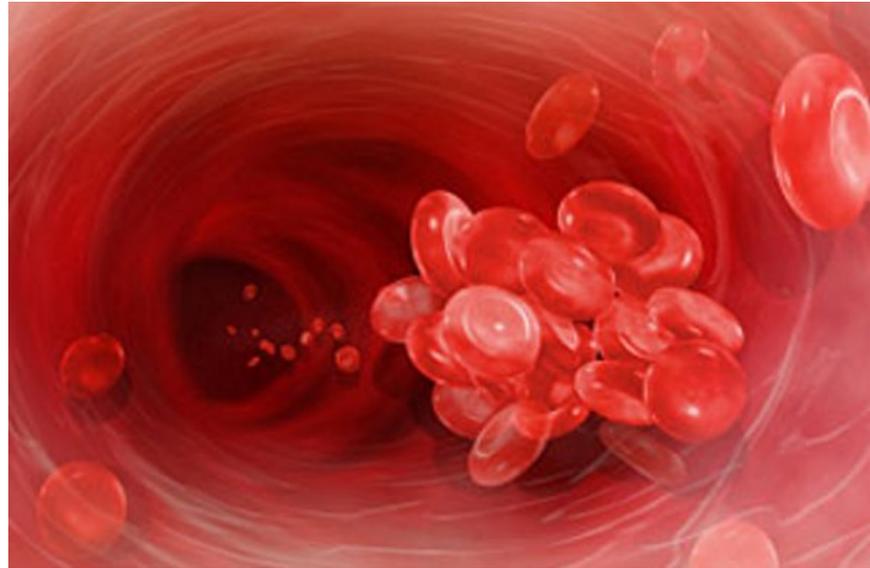


MPN
-BLODPROPP OG BLØDNING
Behandling og forebygging

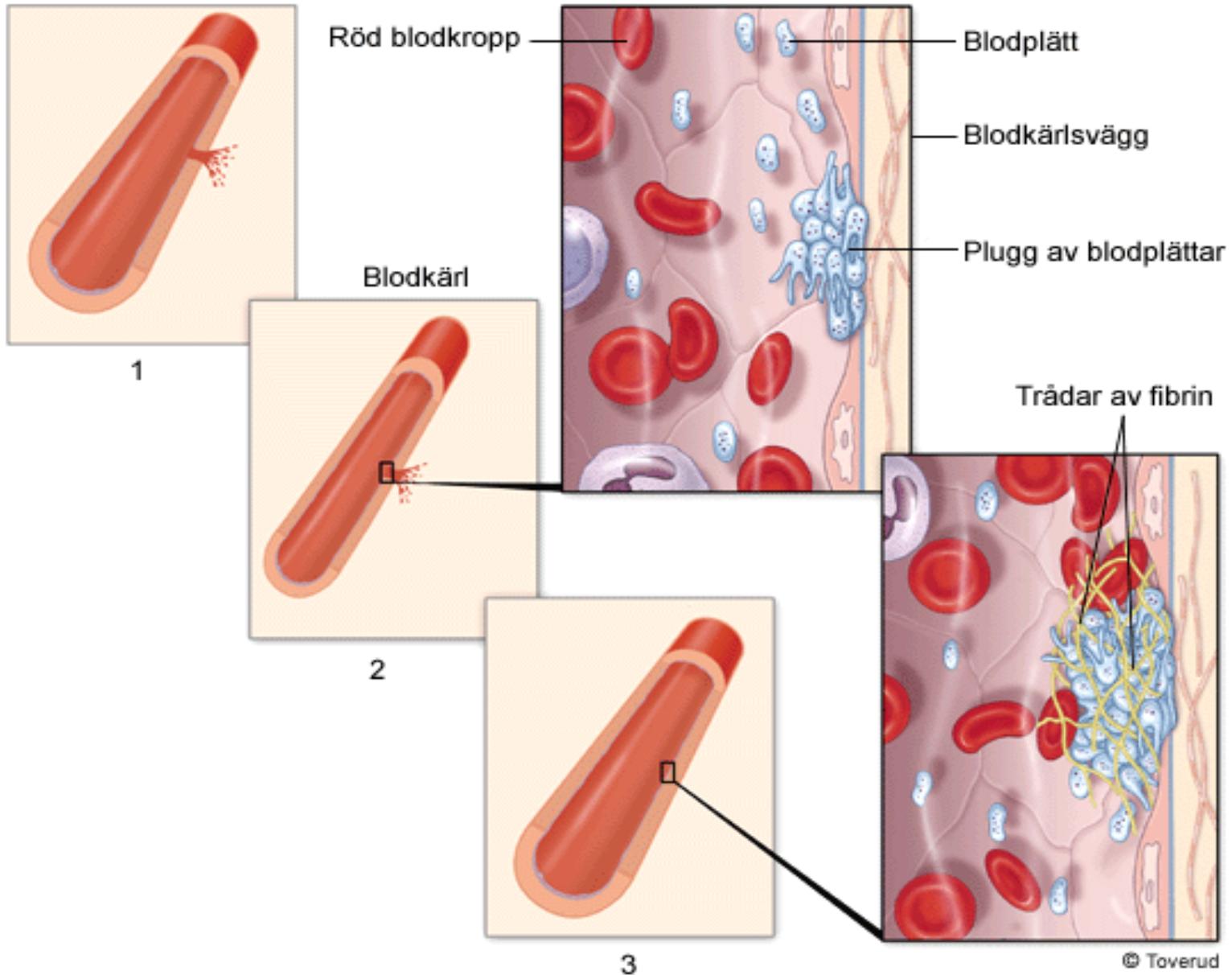


