

Fontan-sirkulasjon disponerer for trombose

Sammendrag

Bakgrunn. Fontan-sirkulasjon, den palliative kirurgiske løsningen for medfødt univentrikulær hjertefeil, gir økt risiko for livstruende tromboemboliske komplikasjoner. Forebyggende behandling basert på prospektive studier finnes ikke. Ved klinikker der man behandler hjertesyke barn, er det ulike, til dels manglende og ofte tilfeldige rutiner for profylakse.

Materiale og metode. Vi presenterer to pasienthistorier som belyser alvorlige tromboemboliske komplikasjoner hos barn med Fontan-sirkulasjon. Basert på litteratursøk i Medline beskriver vi forekomst, patofysiologi og profylaktiske strategier ved tromboembolisme hos barn med denne spesielle kardiale situasjonen.

Resultat. Beskrevet prevalens av intrakardiale tromber hos barn med Fontan-sirkulasjon er 8–33 %, avhengig av anvendte undersøkelsesmetoder. Forekomst av cerebralt insult er rapportert til 2–8 %. Denne pasientgruppen har økt risiko for trombose på grunn av sirkulatoriske forhold, ubalanse i leverens produksjon av koagulasjonsfaktorer og rytmeforstyrrelser. Mortaliteten ved klinisk symptomgivende trombose er høy.

Fortolkning. Vi foreslår lavdosert acetylsalisylsyre (2–5 mg/kg/dag) til alle barn med Fontan-sirkulasjon. Antikoagulasjonsbehandling med warfarin anbefales derimot til barn med tidligere blodpropp og sentrale venekatetre, og bør vurderes hos kritisk syke.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Ellen Ruud
ellen.ruud@rikshospitalet.no
Henrik Holmstrøm
Erik Thaulow
Barneklubben
Rikshospitalet
0027 Oslo

Klinisk symptomgivende trombose sees hos 1–2 % av barn med kompleks hjertesykdom (1), mens rapportert dødelighet hos barn med trombose etter hjertekirurgi er 40–100 % (2). Mest utsatt er barn med kunstige mekaniske hjerteklaffer, forbindelse mellom systemkretsløp og pulmonalarterien og abnorme venøse blodstrømsmønstre som ved Fontan-sirkulasjon (3). Hos barn med Fontan-sirkulasjon har prospektive studier vist forekomst av tromber i høyre atrium hos opptil 33 % av de undersøkte (4). Det foreligger ingen vitenskapelig baserte internasjonale anbefalinger for forbygging av tromboemboliske komplikasjoner hos denne pasientgruppen (5, 6).

Det fødes årlig 20–30 barn med funksjonell univentrikulær hjertefeil i Norge, og barn med hypoplastisk venstre hjertesyndrom utgjør en stor andel av denne gruppen. Fontan-sirkulasjon, total kavopulmonal forbindelse, er den palliative hjertekirurgiske løsningen for disse barna (fig 1). Med utgangspunkt i to pasienter diskuterer vi forekomst, patofysiologi og forebyggende tiltak mot trombose hos barn med Fontan-sirkulasjon.

Pasient 1. Gutt av kurdisk opprinnelse ble født med kompleks hjertesykdom. Hjertefeilen bestod av trikuspidalatriesi, dobbelt utløp fra venstre ventrikkel, rudimentær høyre ventrikkel, atriaseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt og transposisjon av de store arterier. Pulmonalarterien ble kirurgisk innsnevret da pasienten var tre måneder gammel. Tre år senere ble han operert med total kavopulmonal forbindelse (Fontan-operasjon), der det ved hjelp av en perikardlapp ble anlagt en stor og vid anastomose mellom høyre atrium og pulmonalarterien. Det postoperative forløpet var komplisert med pleuraeffusjoner, og man oppfattet pasienten som preget av hjertesvikt. Allmenntilstanden bedret seg, men ved ekkokardiografi ble det tidlig bemerket et påfallende stort og dilatert høyre atrium. Han hadde i tillegg pulmonale problemer oppfattet som plastisk bronkitt der han hostet opp «slimpropper» med form som avstøpninger av bronkialtreet.

Fakta

- Fontan-sirkulasjon er en kirurgisk palliativ løsning for barn med funksjonelle univentrikulære hjertefeil
- Fontan-sirkulasjon disponerer for trombose på grunn av sirkulatoriske forhold, prokoagulant biokjemisk profil og rytmeforstyrrelser
- Opptil 33 % av barn med Fontan-sirkulasjon utvikler trombose
- Antitrombotisk profylakse hjelper, og vi foreslår acetylsalisylsyre 2–5 mg/kg/dag

Denne tilstandens patofysiologi antas å være postoperativ endobronkial lymfelekkasje (7).

