Blödningar

Anders Själander

1

Kvinna 78 år

- Tidigare frisk förutom tablettbehandlad hypertoni.
- Inkommer med ST-höjningsinfarkt. Genomgår akut PCI där en LAD-stenos hittas som stentas med DES
- Komplikationsfritt i efterförloppet, hem efter en knapp vecka på sjukhuset.

2

Kvinna 78 år

- Ramlar tre veckor senare utför en trapp, och ådrar sig en fraktur.

3

There is a fracture…

4

Kvinna 78 år

- Pågående antitrombotisk behandling:
  - Trombyl 75mg x 1
  - Brilique 90mg x 2 i ett års tid.

Hur göra med operationen???

5

Att kryssa mellan Scylla och Charybdis är inte alltid lätt!

6

Riskvärdering

- Svår avvägning som ofta kräver diskussion mellan kardiolog och kirurg/ortoped
- Hur viktigt är det att kirurgin genomförs?
- Indikation för antitrombotisk behandling?
- Risk utan behandling?

7

ASA

- Primär prevention – svag dokumentation, snarast överförskrivning
- Sekundär prevention – effektiv behandling. Viktig behandling efter stroke/TIA eller angina pectoris/hjärtinfarkt.

8

ASA vid operation – går bra vid kärlkirurgi

Does Low-Dose Acetylsalicylic Acid Prevent Stroke After Carotid Surgery?

A Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Trial

Bengt Lindblad, MD, PhD; Nils H. Persson, MD, PhD; Rabbe Takolander, MD, PhD; David Bergqvist, MD, PhD

Based on intraoperative bleeding, the opinion of the surgeon as to which group each patient belonged was registered. In the ASA group, he considered that ASA had been given to 46% and placebo to 54%.

***Stroke* 1993;24:1125-1128**

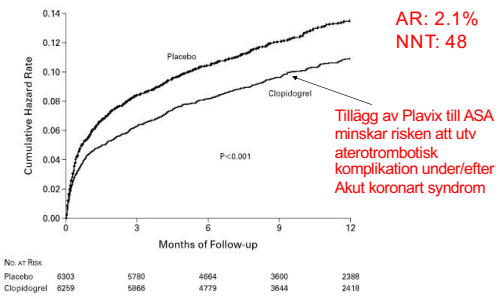
9

Clopidogrel

- Över 160.000 patienter i studier!
- Blockerar ADP-receptorn på trombocyten irreversibelt
- Effekt via aktiv metabolit
- Bolusdos 600mg ges för snabbare effekt

10

CURE studien, Prim endpoint



AR: 2.1%
NNT: 48

Tillägg av Plavix till ASA minskar risken att utv aterotrombotisk komplikation under/efter Akut koronart syndrom

N Eng J Med 2001; 345: 494-502

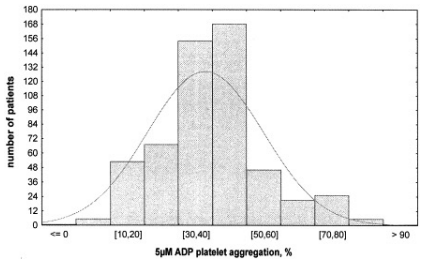
11

Clopidogrel

- Vid seponering återfås 10-15% av trombocytfunktionen per dag
- Ca 5 dagars seponering rekommenderas innan kirurgi
- Effekten kan testas med t.ex Multiplate (varierar mellan olika patienter vid samma dos)

12

Varierande effekt av Clopidogrel



Aggregationsrespons

Serebruany et al, JACC 2005;45:246-51

13

Clopidogrel som generika!

Generika Clopidogrel

Typ av salt	*Namn, företag*	*kommentar*
vätesulfat (hydrogen sulphate)	Plavix, Sanofi	Original preparatet
besilate	Clopidogrel Acino Pharma	
besilate	Clopidogrel ratiopharm	
besilate	Clopidgrel Sandoz	
hydrochloride	Clopidogrel Krka	
hydrochloride	Clopidogrel DURA	
hydrochloride	Clopidgrel MYLAN	
hydrochloride	Clopidogrel Qualimed	
hydrochoride	Clopidogrel TAD	
hydrochloride	Zopya	
hydrogen sulphate	Zyllt	
hydrogen sulphate	Zylagren	
besilate	Grepid	
besilate	Clopidogrel Hexal	

14

Clopdiogrel och kirurgi

- Flera mindre studier
- Clopidogrel kan kvarstå utan större komplikationsrisk vid höftfrakturkirurgi