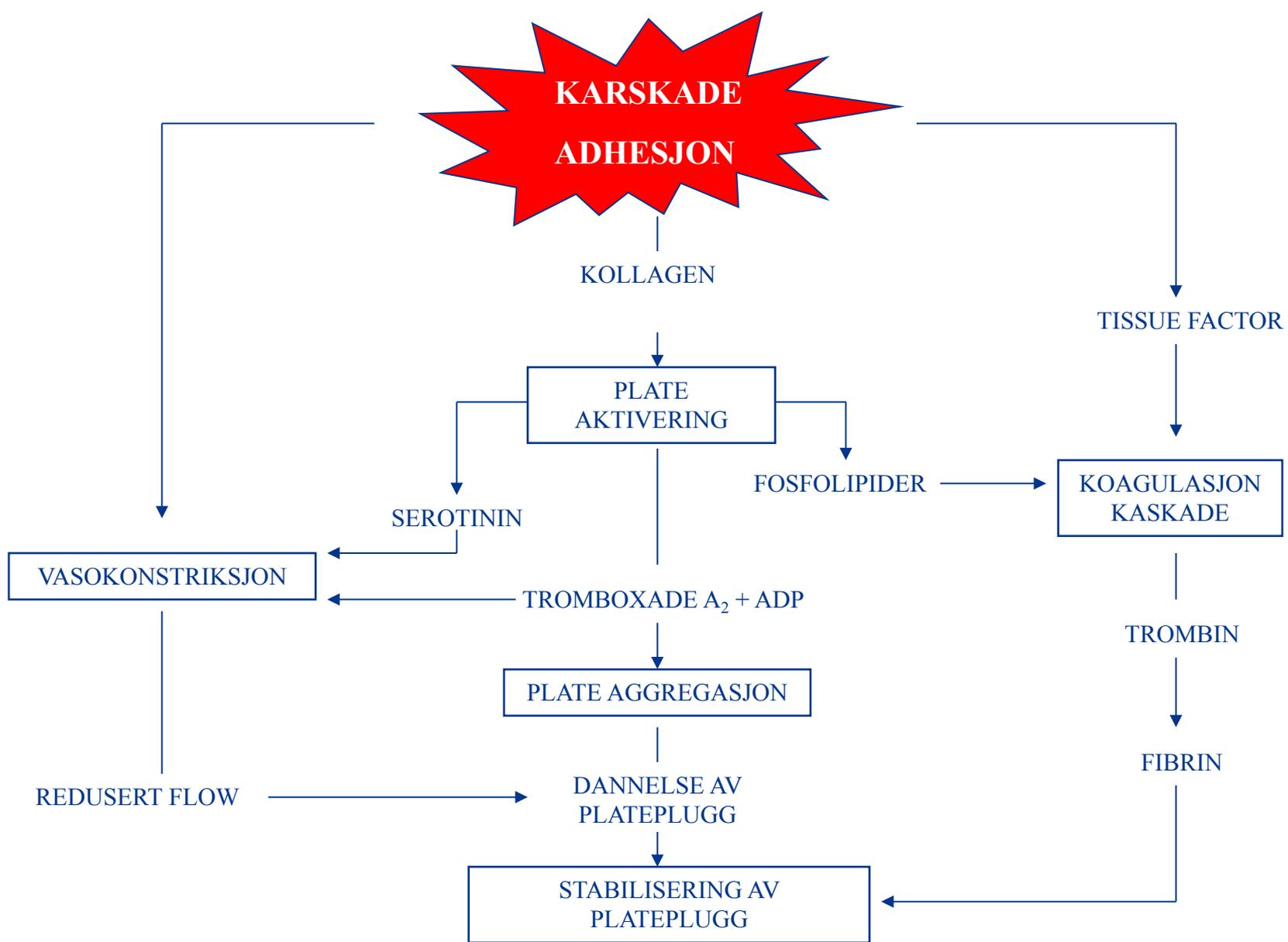
Ellen Brodin, Overlege, PhD
Avdeling for blodsykdommer, AHUS

