

Αιμορραγία πεπτικού.

Όταν το προφανές δεν είναι το μόνο αίτιο.

*24^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»*

Αθήνα, 18 – 22 Φεβρουαρίου 2019

Βασιλική Δασκαλάκη
Αιματολόγος



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Κλινική περίπτωση

Ασθενής 72 ετών, προσέρχεται στα ΤΕΠ (7μμ) αναφέροντας αιματηρές κενώσεις. Αντικειμενικά δεν διαπιστώνονται σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας.

A/A : από 7μήνου μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή υπό **apixaban** 5mgx2 p.o., πρόσφατη διάγνωση **Ca σιγμοειδούς του παχέως εντέρου**.

Εργαστηριακός έλεγχος :

Hb:9gr/dl, WBC:9.600/μl, Plts:320.000/μl

PT:12sec, INR:1, **aPTT:90sec**, Fib:407mg/dl, D-Dimers:1,8

Νεφρική λειτουργία κ.φ. Ηπατική βιοχημεία ε.φ.ο.

Σημειώνονται :

- αρνητικό αιμορραγικό (ατομικό κ' οικογενειακό) ιστορικό,
- προηγούμενη τιμή Hb:13,5gr/dl,
- επαναληπτικός έλεγχος χρόνου aPTT:88sec

Ερώτημα 1^ο

Η παράταση του χρόνου aPTT

α) σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του arixaban στο πλάσμα .

β) αποτελεί εργαστηριακό κριτήριο για την άμεση αναστροφή του φαρμάκου σε ενεργή αιμορραγία.

γ) στοιχειοθετεί την ένδειξη μετάγγισης με FFPs.

δ) καθορίζει την ανάγκη επιπρόσθετων εργαστηριακών εξετάσεων.

Σχόλια για το 1^ο ερώτημα σχετικά με την παράταση του χρόνου aPTT

- α) **δεν** έχουν κλινική χρησιμότητα οι χρόνοι PT και aPTT σε λήψη **apixaban**.
- β) τα **κριτήρια** χορήγησης παραγόντων άμεσης αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης των doacs (direct oral anticoagulants) σε ενεργή αιμορραγία είναι **κυρίως κλινικά**, σχετιζόμενα με απειλητικά για τη ζωή συμβάματα.
- γ) **δεν** στοιχειοθετεί (ως εργαστηριακό εύρημα) την ένδειξη μετάγγισης με FFPs.
- δ) σε παράταση του aPTT απαιτείται πάντα περαιτέρω διερεύνηση.**

2014 : Ασθενής με **Ca παχέως εντέρου** υπό **αντιπηκτική αγωγή** εισάγεται στο νοσοκομείο για **αιμορραγία** πεπτικού συστήματος.

Διακόπτεται το αντιπηκτικό φάρμακο και υποστηρίζεται με μεταγγίσεις ΣΕ και FFPs.

36 ώρες μετά :

- παραμένει αιμοδυναμικά σταθερός,
- έχει λάβει 2 μονάδες ΣΕ και 4 μονάδες FFPs,
- τιμή Hb:8,8gr/dl, Plts:ε.φ.ο., **aPTT:88sec**,
- μικρή αύξηση της LDH ορού,
- έχει αποκλειστεί η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Ερώτημα 2ο

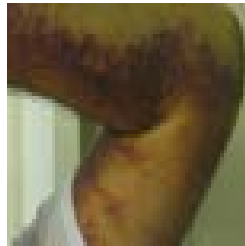
Ποια είναι η ενδεδειγμένη άμεση ενέργεια ?

α) αιματολογική εκτίμηση

β) σχεδιασμός επείγουσας επεμβατικής πράξης

γ) και τα δύο παραπάνω

Οι θεράποντες ιατροί ζήτησαν
επείγουσα **αιματολογική εκτίμηση**



Ασθενής με αιμορραγία πεπτικού
και *ευμεγέθη αυτόματα
αιματώματα στην κοιλιακή χώρα*
τα οποία είχαν αποδοθεί
σε αιμορραγικές εκδηλώσεις
λόγω της λήψης του arixaban.