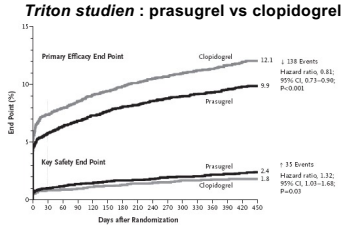
15

Nya trombocythämmare

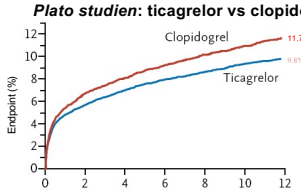
- Prasugrel – Efient®
- Ticagrelor - Brilique®

16

Triton studien **: prasugrel vs clopidogrel (n=13600)**



Plato studien**: ticagrelor vs clopidogrel (n=18600)**



17

Ticagrelor - Brilique®

- Reversibel blockad av ADP (P2Y12) -receptorn
- Doseras 90mg x 2 (bolus 180 mg)
- Mer potent än Clopidogrel
  - Snabbare effekt
  - Kraftigare trombocythämning

18

Prasugrel – Efient®

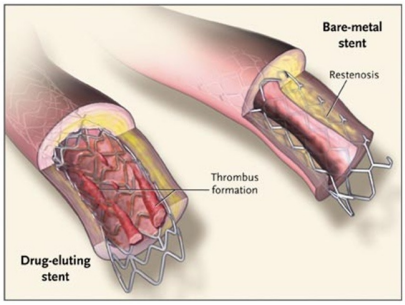
- Irreversibel blockad av ADP (P2Y12)-receptorn
- Doseras 10 mg x 1 (bolus 60 mg)
- Mer potent än Clopidogrel
  - Snabbare anslag
  - Kraftigare trombocythämning

19

PCI + stent

- Kraftig trombocythämning krävs
- Vid stentning åsamkas en kärlskada, samt trombocytaktiverande material introduceras (själva stentet).
- Drug Eluting Stent – innehåller cytostatika för att undvika ny stenos i kärlet. Ger längre tid med trombogent stent
- Stenttrombos en fruktad komplikation!

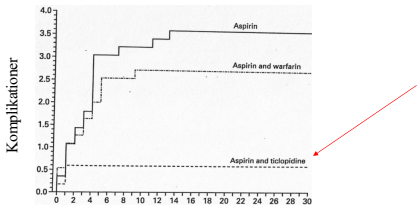
20



21

PCI + stent:

ASA + ADP-antagonist > ASA + waran > ASA



STARS study, N Engl J Med 1998;339:1665-71

22

Kirurgi vid manifest kranskärlssjukdom

- Trombocythämmande behandling är viktig
- Speciellt viktigt om patienten har en stent i ett koronarkärl.
  - Dubblerad risk för ny hjärtinfarkt om ASA på indikation kranskärlssjukdom sätts ut
  - 90 ggr ökad risk om ASA sätts ut efter DES!

23

Hur gör vi med vår patient

- Har en koronar stent, DES.
- Stark indikation för trombocythämning.

- ASA kvar, byta Brilique mot Clopidogrel?
- Kortvarig seponering, återinsättning efter upp till 5 dagar – ca 2% stenttromboser.
- Lokalisation på stent viktigt – stenttrombos i LAD inte bra…
- Operation inom/efter 48 h: 4 vs 11% mortalitet inom 30 dagar

24

Blödning är farligt!

- Blödningen i sig – t.ex intrakraniell blödning
- Antitrombotisk behandling måste avbrytas – får stroke eller hjärtinfarkt
- Patienter som blöder är en sjukare grupp, bara detta ger sämre överlevnad i studier.

25

Utsättning / reversering vid stor kirurgi / blödning

- ASA - 3d utsättning - Octostim, Tranexamsyra.
- Clopidogrel - 5d utsättning – Trombocyttransfusion
- Prasugrel – 7d utsättning – Trombocyttransfusion
- Ticagrelor – 5d utsättning - Trombocyttransfusion
- GP-blockare – Trombocyttransfusion

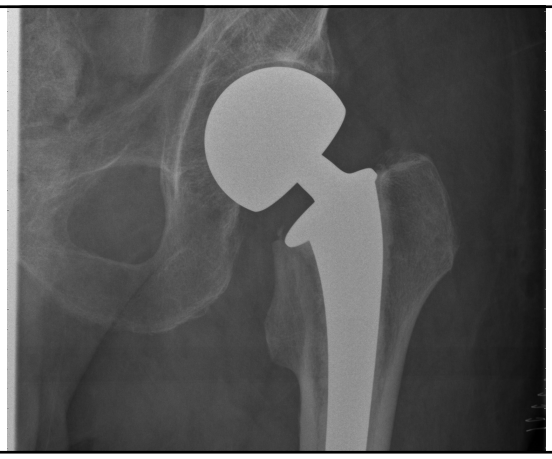
Trombocyttransfusion – 3-4 enheter om <3 dagars utsättning. Octostim 0,3 ug/kg, sämre effekt om aktivt läkemedel kvar i blodet.