Disposisjon;

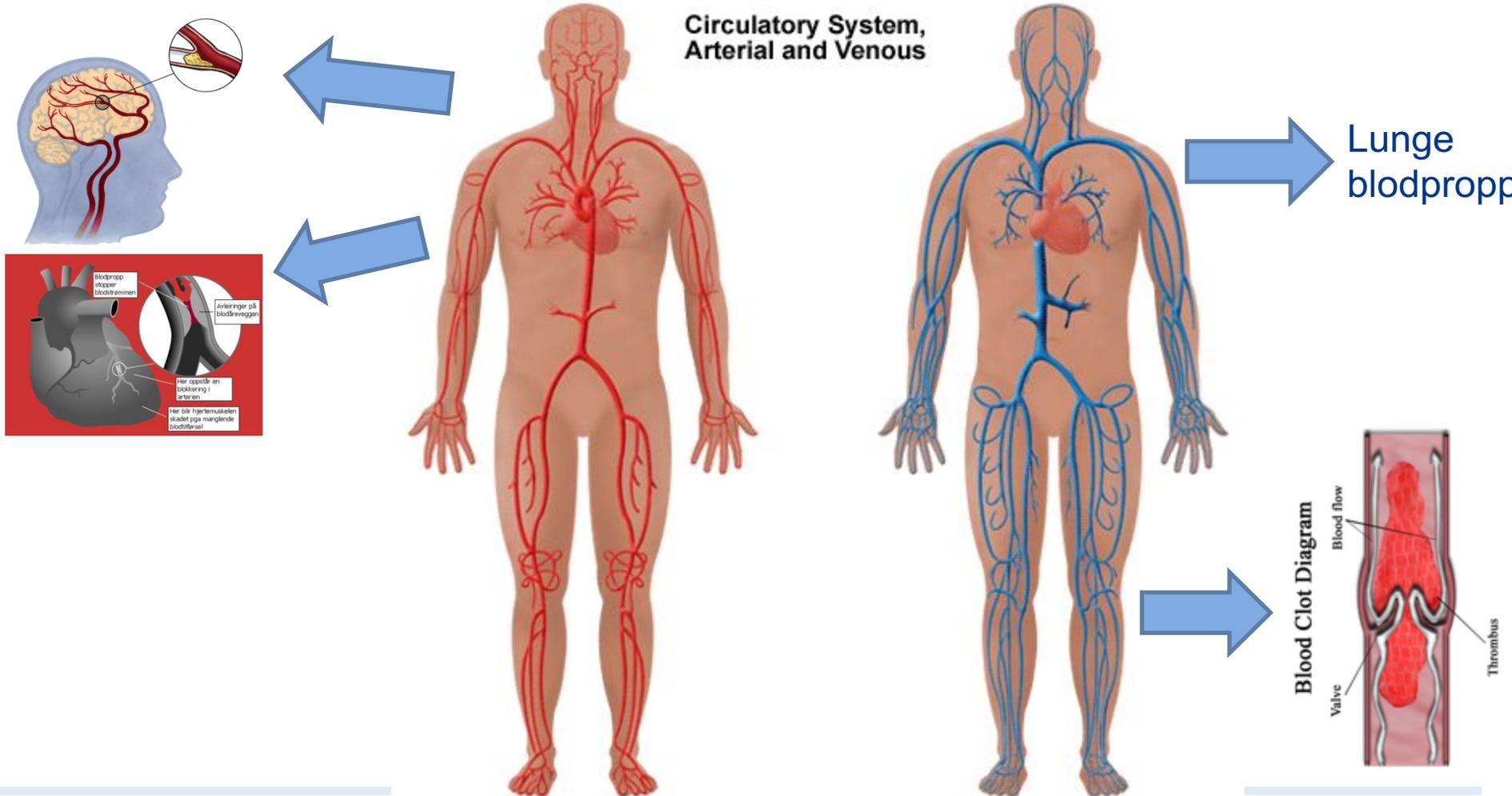
- Blodlevrings systemet- Mekanismer for blodpropp og blødning
- Arterielle og venøse blodpropper
- MPN og blodpropper- Epidemiologi
- Hvorfor gir MPN blodpropper?
- Hvor stor er risikoen for blodpropper ved de ulike MPN?
- Hvordan behandle og forebygge blodpropper
- MPN graviditet og hormonterapi
- Årsakere til blødning