- Άμεσος εργαστηριακός έλεγχος

Ερώτημα 3^ο

Ο εργαστηριακός έλεγχος που πρέπει να ολοκληρωθεί άμεσα είναι:

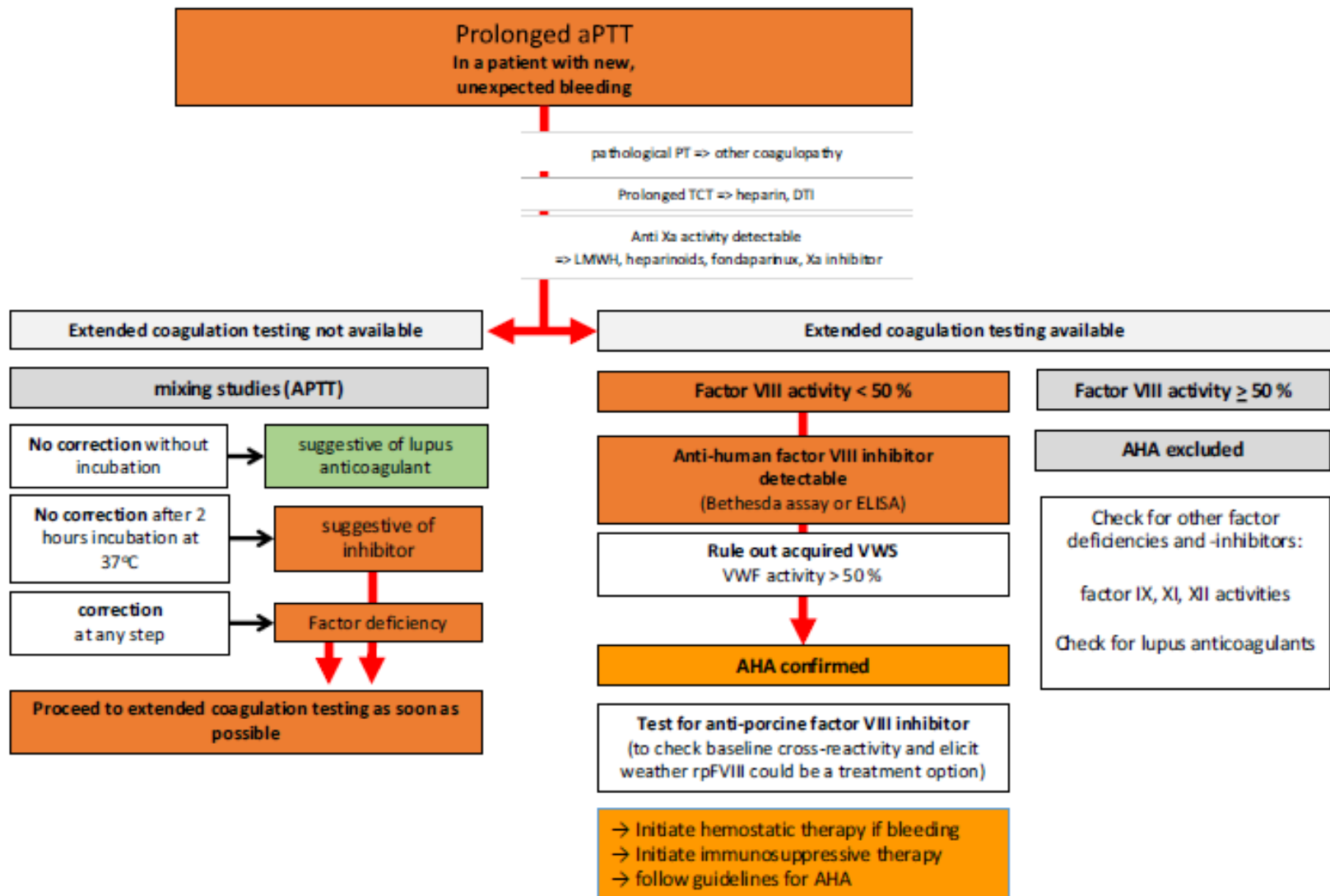
α) anti-Xa δραστικότητα

β) έλεγχος για αντιπηκτικό λύκου (LA)

γ) επίπεδα του παράγοντα VIII και του von Willebrand

δ) mixing test και δραστικότητα του παράγοντα VIII (FVIII:C activity)

