



# UMFT

Universitatea de  
Medicină și Farmacie  
„Victor Babeș”  
din Timișoara

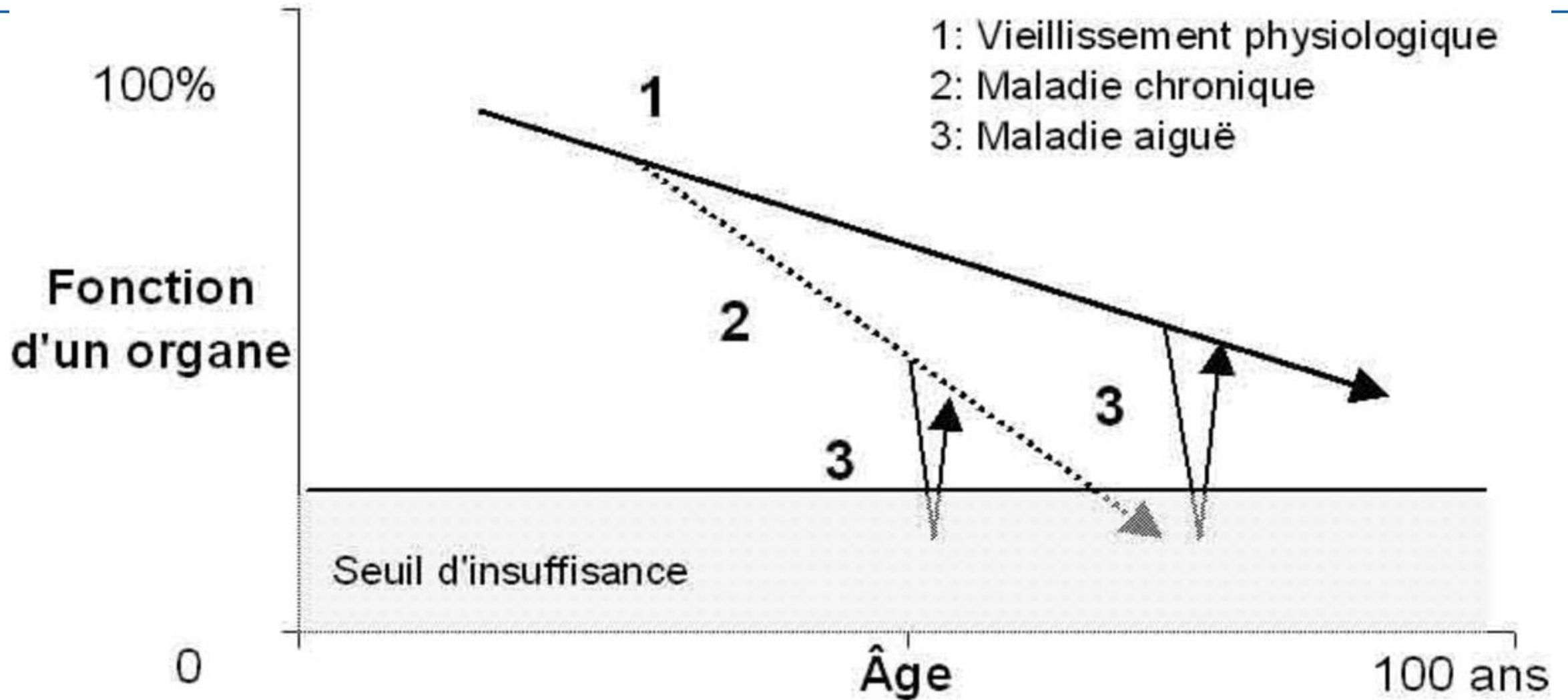
## Când răul nu e atât de rău...

---

**Prezentare de caz**

**Hemoragia digestiva superioara**

# Concept vechi.... dar încă actual



# Scurt istoric

---

- Pacientă de 78 ani, cu istoric de fibrilație atrială sub tratament anticoagulant oral cronic cu 5 mg apixaban bid, se prezintă cu oboseală marcată, dispnee la eforturi medii spre mici, durere retrosternală și melenă, simptomtologie debutată acut în cadrul unei hemoragii digestive superioare pe fond de consum de AINS pentru gonartroză cronică decompensată algică și funcțională