Blodlevring/blodkoagulasjon



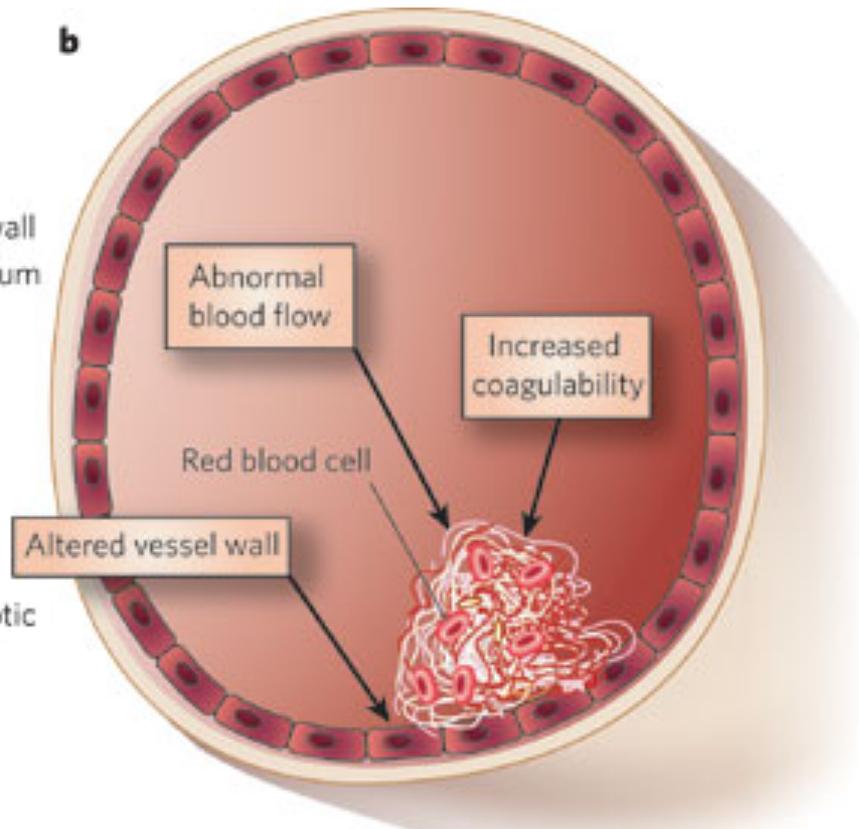
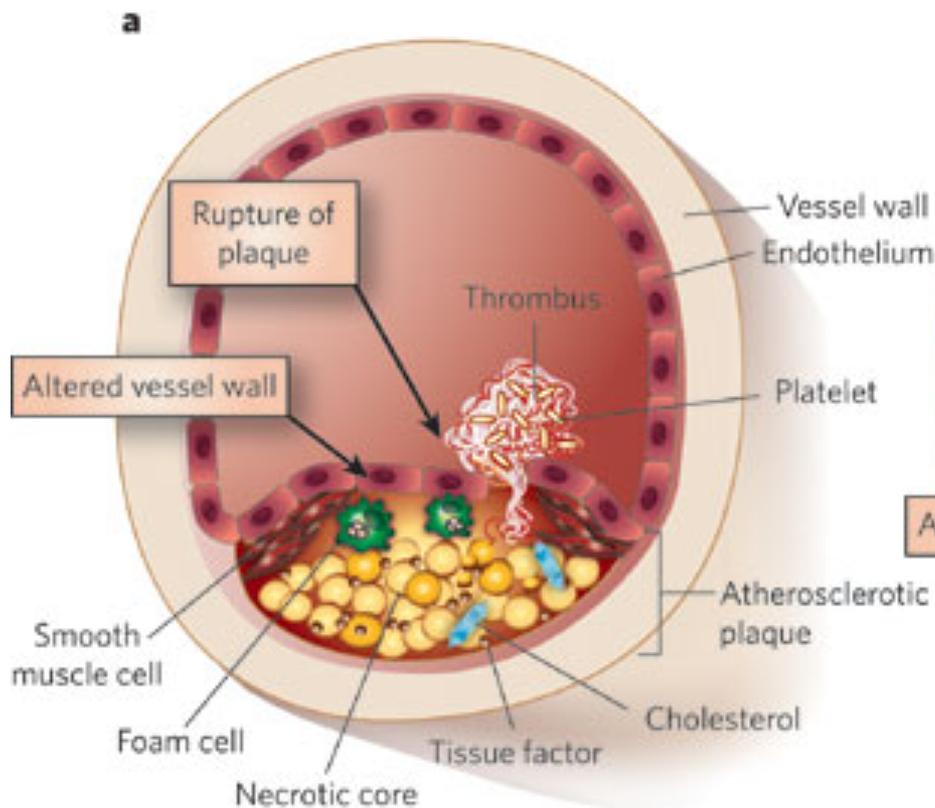


