

# Antikoagulantia behandling hos patienter med blödningssjukdomar

Eva Zetterberg

Koagulationsmottagningen Malmö

Min patient har  
En blödningssjukdom-  
Kan jag sätta in NOAK?

????????????????????



## Blödningsjukdomar

- Von Willebrands sjukdom: 1/100
- Ärftlig trombocytdysfunktion/ trombocytopeni 1/200
- Hemofili: 1/5000 män

### Avvikande labvärden

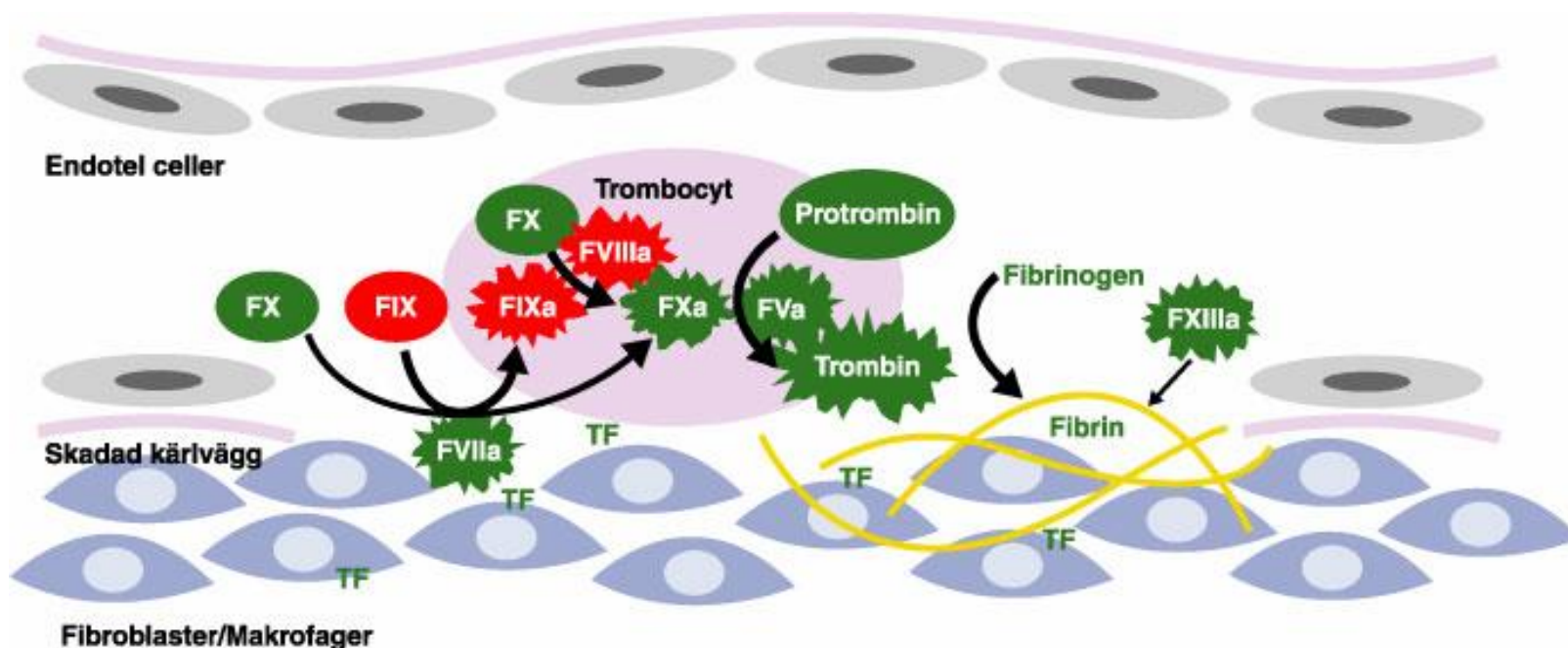
- Förlängd APTT
- Förhöjd INR
- Sänkt Fibrinogen
- Låga trombocyter