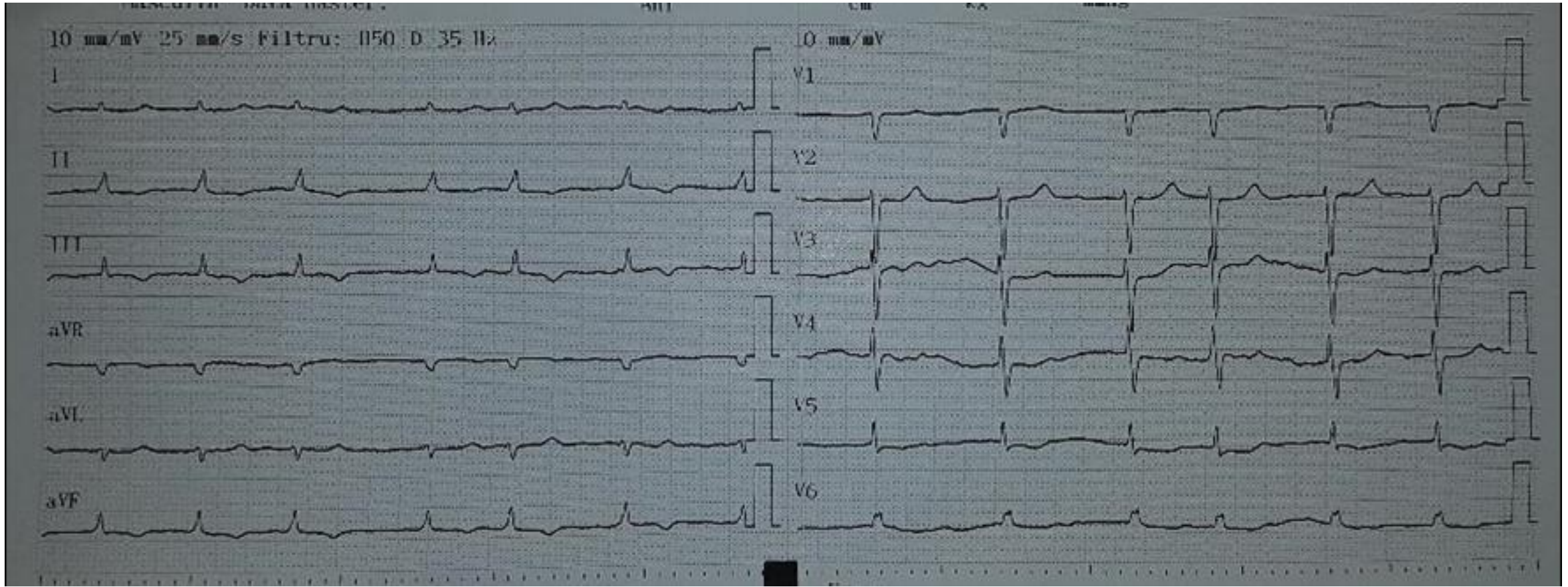
# Istoric

- Supraponderala 27,34kg/m<sup>2</sup>
- Hipertensiva grad II
- Fibrilatie atriala permanentă  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc 4
- Regurgitare mitrala grad I
- Diabet zaharat tip 2 tratat cu antidiabetice orale
- Dislipidemie
- Anticoagulare orala cu apixaban 5 mg bid
- Gonatroza si coxartroza bilaterala