12 år gammel, ni år etter Fontan-operasjonen, fikk han plutselig smerter i venstre side av brystet ledsaget av tung pust og hoste. Han ble raskt innlagt i sykehus, og det ble diagnostisert trombose/emboli i lungearterien. Pasienten ble overflyttet til Rikshospitalet for videre behandling, og umiddelbar hjertekateterisering viste trombemasser i atriet, pulmonalarterien og venstre pulmonalarteriegren. Det var full okklusjon av venstre pulmonalarteriegren, og kun karsengen i høyre lunge ble ladet med kontrast under prosedyren, som tegn på manglende sirkulasjon i hele venstre pulmonalgren. Etter gjennomført hjertekateterisering lot man kateteret bli liggende forankret i pulmonalarterien med spissen i trombemassene for kontinuerlig infusjon av lavdosert trombolytika.

Det første døgnet fikk pasienten alteplase 0,008 mg/kg/t uten forutgående bolusdose, men pga. minimal bedring, kontrollert ved angiografi dagen etter, ble dosen doblert til 0,016 mg/kg/t. Denne relativt lave dosen ble gitt i totalt seks døgn. Samtidig fikk pasienten hyppig transfusjoner med plasma, for å sikre tilstrekkelig mengder sirkulerende hemostasefaktorer, og endokardittprofylakse. Han ble daglig angiografert, og man så en gradvis oppløsning av trombemassene. Etter fem dager var det kun en liten trombe igjen ved angangen til venstre nedre pulmonalgren.

Pasienten hadde strengt sengeleie under behandlingen, og det ble ikke observert bivirkninger eller komplikasjoner. Han kom seg raskt etter den livstruende episoden og er senere blitt operert med reseksjon av atriet og ekstrakardial total kavopulmonal forbindelse, komplikasjonsfritt. Pasienten

har senere fått kontinuerlig antikoagulasjonsbehandling med warfarin, der ønsket INR (International Normalized Ratio) har ligget på 2–3. Han har som før den tromboemboliske episoden redusert funksjonsnivå, men går på skole og er aktiv i fritiden. Biokjemisk utredning av arvelig, og ervervet disposisjon for blodpropp har vært negativ.

Pasient 2. Jente født med hypoplastisk venstre hjertesyndrom som fikk de tre stadiene av Norwood-proseduren utført ukomplisert i utlandet. Kort tid etter etablering av Fontan-sirkulasjon (Norwood 3) utviklet hun protein-tapende enteropati med vedvarende redusert serum-albuminnivå. Forsøk med steroider og lavmolekylært heparin subkutant bedret ikke situasjonen, og pasienten hadde uforanderlige, betydelige generelle ødemer. Biokjemiske trombofilifaktorer var innen normalområdet for alderen. Den hemodynamiske situasjonen var tilfredsstillende, men to år gammel ble hun henvist til sykehuset der hun initialt ble operert for vurdering av behandlingsresistent protein-tapende enteropati.

Der ble hun først gastroenterologisk utredet. Ved koloskopi ble det påvist generelt ødem og flekkevise områder med inflammasjon, og tarmbiopsiene var histologisk forenlige med inflammatorisk tarmsykdom. Dette funnet initierte oppstart med høydose steroider parenteralt, og et sentralt venekateter ble lagt inn via sentral halsvene.

De første dager etter oppstart av steroidbehandling bedret pasientens tilstand seg, men ti dager senere ble hun tungpustet og irritabel. Situasjonen ble oppfattet som en infeksjon, men et døgn senere utviklet hun sirkulatorisk kollaps med betydelig metabolsk acidose. Hun ble resuscitert og koblet til ECMO-maskin (ekstrakorporal membranoksygenering). Hjertekateterisering viste trombose i v. cava superior og emboli i begge grener av pulmonalarterien. Hun fikk behandling med kontinuerlig kateterbasert urokinase, og tromben løste seg tilfredsstillende opp. Pasienten hadde derimot stor anoksisk hjerneskade og ble erklært klinisk død fire dager senere.