## Indikation för antikoagulantia

- Förmaksflimmer
- Venös tromboembolism
- Mekanisk hjärtklaff

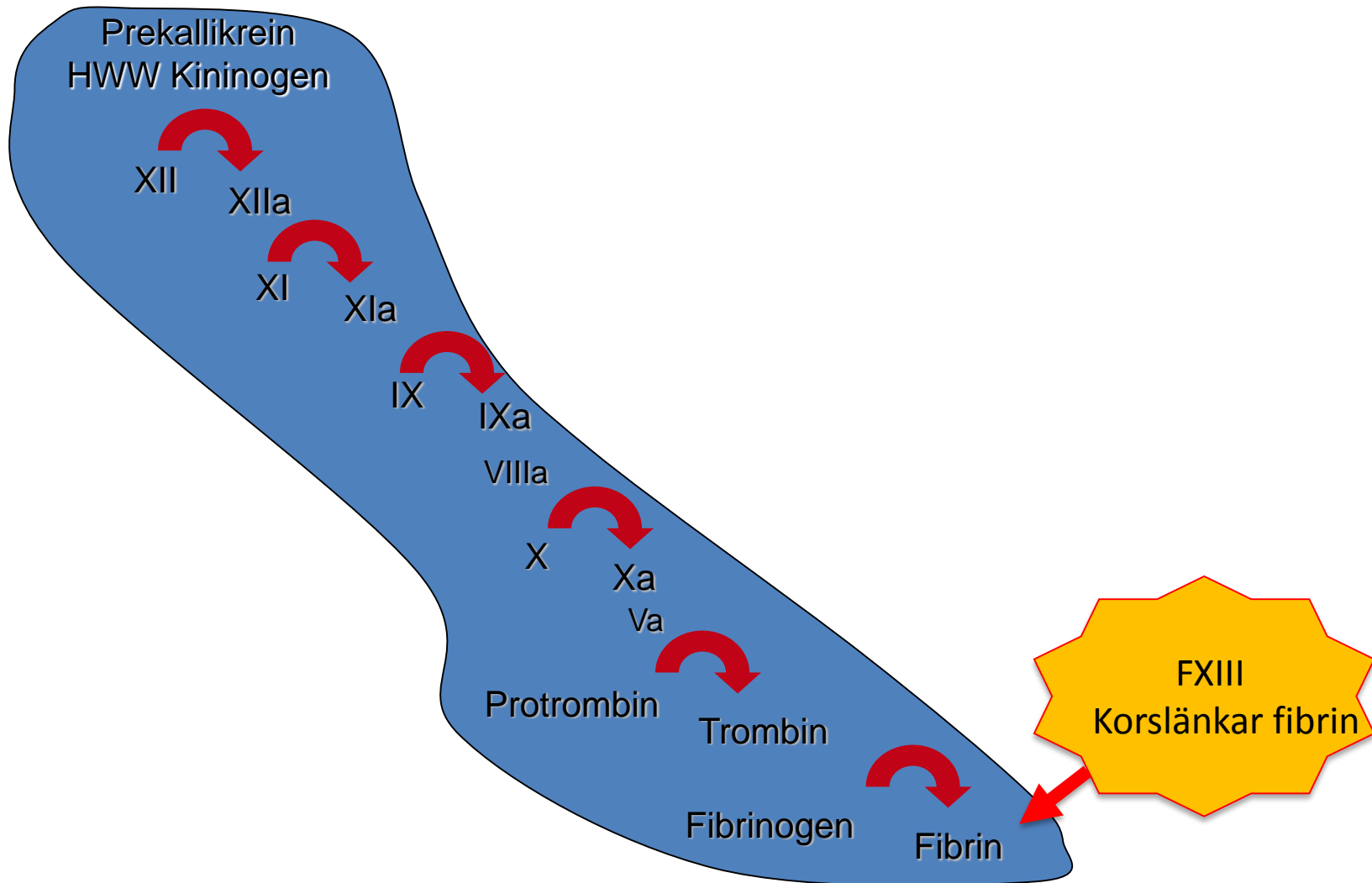
**Vanligt!**

# Blodkoagulationen: samspel mellan koagulationsfaktorer, VWF och trombocyter



# APTT

mäter alla koagulationsfaktorer utom **FVII** och **FXIII**



# Förlängd APTT

- Preanalytiska orsaker
- Medfödd koagulationsfaktorbrist eller Von Willebrands sjukdom
- Förvärvad koagulationsfaktorbrist
- Heparin/LMWH/warfarin/NOAK
- Lupus antikoagulans