HEMATOLOGIE			BIOCHIMIE S		
Analize valide de [REDACTED]			Analize valide de [REDACTED]		
Test	Rezultat	Interv. biol. de ref./uni	Test	Rezultat	Interv. biol. de ref./uni
VSH	30	1 - 10 / mm/ora	ALAT	16	2 - 41 / U/L
Leucocite (WBC)*	4.25	4 - 10 / *10 <sup>9</sup> /μL	ASAT	11	2 - 40 / U/L
Neutrofile #*	2.94	2 - 7 / *10 <sup>9</sup> /μL	AMILAZA	31	28 - 100 / U/L
Eozinofile #*	0.01	0 - 0.5 / *10 <sup>9</sup> /μL	BILIRUBINA DIRECTA	0.36	0.00 - 0.30 / mg/dl
Bazofile #*	0.02	0 - 0.1 / *10 <sup>9</sup> /μL	BILIRUBINA TOTALA	0.88	0.00 - 1.20 / mg/dl
Limfocite #*	0.69	1 - 3 / *10 <sup>9</sup> /μL	POTASIU	2.8	3.5 - 4.5 / mmol/l
Monocite #*	0.59	0.2 - 1 / *10 <sup>9</sup> /μL	SODIU	142	136 - 145 / mmol/l
Eritrocite (RBC)*	3.87	4.5 - 5.5 / *10 <sup>9</sup> /μL	PROTEINA TOTALA	5.8	6.4 - 8.3 / g/dl
Hemoglobina (HGB)*	10.7	13 - 17 / g/dL	LDL COLESTEROL	75	0 - 130 / mg/dl
Hematocrit (HCT)*	33.6	40 - 50 / %	COLESTEROL	119	120 - 200 / mg/dl
VEM (MCV)*	86.8	80 - 100 / fL	GGT	19	8 - 61 / U/L
HEM (MCH)*	27.6	27 - 32 / pg	GLICEMIE	85	82 - 115 / mg/dl
CHEM (MCHC)*	31.8	31.5 - 34.5 / g/dL	CREATININA	1.00	0.70 - 1.20 / mg/dl
RDW-SD*	44.6	39 - 46 / fL	HDL COLESTEROL	34	55 - 100 / mg/dl
RDW-CV*	14.3	11.6 - 14 / fL	FIER	35	59 - 158 / μg/dl
Trombocite (PLT)*	148	150 - 410 / *10 <sup>9</sup> /μL	TRIGLICERIDE	96	30 - 200 / mg/dl
Neutrofile %*	69.2	40 - 80 / %	ACID URIC	8.5	3.4 - 7.0 / mg/dl
Eozinofile %*	0.2	0 - 6 / %	UREE	24	18 - 55 / mg/dl
Bazofile %*	0.5	0 - 2 / %	COLINESTERAZA	5427	5320 - 12920 / U/L
Limfocite %*	16.2	20 - 40 / %	FOSFATAZA ALCALINA	87	40 - 130 / U/L
Monocite %*	13.9	2 - 10 / %	LIPASE	11	13 - 60 / U/L
Proba primara a fost corespunzatoare la primire Analizele au fost lucrate pe aparate astfel: MANUAL HEMATOLOGIE			CK MB*	10	0 - 25 / U/L