26

Trombocythämning och kirurgi

- Om möjligt – fortsätt med ASA
- Kardiologbedömning, särskilt om pat. har koronar stent
- Om trombocythämmare seponerats – återinsätt snarast efter op. Risk för Rebound-effekt!
- Högriskpatient – operera där det finns tillgång till angio/PCI.
- Lågmolekylärt heparin är ej effektivt mot stenttrombos.

27



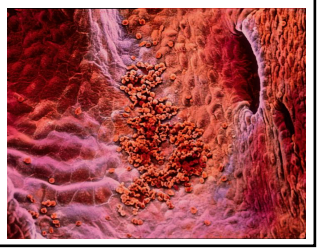
28

Men antikoagulantia då?

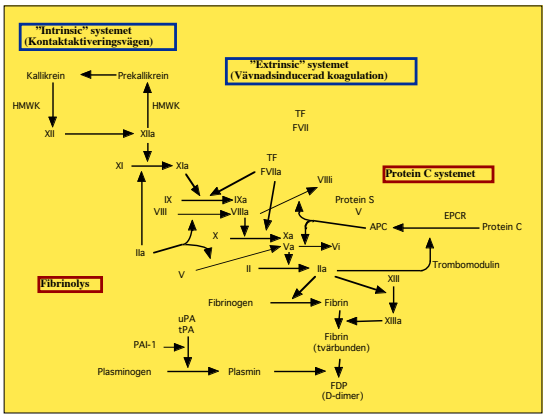
29

Hemostas

- Primär hemostas:
  - Kärlkontraktion - sekunder
  - Trombocytaktivering - 3-5 minuter
- Sekundär hemostas:
  - Plasmakoagulation

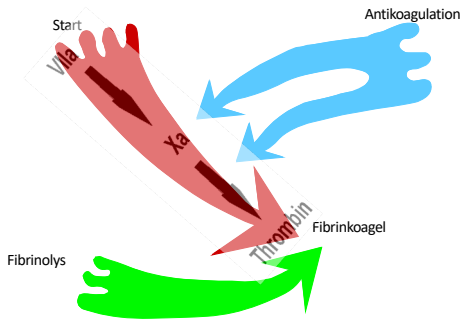


30



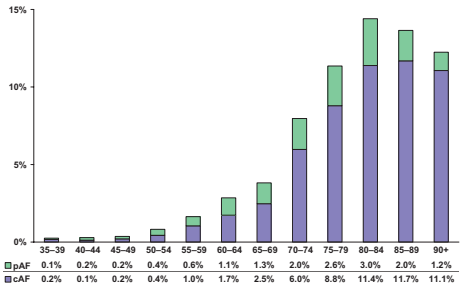
31

Koagulationskaskaden



32

Förmaksflimmer vanligt, främst hos äldre

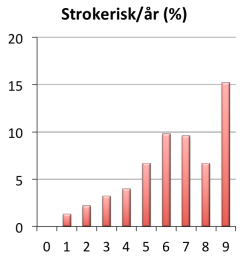


Andersson P. et al. JIM 2012

33

CHA2DS2-VASc

- Hjärtsvikt 1p
- Hypertoni 1p
- Ålder > 75 år 2p
- Diabetes 1p
- Stroke 2p
- Vaskulär sjd 1p
- Ålder 65-74 år 1p
- Kvinnligt kön 1p



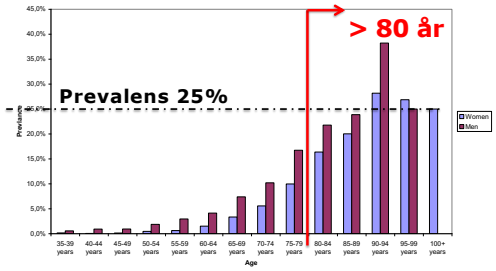
34

Vem skall inte ha antikoagulation vid förmaksflimmer?