στ) επίπεδα των παραγόντων VIII, IX, XI, XII



διαγνωστικός αλγόριθμος παράτασης χρόνου aPTT

[AHA : Acquired Hemophilia A]
Drugs, 2018

Μέθοδος τιτλοποίησης του ανασταλτή – Bethesda assay

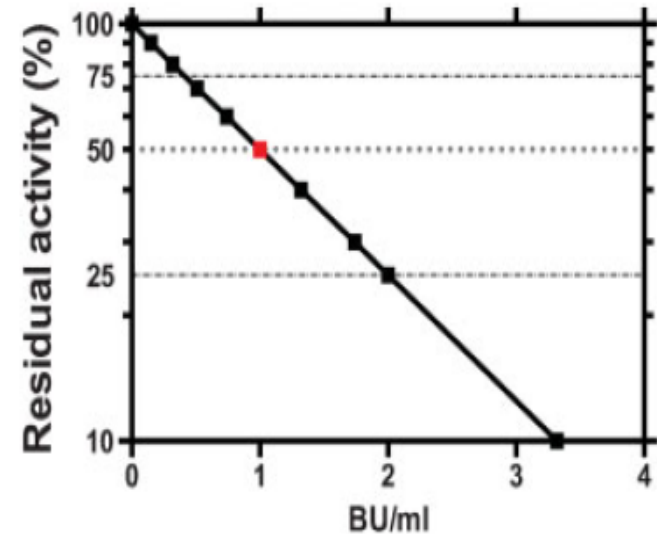
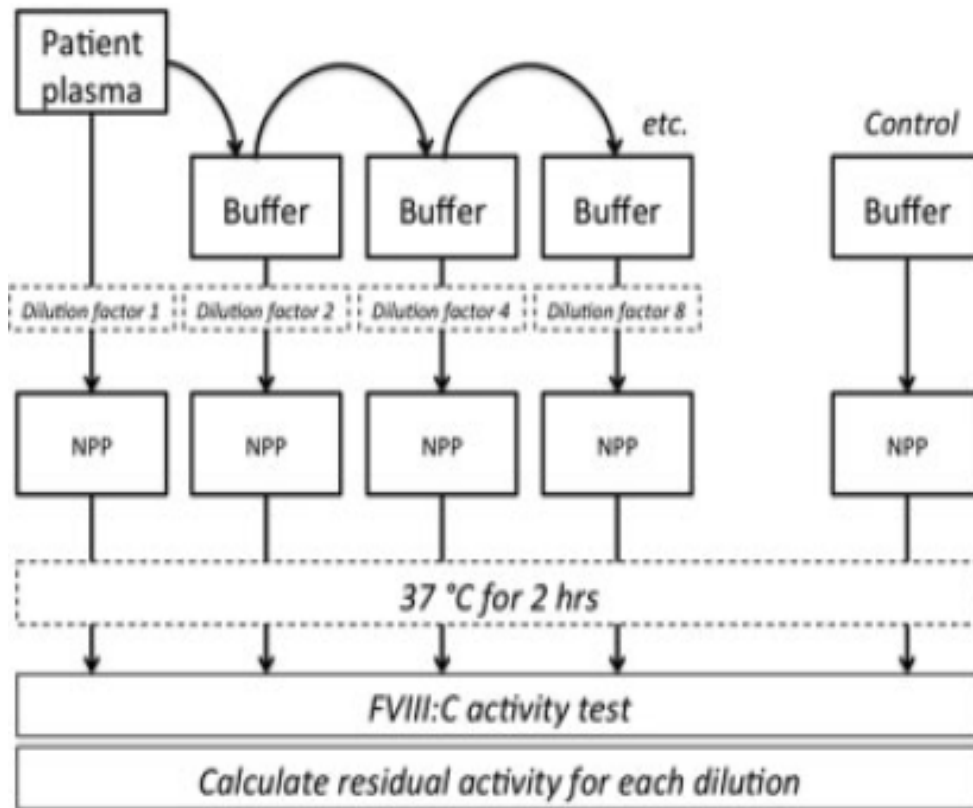


Fig. 3 Bethesda assay nomogram. 1 BU/mL is defined as the amount of inhibitor that inactivates 50% of *FVIII:C* activity. The nomogram should be used for residual activities between 25 and 75%.

$$RA = \frac{FVIII:C_{\text{dilution}}}{FVIII:C_{\text{control}}} \times 100\%$$

$$C_{\text{inh}}[\text{BU/mL}] = (2 - \log_{10} RA) / \log_{10} 2 \times \text{dilution}$$

