 340, 00029 HNS  
mikael.railo@hus.fi

PROF. MAURI LEPÄNTALO  
HUUS, KÄRLKIRURGISKA KLINIKEN  
PB 340, 00029 HNS  
mauri.lepantalo@hus.fi

## REFERENSER

1. Working party on thrombolysis in the management of limb ischemia. Thrombolysis in the management of limb arterial occlusion. Towards a consensus interim report. *J Int Med* 1996;240:343-355
2. Graor RA, Olin J, Bartholomew JR, et al. Efficacy and safety of intra-arterial local infusion of streptokinase, urokinase, or tissue plasminogen activator for peripheral arterial occlusion: a retrospective review. *J Vasc Med Biol* 1990; 2: 310-315
3. Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial rt-Pa, intravenous plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1991; 78: 988-995
4. Earnshaw JJ, Birch P. Peripheral thrombolysis: state of the art. *Cardiovascular Surg* 1995;3:357-367
5. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94:3026-3049
6. Actilyse/Boehringer Ingelheim: tuotetiedot, Pharmacia Fennica 2003
7. Earnshaw JJ, Westby JC, Gregson RHS et al. Local thrombolytic therapy of peripheral arterial ischemia with tissue plasminogen activator: a dose ranging study. *Br J Surgery* 1988;75:1196-2000
8. Working party on thrombolysis in the management of limb ischemia: Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion. A consensus document. *Am J Cardiol* 1998;81: 207-218
9. The STILE investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;19:1021-1070
10. Ouriel K, Shortell CK, Azodo MW et al. Acute peripheral arterial occlusion: predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy. *Radiology* 1994;93:561-566
11. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA for the TOPAS investigators. Thrombolysis or peripheral arterial surgery (TOPAS) phase I results. *J Vasc Surg* 1996;23:64-75
12. Comerota AJ, Weaver FA, Hoskins JD, Froehlich J et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg* 1996;172:105-112
13. Braithwaite BD, Tomlinson MA, Walker SR et al. Peripheral thrombolysis for acute-onset claudication. *Br J Surg* 1999; 86:800-804
14. Swishuk JL, Fox PF, Young K, Hussain S, Smouse B, Castaneda F, Brady TM. Transcatheter intra-arterial infusion of rt-Pa for acute lower limb ischemia: Results and complications. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:423-430
15. Dawson K, Armon A, Braithwaite B, Galland R et al. Stroke during intra-arterial thrombolysis: a survey of experience in UK. *Br J Surg* 1996;83:568-571