- I övrigt frisk under 65 år

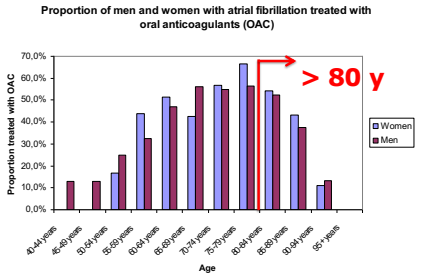
35

FF prevalens i Skellefteå



36

OAC i Skellefteå



37

38

NOAK i klinisk praxis

- Ges till allt fler patienter
- Många äldre, multipelt sjuka
- Hantera blödningar samt blödningsrisk vid akuta eller planerade ingrepp

39

Ej Pradaxa vid klaff (RE-ALIGN)

	Pradaxa (n=160)	Warfarin (n=89)
Död	1 (0.6%)	2 (2.2%)
Stroke	**8 (5.0%)**	**0**
Systemisk emboli	0	0
TIA	2 (1.3%)	2 (2.2%)
Klafftrombos	**4 (2.5%)**	**0**
Hjärtinfarkt	**3 (1.9%)**	**0**
Composite endpoint (death, stroke, SEE, TIA, VT, MI)	**16 (10%)**	**4 (4.5%)**
Större blödning	**6 (3.8%)**	**1 (1.1%)**
Större blödning i pericardiet	**5 (3.1%)**	**0**
Blödning UNS	**36 (22.5%)**	**12 (3.5%)**

40

Mekanisk klaff

- 79 år gammal man.
- Mekanisk aortaklaff sedan 10 år, behandlas med Waran
- I anamnesen hypertoni, tidigare hjärtinfarkt, emfysem.

41

Akut dyspne

- Inkommer med akut dyspne och bröstsmärta.
- Andningsfrekvens 22/min.
- Lungröntgen – pneumothorax vänster sida.

- Behöver thoracocentes!

- PK(INR) 3.0, väger 62 kg

42

Rekommenderade PK(INR) nivåer
enligt läkemedelsverket

- Tandextraktion 2,0-2,5
- Kataraktkirurgi 2,0-3,0
- Endoskopi med biopsi ≤1,5
- Endoskopi utan biopsi ≤3,0
- Lumbalpunktion <1,5
- Arthrocentes ≤1,8
- Thoracocentes ≤1,8
- Lever- eller njurbiopsi ≤1,5

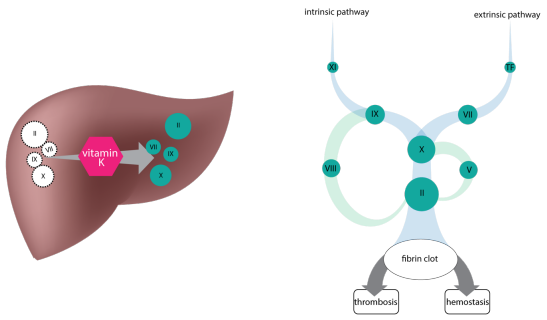
43

Hur reversera waranet?