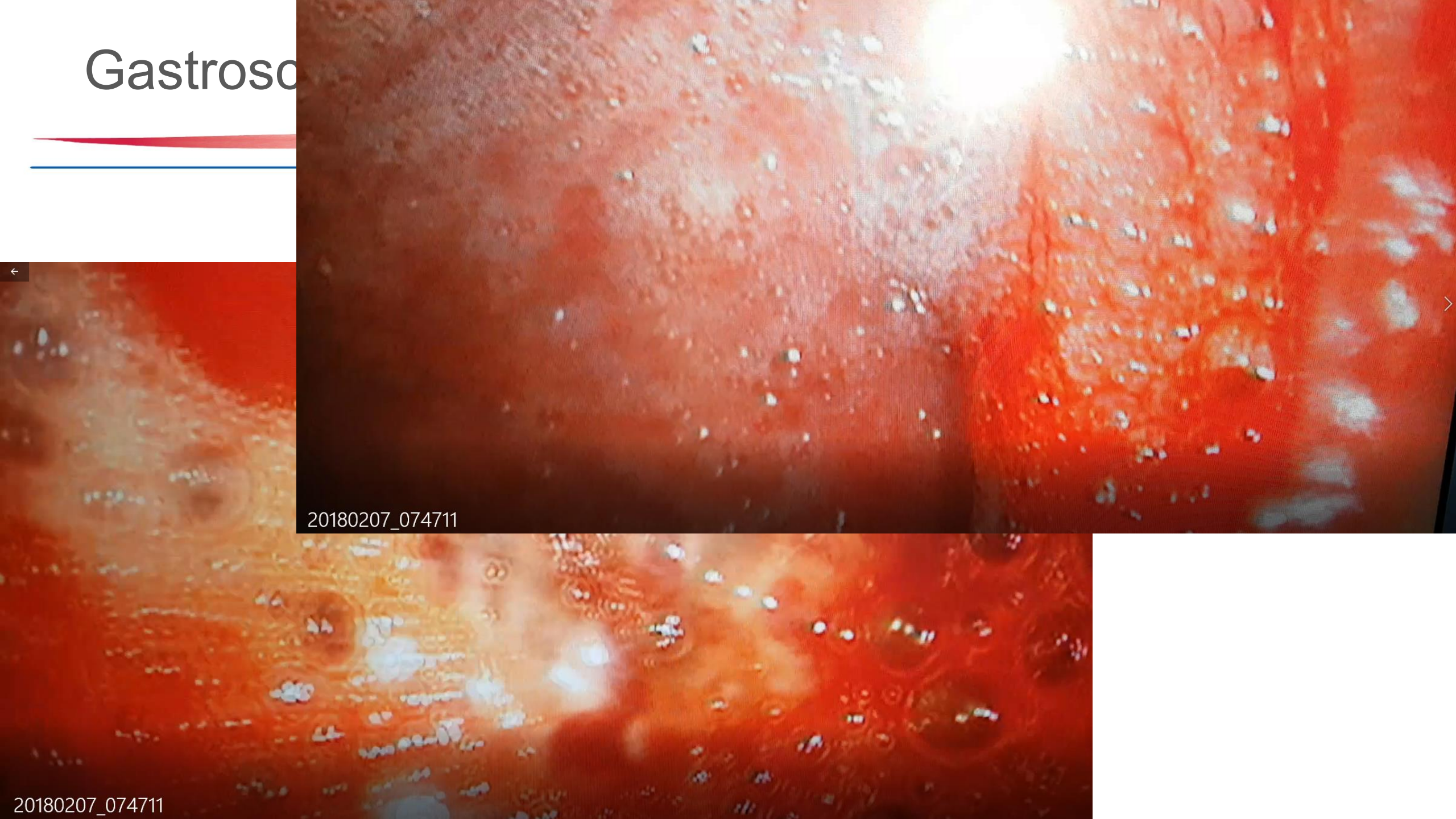


# EKG..... Ca multe altele





# Gastrosco



20180207\_074711

20180207\_074711

# Scorul Glasgow-Blanchford

- 3 puncte
- Necesita supraveghere

Hemoglobin	<input type="text" value="10.7"/>	g/dL ↕
BUN	<input type="text" value="10"/>	mg/dL ↕
Initial systolic BP	<input type="text" value="105"/>	mm Hg
Sex	<div><div>Female</div><div>Male</div></div>	
Heart rate $\geq 100$	<div><div>No 0</div><div>Yes +1</div></div>	
Melena present	<div><div>No 0</div><div>Yes +1</div></div>	
Recent syncope	<div><div>No 0</div><div>Yes +2</div></div>	
Hepatic disease history	<div><div>No 0</div><div>Yes +2</div></div>	
Cardiac failure present	<div><div>No 0</div><div>Yes +2</div></div>	

**3** points

A GBS greater than zero suggests a "High Risk" GI bleed that is likely to require "medical intervention": transfusion, endoscopy, or surgery. A higher GBS also correlated with a higher likelihood of needing intervention (scores  $\geq 6$  are associated with  $>50\%$  risk of needing intervention)

Copy Results 📋

Next Steps >>>

# Recomandările Societății Europene de Gastroenterologie privind sângerările non-variceale

- Glasgow-Blatchford Score (GBS)  $\geq 3$  (daca GBS score  $\geq 1$ )
  - necesită internare
  - un scor GBS  $\geq 1$  indică un pacient la risc ridicat de resângerare ce necesită intervenție endoscopică, transfuzii sau chirurgie

7 ESGE recommends temporarily withholding new direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with suspected acute NVUGIH in coordination/consultation with the local hematologist/cardiologist (strong recommendation, very low quality evidence).

8 For patients using antiplatelet agents, ESGE recommends the management algorithm detailed in **Fig. 2** (strong recommendation, moderate quality evidence).