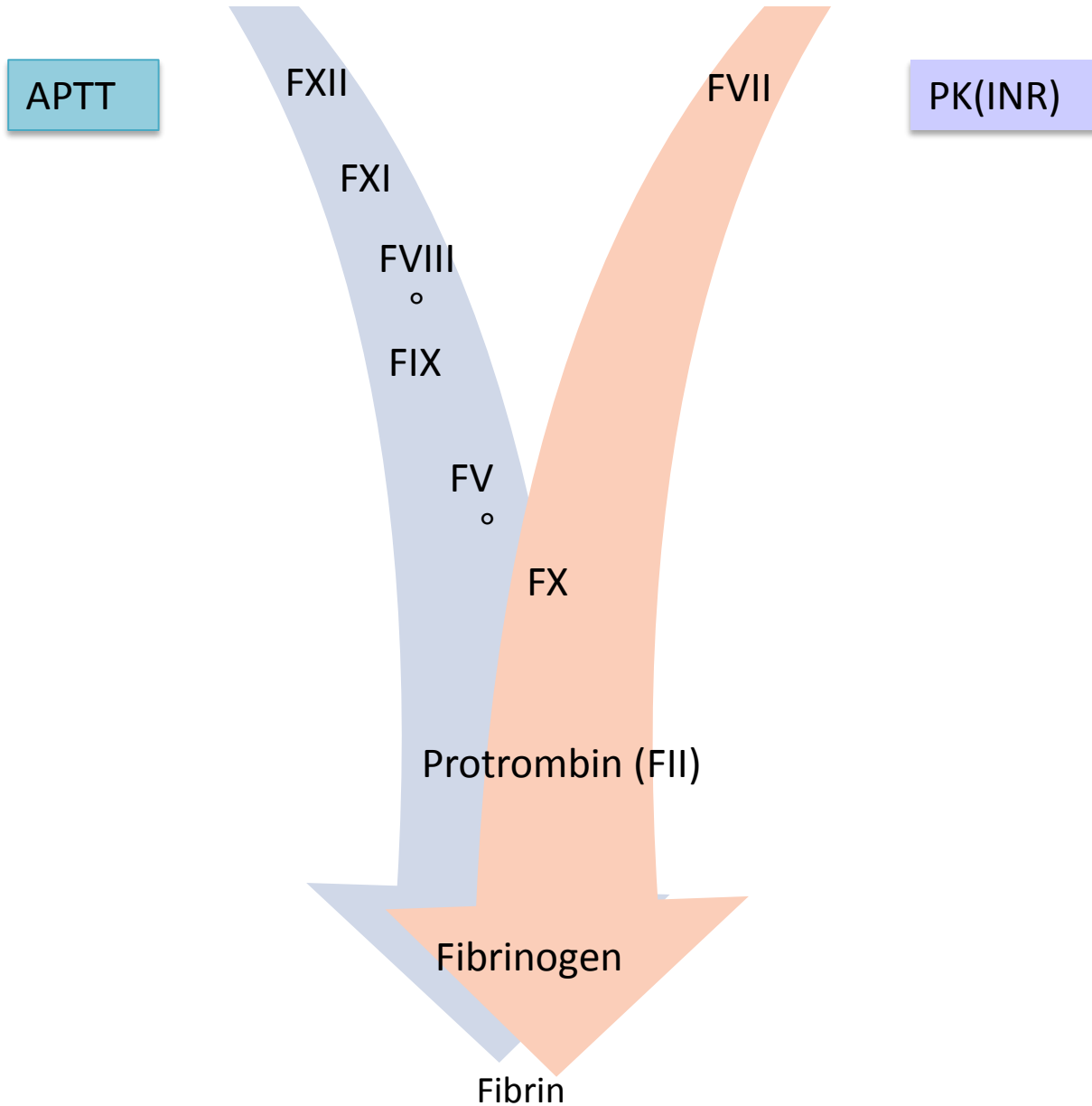
Blödningsrisk

Blödningsrisk

Blödningsrisk

Trombosrisk

# PK(INR) mäter FII, FVII och FX



# Orsaker till förlängd INR

- Warfarin, NOAK
- Leverinsufficiens
- Vitamin K brist
- Medfödd faktor brist (FII, FVII, FX)





# Trombocytopeni

- Hematologiska maligniteter
- Immunologiska sjukdomar (ITP, APL, HIT)
- Infektioner
- Metaboliska sjukdomar
- Cellgift
- Antibiotika
- TTP
- DIC

# NOAK vid förlängd INR

- 65-årig man INR 1.8
- Förmaksflimmer
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 2

NOAK?

**Orsak till förlängd INR?**

***Leversjukdom?***

-Nej

***K-vitamin brist?***

-Iv konaktion gav ingen normalisering

Tidigare uppmätt normalt INR?

-Nej

Analys av FII, FVII, FX:

**FVII:C 0.15 kIE/L Medfödd FVII brist**

NOAK?

# FVII brist

- FVII brist definieras som  $FVII:C < 0.35$  kIE/L
- Den vanligaste av de recessiva blödningsjukdomarna (1/500 000)
- **Lätt sänkta värden ( $< 0.50$  kIE/L) som kan påverka INR vanligt**
- Mycket dålig korrelation mellan blödnings tendens och faktorvärde
- De flesta patienter har en lätt ökad blödnings tendens, men 10% – 15% drabbas av potentiellt liv-eller lem hotande blödningar
- En tredjedel är asymptomatiska och blir diagnostiserade vid familjeutredning eller vid provtagning inför operation

# NOAK vid FVII brist

- Dålig korrelation mellan blödningsbenägenhet och FVII:C
  - Värdera klinisk blödningsbenägenhet (BAT score)