1. Sätt ut Waran och vänta
2. Vitamin K
3. Protrombinkomplex koncentrat (PCC)
4. Aktiverat FVIIa (Novo Seven®)
5. Plasma

44

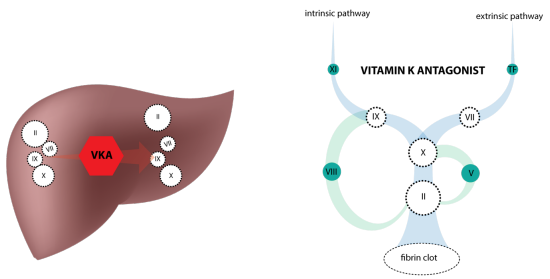
PCC VID REVERSERING AV WARFARIN



45

45

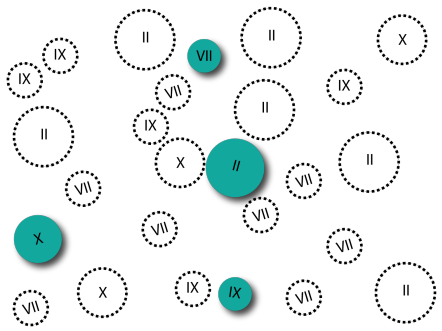
PCC VID REVERSERING AV WARFARIN



46

46

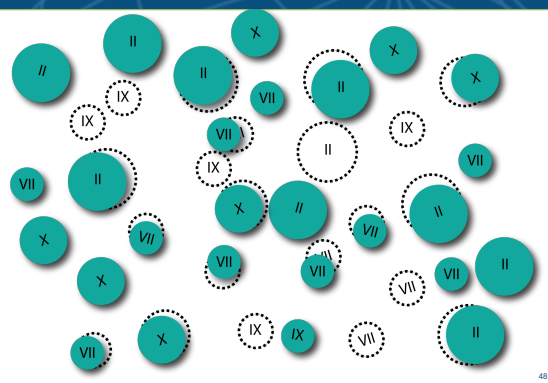
PCC VID REVERSERING AV WARFARIN



47

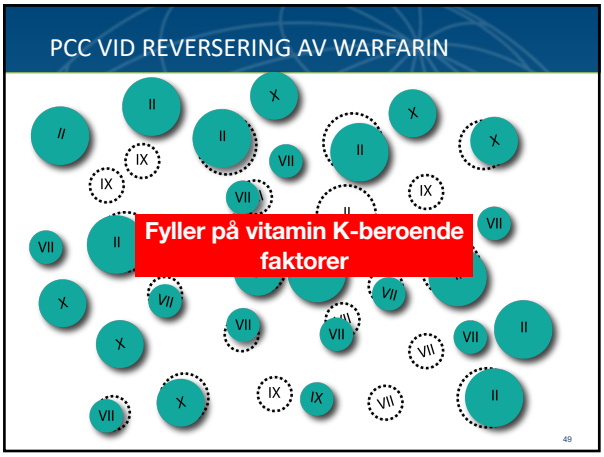
47

PCC vid reversering av warfarin



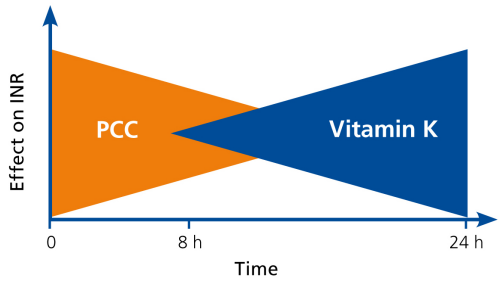
48

48



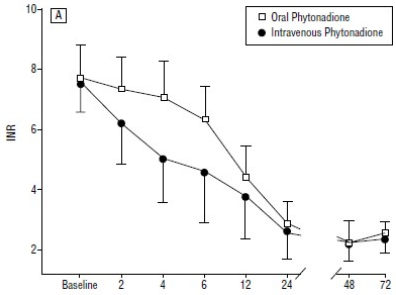
49

Effekt av PCC och vitamin K i kombination



50

Effekt av vitamin K



Lubetsky et al, Arch.Int.Med.163:251; 2003

51

Forts.

- 1500 IE PCC ges, mål PK(INR) 1.5
- Aktuellt PK(INR) före thoracocentesen: 1.4
- Pleuradrän insatt utan komplikationer.
- Vitamin K gavs ej.
- PK(INR) nästa dag 3.1

52

Doseringsschema för PCC

PK(INR) vid allvarliga blödningssymtom Mål: PK(INR) < 1,5			
Kg	PK(INR) < 2	PK(INR) 2-3	PK(INR) > 3
40 - 60	500 IE	1000 IE	1500 IE
60 - 90	1000 IE	1500 IE	2000 IE
> 90	1500 IE	2000 IE	2500 IE

53

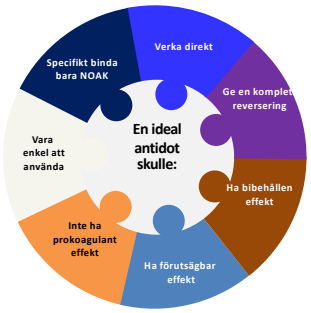
Nya orala antikoagulantia

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Edoxaban (Lixiana)	Warfarin (Waran)
Prodrug	ja	nej	nej	nej	nej
Faktor Xa-hämmare	nej	ja	Ja	ja	nej
Trombinhämmare	ja	nej	Nej	nej	nej
Biotillgänglighet (%)	6	>80	>50	45	100
Tid till peak (h)	2	3	3	1,5	120
T½ (h)	12-17	9	9-14	9-11	50
Interaktioner	Protonpump-inhibitorer P-glyco-protein	CYP3A4 P-glyco-protein	CYP3A4 P-glyco-protein	CYP3A4 P-glyco-protein	Lång lista
Renal utsöndring (%)	80	33	25	35	1
Antidot	ja	nej	nej	nej	ja

Själander A och Svensson P , http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=4356

54

Antidot mot NOAK



Ta bort NOAK ur ekvationen

Läkaren kan koncentrera sig på andra viktiga aspekter hos den akut sjuka patienten

55

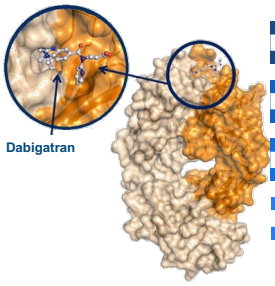
55

ANTI-ANTITROMBOTIKA

- ASA – DDAVP
- Heparin – Protamin
- Warfarin – Vitamin K, PCC
- Faktor Xa-Hämmare – PCC, Andexanet alfa
- Dabigatran – Idaruzicumab