Κλινική περίπτωση – Αποτελέσματα ελέγχου του ασθενούς

aPTT ασθενούς : **90 sec**

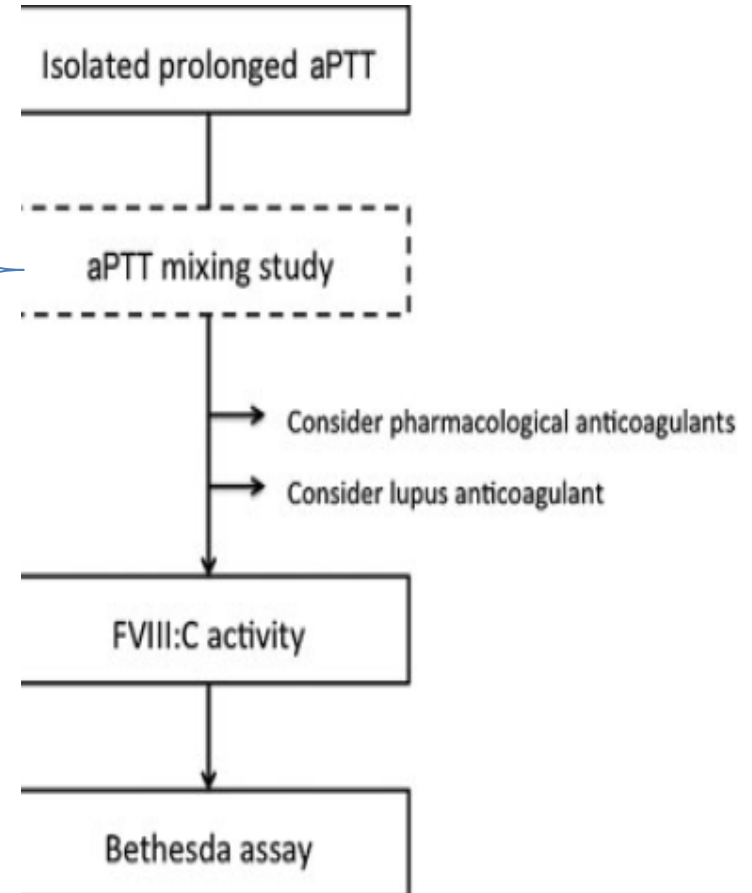
μίξη πλάσματος με φυσιολογικό (1:1) **66 sec**
μετά

επώαση μίγματος 2 ωρών στους 37° C **88 sec**

LA (dRVVT) : αρνητικό

FVIII:C activity = 1,2 %

FVIII inhibitor = 18 BU / ml



Διάγνωση : Επίκτητη Αιμορροφιλία A

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α : αιμορραγική νόσος, η αιμοστατική διαταραχή οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι λειτουργικών επιτόπων του παράγοντα πήξης VIII και τον αδρανοποιούν.

Συχνότητα : 1.5 ανά εκατομύριο ανά έτος

Μέση ηλικία εμφάνισης : 70 έτη

Σοβαρές αιμορραγίες : 70% - 90%

Παρόντα κυρίως oligo/πολυκλωνικά abs :
IgG4:95%, συνδυασμοί υποτύπων >46%

FVIII:C activity < 5 IU/dl* στο 75%

Μέση τιμή τίτλου ανασταλτή : 20 BU/ml*

* Οι τιμές **δεν** είναι προγνωστικές για τη σοβαρότητα των αιμορραγιών

Table 1 Conditions frequently associated with acquired hemophilia

Condition	Estimated frequency	
	EACH2 study (%) ⁷	UK surveillance study (%) ⁴⁴
Malignancy	12	15
Autoimmune disorders	13	17
Postpartum period	8	2
Dermatological conditions	1	3
Infections	4	Not recorded
Drugs	3	Not recorded
Others	12	Not recorded
None (idiopathic AHA)	52	63

Abbreviation: AHA, acquired hemophilia A.

*Drugs 2018, Hematology 2017,
Semin Thromb Hemost 2014*

Table 1. Conditions associated with AHA.