  - Empiriskt flera fall av FVII brist som fått hjärnblödning vid NOAK behandling
  - Waran inte bättre (sänker FVII vilket NOAK ej gör)
  - I detta fall: låg CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score
- Avvakta med antikoagulantia

# Antikoagulantia vid förlängd APTT

- 72- årig kvinna
- Hypotyreos, tidigare TIA, diabetes, hjärtsvikt
- Nyupptäckt förmaks flimmer
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score 6
- INR 1.0, APTT 64

## Orsak till förlängd APTT?

### ***Medfödd hemofili/koagulationsfaktorbrist?***

-Osannolikt, inga tidigare blödningssymptom

### ***Förvärvad koagulationsfaktor brist?***

Leversjukdom?-Nej

Autoimmun förvärvad faktorbrist?

-Nej, FVIII:C och FIX:C normala

### ***Lupus antikoagulans?***

Ja, lupus antikoagulans positiv och hög titer kardiolipin antikroppar

**Diagnos: förekomst av lupus antikoagulans**

# Lupus antikoagulans och antifosfolipidsyndrom (APS)

APS Kännetecknas av förekomst av antifosfolipid antikroppar och:

- Venös trombos
- Arteriell trombos
- Obstetriska komplikationer

**Vanligaste orsaken till förvärvad trombossjukdom och graviditetsmorbiditet!**

# Risk för trombos?

- Lupus antikoagulans och kardiolipin antikroppar finns hos 1-2% i **normalpopulationen** och hos 10% av patienter med venös trombos

## ***Lupus antikoagulans***

- Risk för förstagångsinsjuknade i venös trombos: ökad x11
- Risk för återinsjuknande: ökad x5