56

Idarucizumab, reversering av dabigatran



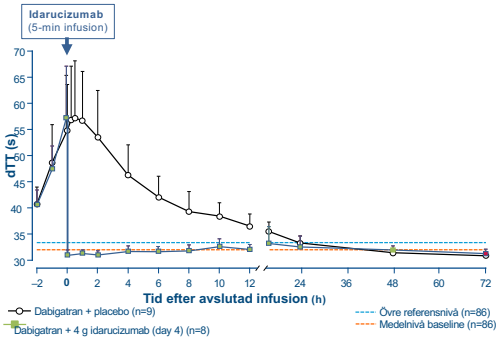
- Humaniserad monoklonal antikropp, Fab-fragment
- Affinitet för dabigatran **~300 × högre** än dabigatran för thrombin
- IV administrering, omedelbar effekt
- Ingen prokoagulant effekt förväntas

Anpassad från Schiele F et al. Blood 2013; Stangier J et al. ISTH 2015, OR320

57

57

Idarucizumab



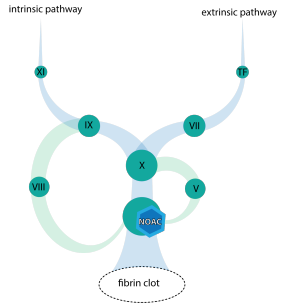
1. Glund S et al. Lancet 2015; 2. Glund S et al. Thromb Haemost 2015; 3. Glund S et al. abstr. 344; presenterad på ASH 2014 4. Data on file

58

58

PCC VID NOAK

FII eller FXa inaktiverade av ett NOAK

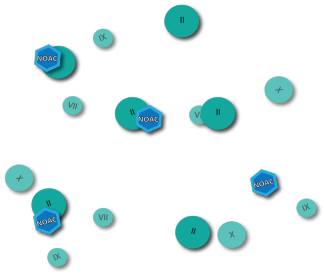


59

59

PCC VID NOAK

FII eller FXa inaktiverade av ett NOAK

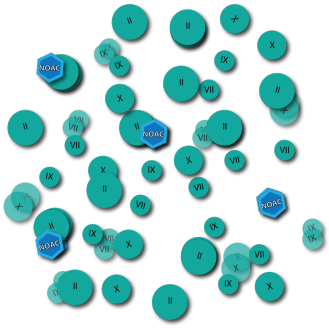


60

60

PCC VID NOAK

PCC leder till överskott av koagulationsfaktorer



61

61

PCC VID NOAK

PCC leder till överskott av koagulationsfaktorer

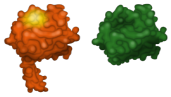
Behandlar *antikoagulation* genom *prokoagulation*

62

62

ANDEXANET ALFA

Imiterar FXa och binder därmed upp FXa inhibitorer (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), LMH, och fondaparinux[1–3]



Faktor Xa Andexanet alfa

Saknar den katalytiska aktiviteten som finns normalt hos FXa. Motsvarande bindning av FXa hämmarna till andexanet alfa som till normalt FXa

12/67 fick trombos (18%)

39 kDa rekombinant version av human FXa

kort $t_{½}$ (30–60 min)

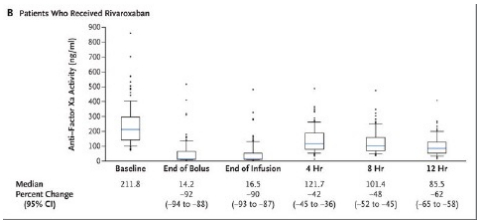
IV (bolus och/eller kontinuerlig infusion)

63

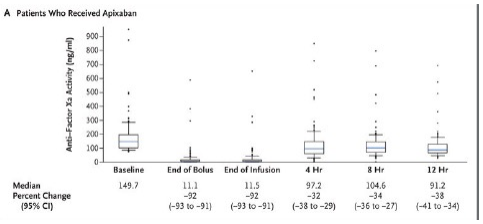
Ondeyxxa administrering

- Låg dos – 400 mg på 30 mg/min följt av 4 mg/min på 120 minuter
- Hög dos – 800 mg på 50 mg/min följt av 8 mg/min på 120 minutes

64



65



66

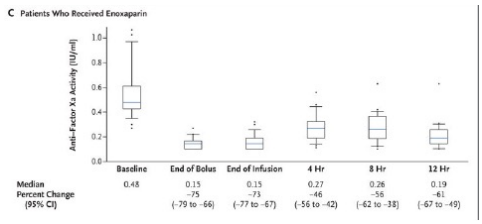
Doseringsschema

	< 8h or unknown	≥ 8h
Apixanban ≤ 5 mg	Låg dos	Låg dos
Apixaban > 5 mg eller okänd	Hög dos	Låg dos
Rivaroxaban ≤ 10 mg	Låg dos	Låg dos
Rivaroxban > 10 mg eller okänd	Hög dos	Låg dos