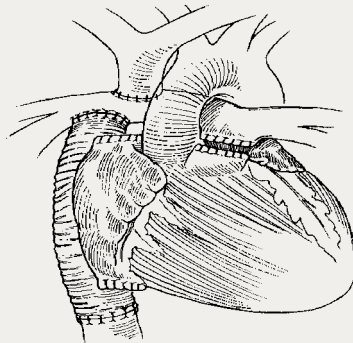
Diskusjon

Fontan-operasjon (fig 1), der venøst blod ledes utenom høyre hjertehalvdel hos barn med funksjonelt univentrikulære hjerter, gir økt overlevelse og bedret livskvalitet (8), men videreutvikling til bedre løsninger er fortsatt nødvendig (9). Stadig utvikles nye operative metoder (10), og det er økende interesse for understøttende behandling. Tromboembolisme er et viktig moment i denne sammenhengen. Hos barn med Fontan-fysiologi mangler vitenskapelig baserte anbefalinger for tromboseprofylakse til tross for erkjent økt trombosetendens (5).

Prevalens

Rapportert forekomst av blodpropp hos barn med Fontan-sirkulasjon varierer. En stor prospektiv studie med konvensjonell ekko-

Figur 1



Skisse av Fontan-operasjon (ekstrakardial type). Vi ser at både cava inferior (forlenget med goretexrør) og superior er sydd direkte på pulmonalarterien. Alternativt kan atriet (med cava inferior) sys direkte på pulmonalarterien (vanlig Fontan). Det opprinnelige pulmonalostiet lukkes ved begge typer modifikasjoner

kardiografi viste at 8,8 % utviklet intrakardial trombe i løpet av en tiårsperiode etter operasjonen (11). Denne studien viste at trombotiske episoder oppstod i hele tidsperioden og at de ikke var avhengig av type Fontan-modifisering. Transøsofageal ekkokardiografi er en mer sensitiv metodikk for diagnostikk av intrakardiale tromber (12), og en studie viste trombose hos 33 % av barn med Fontan-fysiologi (4). Det er også vist høy forekomst av cerebralt insult hos pasienter etter Fontan-operasjon, og to studier rapporterte prevalens av slag hos slike pasienter på henholdsvis 2,6 % og 8,8 % (13, 14).

Patofysiologi

Det er flere grunner til at Fontan-sirkulasjon disponerer for trombose. Først og fremst etableres det et kunstig venesystem med svært langsom blodstrømhastighet uten pulsativ gjennomstrømning. Operasjonen kan også gi arr, innsnevninger og utposninger som disponerer for trombedanning. Samtidig har barn med Fontan-sirkulasjon høy forekomst av rytmeproblemer (opp mot 50 %), noe som ytterligere øker faren for trombose (15–17). Barna utvikler i tillegg en vedvarende prokoagulant hematologisk status med høy konsentrasjon av faktor VIII/X og redusert nivå av antitrombin (18). Hypotesen er at manglende høyre ventrikkel-funksjon gir selektive forstyrrelser i leverens proteinsyntese i prokoagulant retning (19). Resultatet blir at barn med Fontan-sirkulasjon har økt risiko for utvikling av tromboser, men eventuelle tilleggsfaktorer kan øke sårbarheten ytterligere.

Sentralt venekateter er den hyppigste årsaken til tromboser i barnealder generelt (20), og barn med Fontan-sirkulasjon bør unngå venekatetere eller fjerne dette så raskt det lar seg gjøre (2). Arvelig eller ervervet disposisjon for tromboembolisme øker teoretisk

sannsynligheten for tromboseutvikling (21), men store studier som bekrefter denne teorien hos hjertesyke barn mangler (2).

Antitrombotisk profylakse

Warfarin gir god antikoagulasjon og beskytter mot tromboser, men behandlingen kan være klinisk vanskelig å styre hos barn. Blødningsrisikoen er reell, men større materialer viser at blødningskomplikasjoner hos barn forekommer sjelden og utgjør en risiko på 0,5 % per pasientår (22). INR-verdier kontrolleres oftest med veneprøver, og hyppige venepunksjoner kan være belastende for barna. Interaksjon med andre medikamenter og matvarer er vanlig (22). Det finnes muligheter for monitorering av kapillær INR i hjemmet (23), men dette er foreløpig lite brukt i Norge. Til tross for manglende konsensus og komplisert monitorering er warfarin internasjonalt anerkjent og hyppig brukt som antitrombotisk profylakse hos barn med Fontan-sirkulasjon (3, 4).