## ***Kardiolipin antikroppar***

- Risk för förstagångsinsjuknade i venös trombos x1.6-3.2
- Risk för återinsjuknande: ökad x2

## ***Anti $\beta$ 2 glykoprotein 1***

- Risk för förstagångsinsjuknande i venös trombos: x4

# NOAK vid APS

- I detta fall: oklar signifikans av fynd av lupus antikoagulans-ingen tidigare anamnes på arteriell eller venös trombos
- Inga kontraindikationer för NOAK



# Antikoagulantia vid trombocytopeni

- 76-årig man
- Hjärtsvikt, hypertoni, kronisk ITP
- Bilateral lungemboli omfattande ca 50% av kärlbädden
- Trc 65

## Val av antikoagulantia?

- Börja med LMWH, kan gå över på NOAK i stabilt skede
- Noggrann kontroll av trombocytantal, vid värden  $<50 \times 10^{12} /L$  , byt till LMWH

# Antikoagulantia vid von Willebrands sjukdom

- 73 årig kvinna
- VWF typ I, VWF aktivitet 0.33 kE/L
- Upprepade TIA, icke signifikanta plaque i carotis

Indikation för ASA?

Ja- varken personer med hemofili eller VWF är skyddade mot arterioskleros

# Antikoagulantia vid hemofili B

- 18 årig man
  - Mild Hemofili B, basal FIX 0.06 kIE/L
  - Söker i Kalmar för akut bröstsmärta
  - EKG: ST höjningar över hela framväggen
  - Akut hjärtkatetrering för angio och ev PCI
- Dubbel trombocythämning?

Nej! Utelut perikardit först

Om nödvändigt: Ge IX preparat (Benefix) innan ingrepp

# Ärftliga koagulationsrubbningar och blödningsrisk

- **Hemofili A och B: svår/moderat/mild**

Vid svår/moderat hemofili A och B är för det mesta antikoagulantia kontraindicerad

Vid mild hemofili A och B måste värdering av blödning- kontra trombos risk göras

- **Von Willebrands sjukdom:**

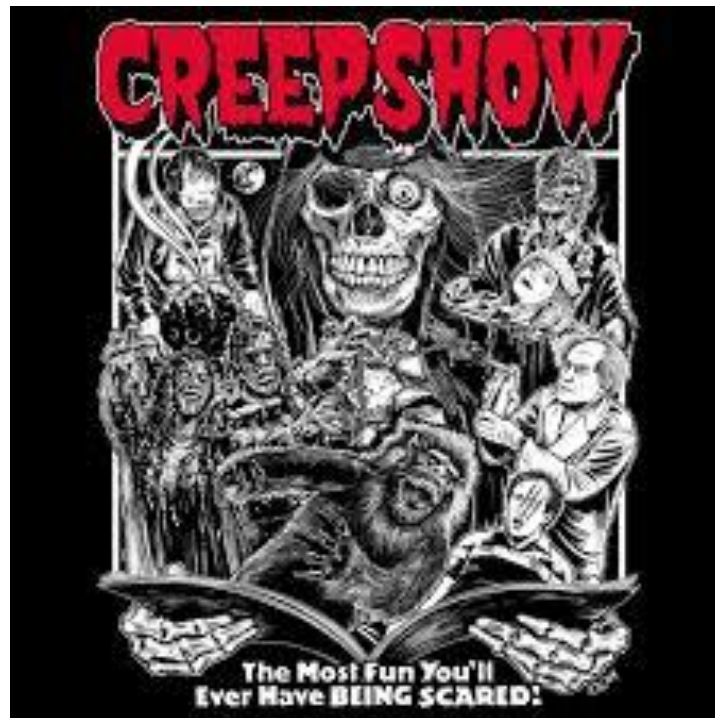
Typ 1, typ 2A, 2B, 2M, 2N, Typ 3

Blödningsrisk avgörs av VWF aktivitets nivå

- **Ärftliga trombocytrubbningar**

De flesta milda, men vid Bernard Souliers syndrom Glanzmanns trombasteni, Hermansky Pudlak och Chediak Higashi syndrom kan blödningsbenägenheten vara hög