Låg dos = 5 flaskor, kostar 160 000 kr
Hög dos = 9 flaskor, kostar 288 000 kr

Ondeyxxa reverserar också heparin
– obs om heparin-beroende procedur kan vara nära förestående

67



68

69

European Heart Journal (2017) **38**, 2137–2149
doi:10.1093/eurheartj/ehw058

SPECIAL ARTICLE

Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary

Hein Heidbuchel[1*], Peter Verhamme[2], Marco Alings[3], Matthias Antz[4], Hans-Christoph Diener[5], Werner Hacke[6], Jonas Oldgren[7], Peter Sinnaeve[2], A. John Camm[8], and Paulus Kirchhof[9,10]

70

Antidot mot antikoagulantia

71

Patientfall

- Elsa, 78 år
- Dabigatran pga FF
- Ramlat (igen…)

72

There is a fracture…

73

Kvinna 78 år

Fraktur vänster höft. Behöver kirurgi.

•Vikt 55 kg, längd 162 cm

•Lab: Hb 129, Trc 253, INR 1.2, APTT 68s, kreatinin 128

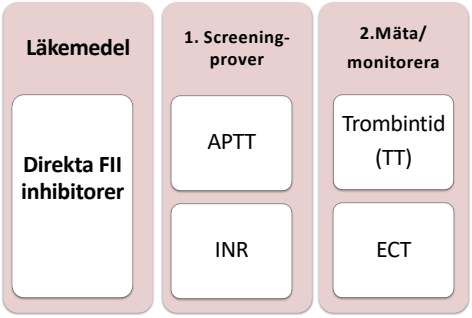
•När kan ortopeden börja?

74

Dabigatran och effekt på APTT och INR

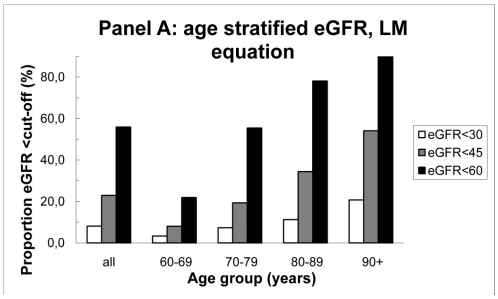
	Dabigatran (ug/l)	50	200	400	800	1000
	Normal område					
APTT	35-40 s	45 (40-54)	63 (55-71)	65-80	70-120	90-140
PK(INR)	0.8-1.2	0.9-1.1	1.1-1.2	1.1-1.5	1.2-2.5	1.4-4.5

75



76

Njursvikt hos patienter med förmaksflimmer och orala antikoagulantia

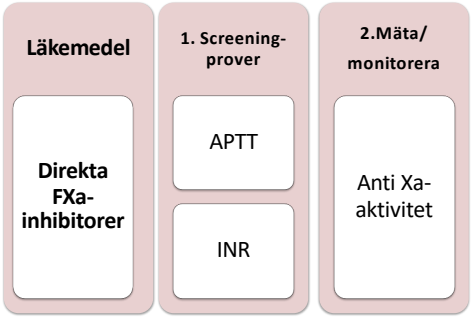


77

Elektiv kirurgi med dabigatran

eGFR ml/min	< 30	30-50	50-80	>80
Major surgery	> 5 d	4 d	2 d	2 d
Minor surgery	> 5 d	2 d	1 d	1 d

78



79

Rivaroxaban och effekt på APTT och INR

	Rivaroxaban (ug/l)	25	200	400	800	1000
	Normalt					
APTT	35-40 s	37 (27-48)	48 (38-60)	45-75	65-100	71-110
PK(INR)	0.8-1.2	1.0 (0.9-1.1)	1.2 (1.0-1.4)	1.1-1.8	1.3-2.8	1.4-3.5

80

Trauma – akut kirurgi eller blödning

- Om du inte vill vänta:
  - FXa: Protrombin complex concentrate (PCC) –2000E iv
  - FIIa: Praxbind® 5g iv
  - Vanlig underhållsbehandling
    - (kirurgi, fibrinogen, blodkomponenter, cyklokapron)

81

Enkla riktlinjer för NOAK

www.ssth.se

82

Hantering av NOAK vid elektiv kirurgi

- Standardriskpatient/ingrepp – vänta 2 T1/2
- Högriskpatient/ingrepp – vänta 4 T1/2
- Ingen bridging med LMH

83

Standardriskpatient/kirurgi

- Endoskopi med biopsi
- Prostata eller urinblåsebiopsi
- Radiofrekvensablation av SVT
- Elektrofysiologi
- Angiografi
- Pacemakerinplantation
- Benmärgsbiopsi