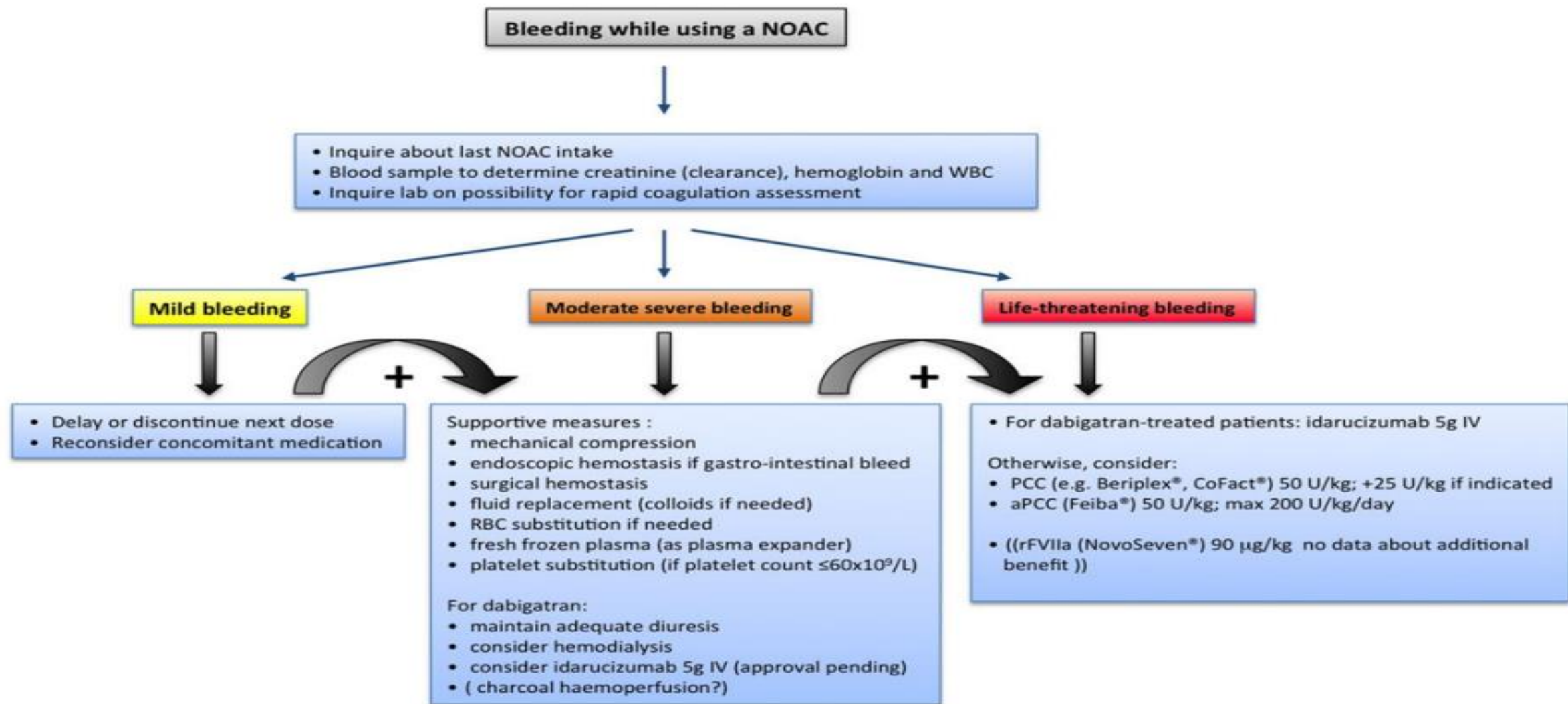
9 ESGE recommends initiating high dose intravenous proton pump inhibitors (PPI), intravenous bolus followed by continuous infusion (80 mg then 8 mg/hour), in patients presenting with acute UGIH awaiting upper endoscopy. However, PPI infusion should not delay the performance of early endoscopy (strong recommendation, high quality evidence).



# Evaluari paraclinice

---

- HLG, sumar de urina, biochimie standard
- Parametri ecocardiografici fara modificari semnificative
  - FEVS 57%
  - Regurgitare mitrala stabila,
  - Usoara dilatare atriala stângă 43mm
- KIT cardio- efectuat in serviciul UPU
  - BNP usor crescut  $<2 \times$  VN
  - CK-MB, TNI, Myo –normal
  - D-dimeri 1585 ng/dl
- Antigen H. pylori negativ



**Figure 2** Management of bleeding in patients taking NOACs. Possible therapeutic measures in case of minor or severe bleeding in patients on NOAC therapy. Based on van Ryn et al.<sup>34</sup>

# Tratament

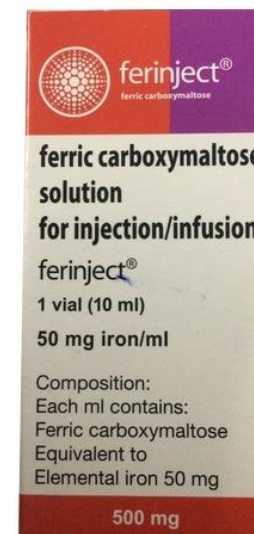
---

- Oprirea administrării DOAC
- Hidratare corespunzătoare și suplimentare  $K^+$
- Control glicemic cu insulină rapidă
- Administrare în bolus de 80mg esomeprazol asociat cu antihistaminic H2
  - Continuat cu 72h pev continuu
- 2 unități de PPC