# The coagulation



# 63 årig man

- Nyupptäckt förmaksfladder (dec 2107) och grav hjärtsvikt (EF<10%), waran behandlad
- Sökt pga tilltagande värk vä ben
- Hb fall 168-114
- Ultraljud visar intramuskulära hematom av olika åldrar m. Vastus lateralis sinister
- Åtgärd?
- Uppehåll med waran, innohep i profylaxdos (4500 IEx1 sc)

- Snabbt sjunkande Hb, transfunderas, får konakion, innohep sätts ut
- Begynnande kompartment syndrom? Nej
- Nytt ultraljud: som tidigare blödning i m. Vastus sin 17x10x5 samt nytillkommen blödning i i m. ileopsoas. Fortsatt transfusionskrävande
- 14 dagar efter inkomst nytillkommen blödning nedom vä armbåge och samtidigt noteras kvarstående förlängd APTT (81s), men normal INR (1.0)

Orsak till förlängd APTT?

# Orsak till förlängd APTT

***Medfödd hemofili/koagulationsfaktorbrist?***

-Osannolikt, inga tidigare blödningssymptom

***Förvärvad koagulationsfaktor brist?***

Legersjukdom?-Nej

**Lupus antikoagulans?**

Nej-lupus och kardiolipin antikroppar negativa

***Autoimmun förvärvad faktorbrist?***

-Ja! FVIII:C 0.08 kIE/L, Antikropp 2.0 BU

Insättes på prednisolon 1mg/kg

**Diagnos: Förvärvad hemofili A**



# Blödning vid förlängd APTT



# Förvärvad hemofili

- Incidens: 1-2/million och år (Collins 2007: Analyses of all 172 cases in UK over 2 yrs)
- Vanligast hos äldre, men förekommer också hos yngre kvinnor i samband med graviditet
- 65 % ingen underliggande orsak
- Resterande 35%: malignitet, eller autoimmun sjukdom
- I sällsynta fall utlöst av antibiotika, antipsykotika eller immunmodulerande preparat

# Typ av blödningar

## Vanligaste debut symptomen:

- Blödning i mjukdelar och svåra hudblödningar

## Andra vanliga symptom:

- Vaginal blödning post partum
- Hematuri
- GI blödning

## Mindre vanligt:

- Kompartmentsyndrom
- Postoperativ blödning
- Sublinguallt hematoma



# Behandling

## Akuta svåra blödningar

1. Högdos faktor VIII preparat
2. By-pass terapi med Feiba<sup>®</sup>
3. By-pass terapi med NovoSeven<sup>®</sup>

## Obizur?

## Mindre blödningar när FVIII (FIX) är mätbart

1. Desmopressin (Octostim)
2. Tranexamsyra (Cyklokapron)

# Immunosuppressiv behandling

**Första linjen: Kortikosteroider**

Dos: 1 mg prednisolon/kg p.o. x1 i sex veckor (eller till remission), därefter snabb nedtrappning.

**Och/eller: Cyclofosamid**

Dos: 1.5-2 mg/kg p.o. x1 i max 3-4 månader

Vid terapivikt: **Azathioprin, Cyclosporin eller Mabthera**

## Relaps

Ca 20% av patienterna får relaps efter sin första kompletta remission. De flesta av dessa uppnår en andra remission även om längre tids behandling kan behövas

# Antikoagulantia vid förvärvad hemofili och förmaksfladder

- Sannolikt ökad blödningstendens vid FVIII<0.50 kIE/L

Aktuella riskfaktorer

- Hjärtsvikt, EF 10%
- Immobilisering
- Högdos steroidbehandling (?)