	Disease
Cancers	<i>Hematologic:</i> chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia, non-Hodgkin lymphoma, myelodysplasia, myelofibrosis, erythroleukemia. <i>Solid:</i> lung, prostate, pancreas, colon, stomach, melanoma, breast, kidney, cervix, head, neck
Autoimmune diseases	Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, temporal arteritis, ulcerative colitis, Sjögren's syndrome, Goodpasture syndrome, multiple sclerosis, myasthenia gravis, autoimmune thyroid disorders, autoimmune hemolytic anemia
Pregnancy	Usually 1–4 months post-partum
Drug-induced	Beta-lactam antibiotics, chloramphenicol, sulfa drugs, phenytoin, methyldopa, interferon-alpha, depot thioxanthene, non-steroidal antiinflammatory drugs, fludarabine, clopidogrel
Dermatologic diseases	Psoriasis, pemphigus
Other diseases	Acute hepatitis B and C, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, monoclonal gammopathy of uncertain significance

Επίκτητη Αιμορροφιλία Α – Αιμορραγικές Εκδηλώσεις

Table 3 Bleeding phenotype of patients with acquired hemophilia A

Phenotype	Median (IQR) or (%)
Severity	
Severe	70.3
Non-severe	28.9
Not reported	0.8
Location ^a	
Skin	53.2
Deep muscle, retroperitoneal	50.2
Mucosa	31.3
Joints	4.9
Brain	1.1
No bleeding	6.6
Cause ^b	
Spontaneous	77.4
Traumatic	8.4
Surgery	8.2
Peripartal	3.6
Other	2.7

Data are from the EACH2 registry, the largest collection of patients with AHA [5]

*“... severity of bleeding
is affected by
diagnostic delays,
inadequate treatment and
bleeding complications during
invasive procedures
for controlling hemorrhages.”*

*Drugs, 2018
Hematology, 2017*

Αρχές Θεραπείας της Επίκτητης Αιμορροφιλίας Α

- *Αιμοστατική θεραπεία οξέως αιμορραγικού συμβάματος και πρόληψη εμφάνισης επιπρόσθετων αιμορραγικών εκδηλώσεων.*
- *Ταχεία μείωση του τίτλου του ανασταλτή για την αύξηση της αποτελεσματικότητας της αιμοστατικής θεραπείας.*
- *Τερματισμός της υποκείμενης αυτοάνοσης εξεργασίας .*
- *Εξατομίκευση της χρήσης των θεραπευτικών μέσων.*

Table 4 Hemostatic therapy for acquired hemophilia A

	Bypassing agents		Factor VIII concentrates	
	Recombinant human activated factor VII	Activated prothrombin complex concentrate	Human factor VIII concentrate (plasma-derived or recombinant)	Recombinant porcine factor VIII concentrate
Brand name	Novoseven®	FEIBA®	Various	Obizur®
Indication in AHA	Independent of inhibitor titer	Independent of inhibitor titer	Low inhibitor titer (<5 BU/mL) and good post-infusion recovery	Dependent on cross reactivity
Initial dose	90 µg/kg every 2 h	70 U/kg every 8 h max. 200 U/kg/day	70 U/kg every 8 h	50–200 U/kg; interval dependent on recovery
Laboratory monitoring	Not possible	Not possible	Factor VIII activity	Factor VIII activity
Therapeutic target	Clinical response	Clinical response	Clinical response; factor VIII trough level > 50%	Clinical response; factor VIII trough level > 50%
Advantages	High efficacy No maximum dose	High efficacy	Laboratory monitoring possible Antibody saturation lower treatment costs	Laboratory monitoring possible
Disadvantages	Short dosing intervals High treatment costs	Maximum dose Risk of coagulopathy High treatment costs	Low efficacy	Possible cross reactivity; induction of anti-porcine antibodies High treatment costs

Θεραπεία εκρίζωσης του ανασταλτή συστήνεται σε όλους τους ενήλικες με Επίκτητη Αιμορροφιλία Α. Καθοριστική και η θεραπεία του υποκειμένου νοσήματος.

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Corticosteroids alone	Prednisone 1 mg/kg PO daily (alternative dexamethasone 40 mg PO daily × 4–7 d) ^a	πλήρης ύφεση : 60% - 80%
Corticosteroid and cyclophosphamide	Corticosteroid same as above; cyclophosphamide 1–2 mg/kg PO daily (alternative ~5 mg/kg IV q 3–4 wk) ^a	μέσος χρόνος ανταπόκρισης : 5 εβδομάδες (FVIII:C > 50 IU/dl)
Corticosteroids and rituximab	Corticosteroid same as above; rituximab 375 mg/m ² IV weekly × 4 (alternative 100 mg weekly × 4) ^a	Rituximab is not recommended as initial monotherapy unless other IST is contraindicated

Trasfusion and Apheresis Science, 2018
Am J Hematology, 2017

Θεραπεία απομάκρυνσης ή εκρίζωσης του ανασταλτή στην Επίκτητη Αιμορροφιλία Α' – (συνέχεια)