84

Högriskpatient/kirurgi

- Lungvensisolering, VT ablation
- LP, spinalanestesi
- Thoraxkirurgi
- Bukkirurgi
- Större ortopedisk kirurgi
- Leverbiopsi
- TUR-P
- Njurbiopsi

85

Njurfunktion och halveringstider

eGFR (ml/min)	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
>80	12-17h	12h	10-14h	5-9h (yngre) 11-13h (äldre)
60-80	14h	14h	8.6h	8.5h
30-60	18h	17h	9.4h	9h
15-30	28h	17h	17h	9,5h
≤15	Inga data	Inga data	Inga data	Inga data

86

Tid från sista tablett till elektiv kirurgi

- Låg/standardrisk 1 dag
- Högrisk eller eGFR 15-30 2 dagar
- fXa, eGFR 15-30 och högrisk 3 dagar
- Dabigatran, eGFR 15-30 och högrisk 4 dagar

87

Återstart av antikoagulantia

- Mindre kirurgi:
  - 6-8 timmar efter ingrepp eller nästa dag
- Standardrisk:
  - 24-48h efter kirurgi
- Högriskpatient/kirurgi:
  - Profylax med LMH postoperativt
  - Återinsätt vid full hemostas.

88

Akut cholecystit

- 90-årig kvinna
- Dabigatran pga förmaksflimmer
- Akut buk, hypoton, feber. Visar sig har en perforerad gallblåsa som behöver opereras akut.

89

Akut cholecystit

- Aktuella prover:
  - Hb 148
  - APTT 52.1
  - ECT 98.5 (övre normalreferens 42)
  - Får Idarucizumab, APTT och ECT normaliseras
  - Opereras akut komplikationsfritt, bedöms av kirurgen ha normal hemostas
  - Åter Dabigatran 2v postop.

90

Dabigatranöverdos

- Förmaksflimmer, Dabigatran 150mg x 2
- Suicidförsök med >120 kapslar Dabigatran
- Inga tecken på blödning, mår bra.

- Aktuella prover
  - Hb 129
  - TPK 235
  - Krea 49
  - eGFR 97
  - APTT 75

91

Dabigatranöverdos - behandling

- Magsköljning
- Aktivt kol
- Dialys?

92

Dabigatranöverdos - behandling

- Magsköljning
- Aktivt kol
- Dialys?

- Får Idarucizumab 5g inför att dialyskateter ska sättas
- På detta normaliserad APTT och dabigatrankoncentration
- Dialys avstås.

93

Om det hade varit överdos på rivaroxaban eller apixaban i stället?

- Magsköljning
- Aktivt kol
- Går ej att dialysera

94

Om det hade varit överdos på rivaroxaban eller apixaban i stället?

- Finns en ”takeffekt” för absorption vid intag av ≥ 50mg Rivaroxaban, ingen sådan effekt vid dabigatran – eller apixabanöverdos.
- APTT behöver ej vara förhöjd ens vid överdos av apixaban
- Om blödning eller överhängande risk för blödning rekommenderas PCC, annars expektans
- Idarucizumab är specifik för dabigatran, fungerar ej på annan antikoagulantia

95

Kvinna, 78 år

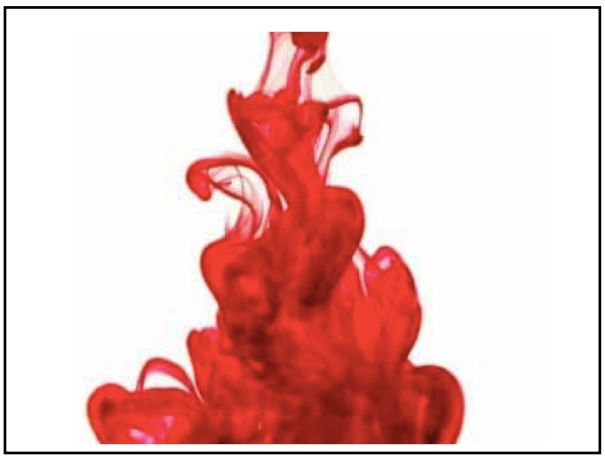
- Astrid kommer denna gång in med svaghet vänster arm och ben samt sluddrigt tal sedan en timme. Hon har varit noga med att ta sina Dabigatrantabletter och tog en tablett senast för två timmar sedan.
  - Trombolys enligt Rädda Hjärnan?
  - Byte av antikoagulantia?

96

Kvinna, 78 år, stroke

- **Finns möjlighet till kateterintervention skall detta väljas i första hand.**
- Fallrapporter finns där trombolys givits efter idarucizumab med lyckat resultat.

97



98