# Tratament- Asociat

- HMMM
  - Enoxaparină 0,6ml sc la 12h prima doza de la internare pana la disparitia melenei
  - Apoi 0,6ml la 12h
- Carboximatoza ferica 1g
  - Deficitul calculat conform ecuatiei Ganzoni este de **718mg** ( Hb tinta 12g/dl)



# Diagnostic

---

- Gastrită acută hemoragică indusă de consumul AINS
- Anemie normocromă normocitară secundar hemoragică
- Hipopotasemie
- Hiperuricemie

# Evolutie



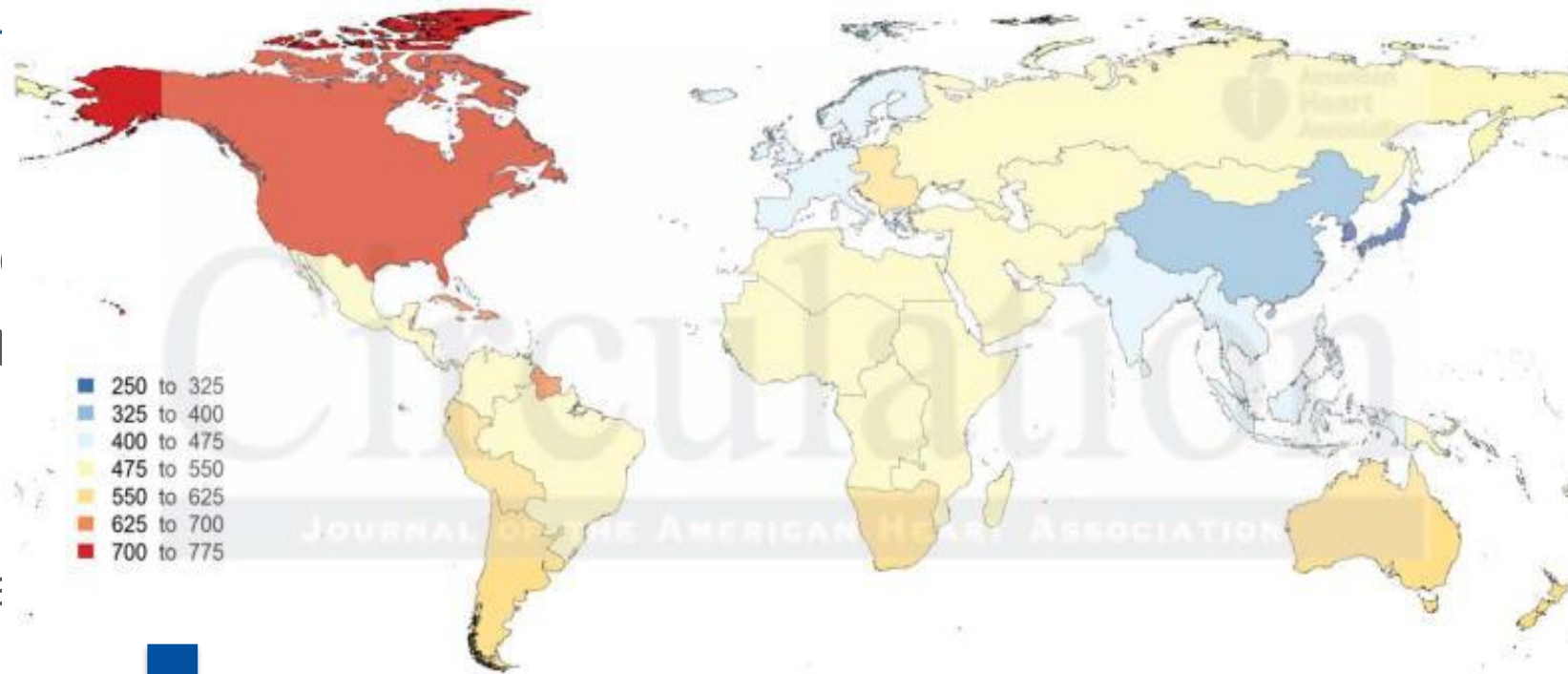
---

- Favorabilă
- Continuarea tratamentului cu HMMM până la disparitia melenei
- Continuarea tratamentului cu IPP cel puțin 6 săptămâni
- Gastroscoapie de control
  - Absenta hemoragiei cu mentinerea unei congestii fundice si corporeale