Λοιπά θεραπευτικά μέσα

- ✓ Σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες : πλασμαφαίρεση ή ανοσοπροσρόφηση σε στήλες + FVIII concentrates (προσωρινό μέσο).
- ✓ Σε ανθεκτικές περιπτώσεις : cyclosporine, vincristine, tarcolimus, azathioprine, sirolimus, tacrolimus, mycophenolate mofetil, bortezomib, R-CVP : (rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone).
- ✓ Πρωτόκολλα πρόκλησης ανοσοαντοχής : πολύ υψηλές δόσεις FVIII concentrates + ανοσοπροσρόφηση + ανοσοκατασταλτικά + ivIgG [CR : 90%, median time : 14 ds].

Future ahead...

☐ *Emicizumab (Hemlibra):*

διπλά εξειδικευμένο αντίσωμα, στοχεύει στους παράγοντες IXa και X, προκαλεί ταχεία ενεργοποίηση του X – μιμείται τη δράση του FVIIIa. Χορηγείται υποδορίως στη συγγενή αιμορροφιλία A, με ή χωρίς ανασταλτή. Έχει δοθεί εκτός κλινικών μελετών και σε επίκτητη αιμορροφιλία A.

☐ *Αιμοστατικοί παράγοντες υπό μελέτη:*

Anti- Tissue Factor Pathway Inhibitor Therapy
[αντισώματα που στοχεύουν τον TFPI].

Fiturisan [αναστέλει την σύνθεση της αντιθρομβίνης].
Παράγοντες αναστολείς της Prot C και Prot S [ενισχύουν την αιμόσταση].

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ Α – πρόγνωση

Θανατηφόρες αιμορραγίες : 5%-10% [1981 : 20%, 2010 : 2,9%]