-Studie av 50 pat diagnostiserade vid SUS de senaste 10 åren, inget fall av trombos av de som behandlats med hög dos prednisolon, trots hög ålder och riklig förekomst av riskfaktorer i populationen

-Undvik antikoagulantia tills remission är uppnådd

# 25-årig muskelbyggare med Chron's sjukdom

Vid framåtböjning tappat både känsel och kontroll över benen, kraftig buksmärtor och haft faecesavgång

CT visar aortatrombos från avgången till njurartärer till bifurkationsnivå

Opereras urakut: trombektomi med stent samt fasciotomi av båda benen pga kompartmentsyndrom

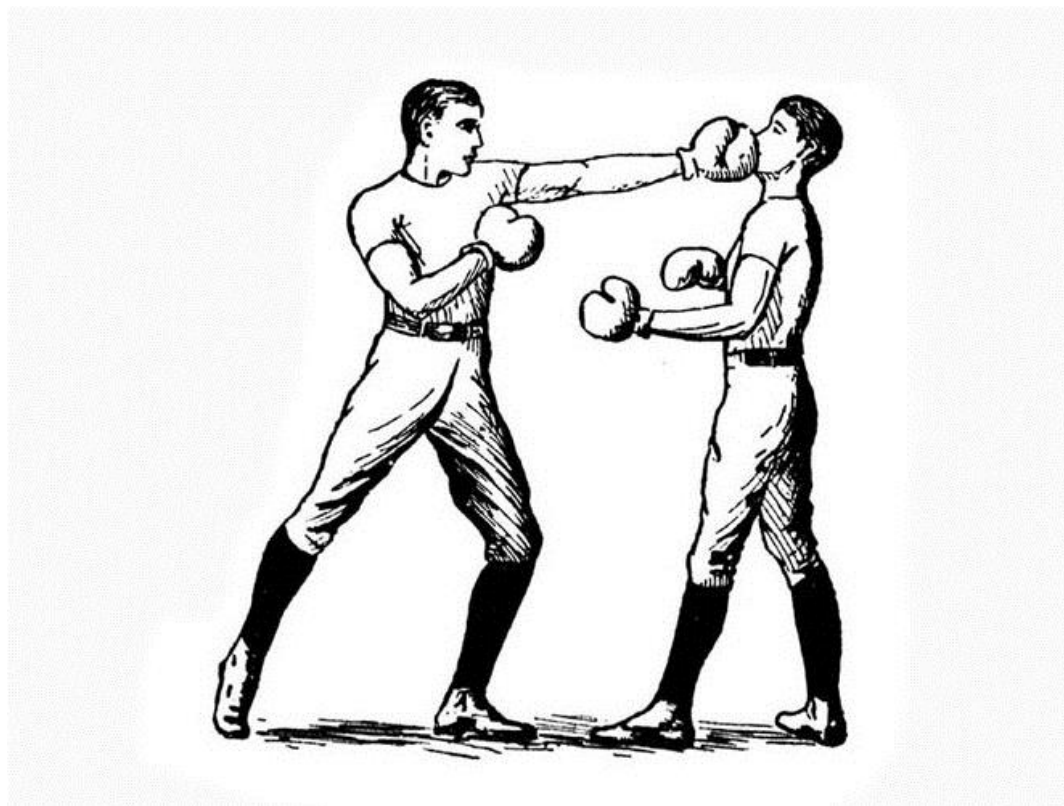
Utvecklar rhabdomyolys, tarmichemi och njursvikt

Insatt på LMH x2 (behandlingsdos) postoperativt

5 dagar senare noteras successivt sjunkande trombocyter ned till 46

Diagnos?

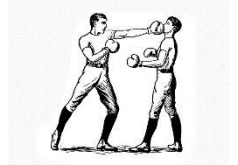
# HIT?