# Risc crescut de s

- Cel puțin 2% din pacienți  
avea un eveniment major  
– 20% populația Română  
(România)
  - Dacă doar 3% au fibrilație



**2400 pacienti/an cu o sângerare majoră**

# Cum reducem riscul?

**Table 12** Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores

Modifiable bleeding risk factors
Hypertension (especially when systolic blood pressure is $>160$ mmHg) <sup>a,b,c</sup>
Labile INR or time in therapeutic range $<60\%$ in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs <sup>a,d</sup>
Excess alcohol ( $\geq 8$ drinks/week) <sup>a,b</sup>
Potentially modifiable bleeding risk factors
Anaemia <sup>b,c,d</sup>
Impaired renal function <sup>a,b,c,d</sup>
Impaired liver function <sup>a,b</sup>
Reduced platelet count or function <sup>b</sup>
Non-modifiable bleeding risk factors
Age <sup>e</sup> ( $>65$ years) <sup>a</sup> ( $\geq 75$ years) <sup>b,c,d</sup>
History of major bleeding <sup>a,b,c,d</sup>
Previous stroke <sup>a,b</sup>
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant <sup>a,c</sup>
Cirrhotic liver disease <sup>a</sup>
Malignancy <sup>b</sup>
Genetic factors <sup>b</sup>
Biomarker-based bleeding risk factors
High-sensitivity troponin <sup>e</sup>
Growth differentiation factor-15 <sup>e</sup>
Serum creatinine/estimated CrCl <sup>e</sup>

# Sângerarea gastrointestinală la pacienții cu ACO

---

- Istoricul de sângerare cât și prezența anemiei sunt părți componente ale evaluării unui pacient ce prezintă indicație de ACO
- **MAJORITATEA** sângerărilor sunt gastrointestinale
- Comparativ cu warfarina, riscul de sângerare GI a fost crescută pentru
  - Dabigatran 150 mg bid
  - Rivaroxaban 20mg od
  - Edoxaban 60mg od
- Riscul de sângerare gastrointestinală a fost similar cu warfarina pentru
  - Dabigatran 110 mg bid
  - Apixaban 5mg bid
- **PACIENTII CARE AU SURSA DE SÂNGERARE IDENTIFICATĂ POT FI REINIȚIAȚI CU ACEIAȘI DOZA**