Υποτροπές : 10%-20% Συνολική θνητότητα : 15%- 42%

Επιπτώσεις ανοσοκαταστολής : επιπλοκές 30%, θάνατοι 16%

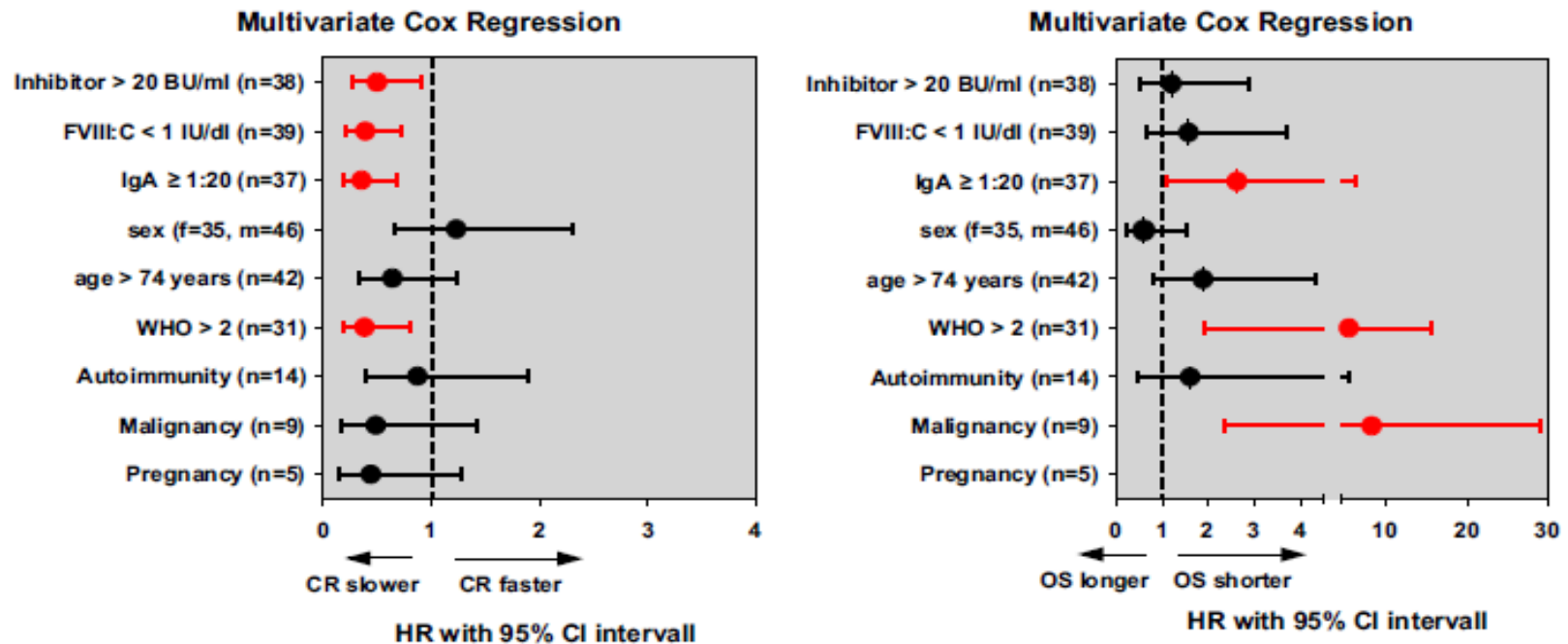


Fig. 2 Prognostic factors of patients with acquired hemophilia A. Data from the GTH AH 01/2010 Study [8, 9]. CI confidence interval, CR complete remission, HR hazard ratio, IgA immunoglobulin A, OS overall survival, WHO World Health Organization performance status

Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review

M. Napolitano¹  | S. Siragusa¹ | S. Mancuso¹ | C. M. Kessler²

- ❖ Δυσμενέστερη συνολικά η πρόγνωση – (απουσία ανταπόκρισης στα θεραπευτικά μέσα με ή χωρίς τελική έκβαση τον θάνατο σε αναλογία 28,1% των ασθενών).
- ❖ Καλύτερη πλήρης ύφεση με εξάλειψη των αυτοαντισωμάτων σε ταυτόχρονη αποτελεσματική θεραπεία της υποκείμενης καοήθειας – ποσοστό 88%.
- ❖ Η επανεμφάνιση του ανασταλτή αποτελεί «προάγγελο» υποτροπής του νεοπλασματικού νοσήματος.
- ❖ Ο τύπος του καρκίνου, ο τίτλος του ανασταλτή, οι θεραπείες που χορηγήθηκαν για την αιμόσταση και την εκρίζωση του ανασταλτή δεν επηρέασαν σημαντικά το κλινικό αποτέλεσμα στις περιπτώσεις που μελετήθηκαν.

Ο ασθενής μας ...

- **Αιμοστατική θεραπεία** : FEIBA (aPCC) 2.000 IU/12h
[διάρκεια θεραπείας 4,5 ημέρες]
- **Ανοσοκαταστολή** : methylprednisolone 1mg/kg p.o.
cyclophosphamide 100mg/day p.o.

Παρακολούθηση με μέτρηση FVIII και τίτλου ανασταλτή 2-1 φορές εβδομάδα.

18 ημέρες μετά FVIII:C 50%  διακοπή της κυκλοφωσφαμίδης
έναρξη tapering της κορτιζόνης
Δεν πήρε φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη για την κοιλιακή μαρμαρυγή.

- Ένα μήνα μετά υποβλήθηκε για το **Ca** σε **σιγμοειδεκτομή**.

Monitoring : aPTT και επίπεδα FVIII ανά μήνα για 6 μήνες,
στη συνέχεια ανά 2-3 μήνες για 6 μήνες, ανά 6μηνο για τον 2^ο χρόνο.

Πλήρης ύφεση (στοιχεία παρακολούθησης 2 ετών)

Ασθενής με Ca παχέως εντέρου, με ενεργή αιμορραγία πεπτικού μακράν αντιπηκτικής αγωγής και μονήρη παράταση του χρόνου aPTT.

Ερώτημα 2^ο

Ποια είναι η **ενδεδειγμένη άμεση ενέργεια** ?

α) αιματολογική εκτίμηση

β) σχεδιασμός επείγουσας επεμβατικής πράξης

γ) και τα δύο παραπάνω

Ερώτημα 3^ο

Ο εργαστηριακός έλεγχος που πρέπει να ολοκληρωθεί άμεσα είναι:

α) anti-Xa δραστικότητα

β) έλεγχος για αντιπηκτικό λύκου (LA)

γ) επίπεδα του παράγοντα VIII και του von Willebrand

δ) *mixing test* και δραστικότητα παράγοντα VIII (FVIII:C)

στ) επίπεδα των παραγόντων VIII, IX, XI, XII

Ερώτημα 4ο

Η απάντησή μας παραμένει η ίδια στα ερωτήματα 2 και 3 ?



α) ΝΑΙ

β) ΟΧΙ