Et alternativ er acetylsalisylsyre i lav dose (2–5 mg/kg/dag). Acetylsalisylsyre har ikke en etablert plass som profylakse mot venøse tromber, men en stor multisenterstudie hos voksne har vist at lavdose acetylsalisylsyre reduserer risikoen for postoperative venøse tromber med en tredel (24). Tromboseprofylakse med acetylsalisylsyre var i denne studien noe mindre effektivt enn lavmolekylært heparin, men medikamentet var svært enkelt å administrere og hadde færre bivirkninger. Vi har tidligere beskrevet at Fontan-opererte har økt forekomst av cerebralt insult, og acetylsalisylsyre er det anbefalte medikament for profylakse og behandling ved denne typelidelse (25). En nylig publisert studie av 72 Fontan-opererte barn der acetylsalisylsyre ble vedvarende brukt som antitrombotisk profylakse, viste god beskyttelse mot tromboser (26). Ingen av de undersøkte pasientene utviklet tromboembolisme. Inkluderte pasienter i denne retrospektive studien var fulgt gjennomsnittlig i 40 måneder etter operasjonen og gjennomgikk hyppige ekkokardiografiundersøkelser. I en annen fersk retrospektiv studie viste Seipelt og medarbeidere signifikant reduksjon av tromber med antitrombotisk profylakse, men ingen signifikant forskjell i antitrombotisk effekt mellom warfarin og acetylsalisylsyre (27).

Vi mener at alle barn med Fontan-sirkulasjon bør få livslang antitrombotisk profylakse og foreslår acetylsalisylsyre dosert 2–5 mg/kg/dag peroralt. Acetylsalisylsyre har ikke så godt dokumentert antitrombotisk effekt som warfarin, men er enklere å administrere og har mer begrensede interaksjoner med andre medikamenter. Acetylsalisylsyre er ustabil som stikkpille og mikstur, slik at tabletter er å anbefale. Forsiktighet bør utvises ved trombocytopeni, blødningssituasjoner, astma og liknende tilstander.

Det er diskutabelt om acetylsalisylsyre gir tilstrekkelig antitrombotisk profylakse for alle grupper Fontan-pasienter, uavhengig av ekstra

risikofaktorer. Spørsmålet er om pasienter med rytmeforstyrrelser, trombofili, proteintapende enteropati og liknende tilstander bør antikoaguleres med warfarin eller lavmolekylært heparin? Med unntak av pasienter med sentrale venekatetre, finnes det ingen vitenskapelige studier som rettfærdiggjør økt profylaktisk antikoagulasjon til undergrupper av barn med Fontan-fysiologi. Derfor har vi valgt, til tross for teoretisk økt tromboserisiko for enkelte undergrupper, å tilby identisk primær antitrombotisk profylakse til de fleste barn med Fontan-fysiologi (acetylsalisylsyre 2–5 mg/kg). Warfarin anbefales kun til de barna som tidligere har hatt blodpropp eller har inneliggende sentrale venekatetre. Antikoagulasjonsbehandling kan også vurderes hos kritisk syke barn. Deres fremtidige prospektive studier dokumenterer at warfarin er mer effektivt uten økt risiko, vil vi umiddelbart bekjentgjøre resultatet og aktivt anbefale antikoagulasjon til alle barn som faller inn under indikasjonen.

Konklusjon

Fontan-sirkulasjon hos barn født med univentrikulære hjertefeil øker risikoen for intrakardiale tromber og cerebrale insult. Dette er en komplikasjon forbundet med høy mortalitet, og behovet er stort for profylaktiske tiltak. Vitenskapelig baserte strategier mangler, men vårt forslag er livslang primær profylakse med lavdosert acetylsalisylsyre, og i spesielle situasjoner bør antikoagulasjon vurderes. Samtidig oppfordrer vi til deltakelse i internasjonale multisenterstudier for en grundig kartlegging av risikogrupper og optimal profylakse.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

3. Reller MD. Congenital heart disease: current indications for antithrombotic therapy in pediatric patients. *Curr Cardiol Reports* 2001; 3: 90–5.
4. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 745–52.
5. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Thromboembolic complications after fontan procedures – the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1998; 115: 493–8.
6. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119 (suppl): 344–70.
11. Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1990–4.
14. Day RW, Boyer RS, Tait VF, Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 270–5.
15. Sugimoto S, Takagi N, Hachiro Y, Abe T. High frequency of arrhythmias after Fontan operation indicates earlier anticoagulant therapy. *Int J Cardiol* 2001; 78: 33–9.
19. Tomita H, Yamada O, Ohuchi H, Ono Y, Arakaki Y, Yagihara T et al. Coagulation profile, hepatic function, and hemodynamics following Fontan-type operations. *Card Young* 2001; 11: 62–6.
26. Jacobs ML, Pourmoghadam KK, Geary EM, Reyes AT, Madan N, McGrath LB et al. Fontan's operation: is aspirin enough? Is coumadin too much? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 64–8.
27. Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF, Hanrath P, von Bernuth G, Messmer BJ et al. Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 556–62.