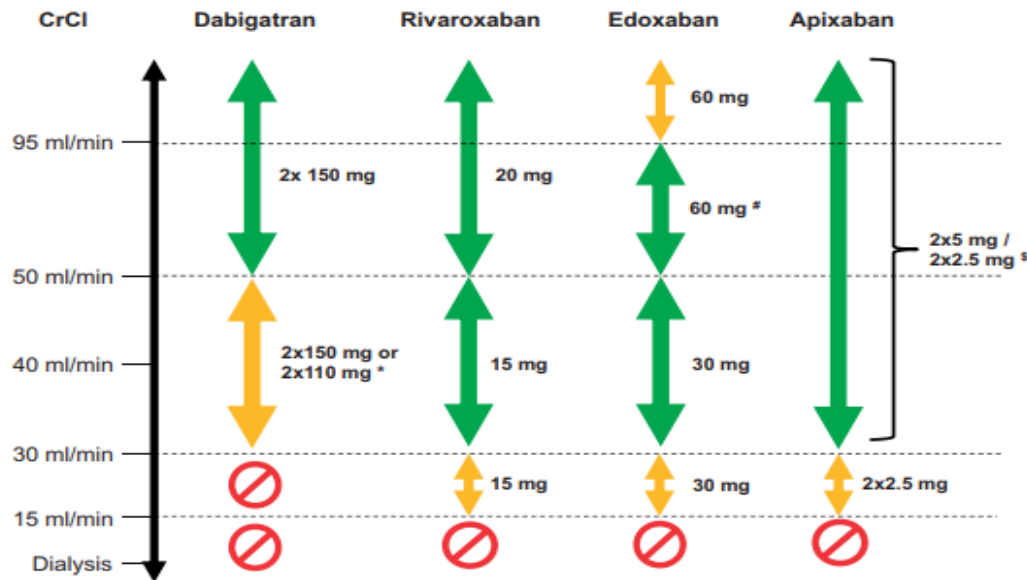
# Recomandările post sângerare

---

- Tratamentul anticoagulant trebuie oprit temporar pentru controlul sângerărilor active
- Contraindicații absolute după o sângerare sunt rare
- Când există sângeri repetate schimbarea anticoagulantului poate fi luată în considerare
- Unele cauze pot fi identificate și rezolvate
  - Ulcere digestive
  - Hipertensiune necontrolată
  - Anevrisme cerebrale
- Reinițierea anticoagularii după un eveniment este justificabilă clinic

# Dar pacienta are boala cronica de rinichi.....

- Stage IIIA
  - CKD-EPI **54 ml/min/1,73mp body surface**



**Figure 4** Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. <sup>\*</sup>2 × 110 mg in patients at high risk SmPc). <sup>#</sup>Other dose reduction criteria may apply (weight ≤60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). <sup>§</sup>2 × 2.5 mg only if at three fulfilled: age ≥80 years, body weight ≤60 kg, creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L). Orange arrows indicate cautionary use (dabigatran in severe renal insufficiency, FXa inhibitors in severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function); see text for details.

Serum Creatinine:  ☒ mg/dL ☐ μmol/L

Serum Cystatin C:  mg/L

Age:  Years

Gender: ☐ Male ☒ Female

Race: ☐ Black ☒ Other

Standardized Assays: ☒ Yes ☐ No ☐ Not Sure

Remove body surface adjustment: ☐ Yes ☒ No ☐ Not Sure

CALCULATE

## Results

CKD-EPI creatinine equation (2009)	54	mL/min/1.73m <sup>2</sup>
CKD-EPI creatinine-cystatin equation (2012)	N/A	mL/min/1.73m <sup>2</sup>
CKD-EPI cystatin C equation (2012)	N/A	mL/min/1.73m <sup>2</sup>
MDRD study equation	54	mL/min/1.73m <sup>2</sup>

For persons under 18 years of age, use the [pediatric GFR calculator](#).

## IS IT CKD?

Either of the following must be present for ≥3 months to be CKD:

- GFR less than 60 ≥3 months
- ACR ≥30 mg/g or other markers of kidney damage

Click to learn [more](#).

Equation used to estimate GFR?

- ☒ CKD-EPI Creatinine (2009)
- ☐ CKD-EPI Creatinine-Cystatin C (2012)
- ☐ CKD-EPI Cystatin C (2012)
- ☐ MDRD Study Equation

# Interacțiuni ale DOAC

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiarrhythmic drugs:</b>					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data <sup>a</sup>	+40%	Minor effect <sup>a</sup> (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect

<b>Antiphlogistics</b>					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
<b>Antacids</b>					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect	No effect
<b>Others</b>					
Carbamazepine <sup>b</sup> ; Phenobarbital <sup>b</sup> ; Phenytoin <sup>b</sup> ; St John's wort <sup>b</sup>	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	minus 35%	Up to minus 50%
<b>Other factors:</b>					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥ 75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		
Renal function	Increased plasma level	See specific dose instructions according to renal function			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥ 3			



# Discutie

---

- Artroza este o boală debilitantă pentru persoanele vârstnice
  - Necesită frecvent asocierea de antalgice potente si AINS pentru controlul simptomelor
- Îmbatrânirea populației crește incidența fibrilației atriale și riscul de expune pacienții la tratament cu antiinflamatoare
- Anemia la persoanele vârstnice nu este ușor tolerată și este un factor de agravare al suferințelor cronice cardiovasculare
- În cazul de față pentru o conduită prudentă pacientei i s-a prescris pentru 2 luni Apixaban 2,5 mg bid, urmat ulterior de reevaluare și prescriere apixaban 5 mg bid

# De reținut

---

- DOAC sunt “patient friendly”
  - Nu necesită monitorizare INR
- Chiar și pacienții vârstnici pot fi reinițiați pe același anticoagulant la aceeași doză sau mai mică dacă se stabilește sursa sângerării și în funcție de statusul clinic
- Riscurile de decompensare a afecțiunilor cardiace în caz de anemie este mai mare la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare preexistente
  - Anemia scade aportul tisular de oxigen