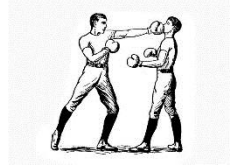
- Prover tas för HIT antikroppar och visar positivt svar i screening- och funktionell metod
- Pat har svår njursvikt och erhåller prismodialys-vad ska LMH ersättas med?
- Kontroll av anti FXa visar terapeutiskt värde: 0.56, vilket visar att han inte ackumulerat LMH trots njursvikten. Tolkas som att det är möjligt att behandla med Arixtra som sätts in i dosen 5mgx1
- Komplikationer pga Chron ulcerationer, melena och anemisering
- Arixtra sätts ut under perioder
- Patienten fortsätter med Arixtra med ca 6 månader, därefter bytt till Pradaxa
- Utskrivs efter ca 6 mån med kvarstående känsel och motorik bortfall nedom knä nivå

# HIT



- Livshotande immunologisk komplikation som uppstår vid behandling med heparin eller LMWH
- Fallande trombocytantal som börjar 5-14 dagar efter det att heparin/LMWH behandling påbörjats
- Allvarliga venösa och arteriella trombosor trots trombocytopeni
- Orsakas av antikroppar mot komplex bestående av ett trombocytprotein (PF4) och heparin

# HIT klinik



- **Trombocytopeni:** oftast måttlig ( $50-70 \times 10^9$  )

Trc < 20 oftast ng annat

- **Trombos:** Inträffar oftast samtidigt med att man upptäcker trombosen. Av de som får diagnosen utan trombos får 17-53% trombos i senare skede: Hög klinisk vaksamhet!

Venösa trombosor vanligare än arteriella.

Trombosor på ovanliga ställen (binjurebark, nedre extremitetsgangrän och hudnekros)

- **Tidsrelation trombocytopeni och heparinbehandling:** HIT uppstår typiskt 5-14 dagar efter instättande av LMWH på personer som aldrig tidigare behandlats med heparin

För de som behandlats med heparin de senaste 3 månaderna kan trombocytopenin komma prompt (inom 10 timmar)

- **Utelsut andra orsaker till trombocytopeni**

# Behandling (godkända)

## **Novastan<sup>®</sup> (Argatroban)**

- Trombinhämmare, ges som iv infusion, monitoreras med APTT

## **Orgaran<sup>®</sup> (Danaparoidnatrium)**

- Lågmolekylär heparinoid från gris, ges som iv infusion, behöver inte monitoreras, men vid njursvikt används anti Fxa

# Behandling (icke godkända, men de vi använder)

- **Arixra<sup>®</sup> (fondaparinux)**
- Ultrakort heparinoid, ges som sc injection, behöver inte monitoreras men anti FXa kan användas vid nedsatt njurfunktion
- Kontraindikation: GFR<20 ml/h
- Endast godkänt för profylax av venös trombos och korsreaktion vid HIT beskriven men mycket ovanlig
- Behandling av venös trombos: 5-7.5 mg iv
- **Trombosprofylax: 2.5 mg sc**

# NOAK vid HIT?

Borde teoretiskt vara den bästa behandlingen

- Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>): 7 fallrapporter, alla framgångsrikt behandlade
- Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>): 1 fallrapport, framgångsrik
- Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>): 10 pat behandlade med Xarelto, följda prospektivt, 1 fick retrombos, 1 normaliserade inte trombocyttalet (*Linkins LA et al 2016*)
- Blandad prospektiv studie: 6 Dabigatran, 11 Rivaroxaban och 5 Apixaban: Ingen retrombos och inga blödningskomplikationer, men 6 patienter var döda 19 mån efter insjuknande vilket är i nivå med den tidigare beskrivna mortaliteten vid HIT (*Sharifi et al 2015*)

# Tillstånd med trombostendens trots trombocytopeni

- DIC: Dissiminerad intravasal koagulation
- HIT: Heparin inducerad trombocytopeni
- TTP: Trombotisk trombocytopen purpura
- HUS: Hemolytiskt Uremiskt Syndrom
- aHUS atypiskt Hemolytiskt Uremiskt Syndrom
- HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low platelets,
- PNH: paroxysmal trombocytopen purpura

# Sammanfattning

- Patienter med ärftliga koagulationsrubbningar (hemofili, VWF, trombocytrubbningar) handläggs utifrån svårighetsgrad-kontakta koagulationsjour
- Vid avvikande lab prover:  
INR, APTT, trombocyter, fibrinogen
  - Ta reda på orsaken-  
avgör helt handläggningen





# Frågor?