Blodpropper kan oppstå i hele blodåresystemet



a: Arteriell trombose

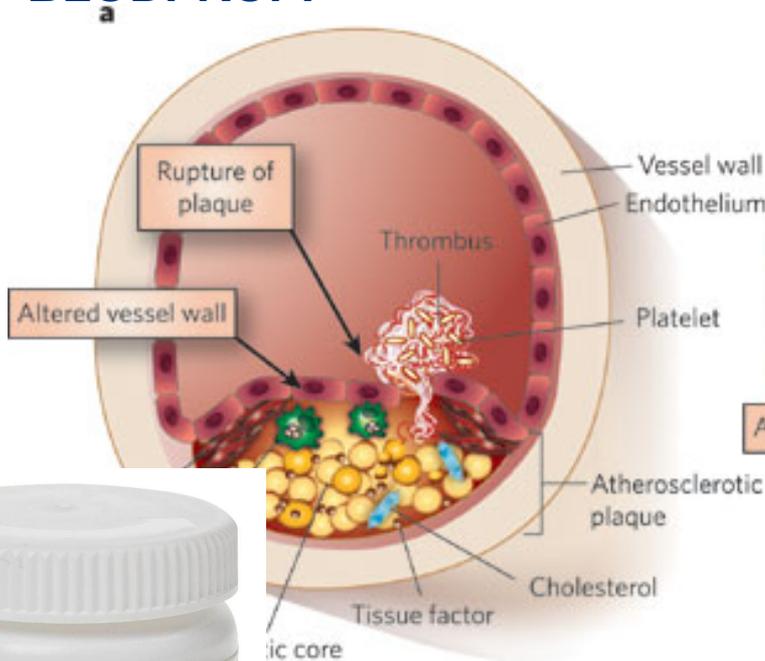
b: Venøs trombose



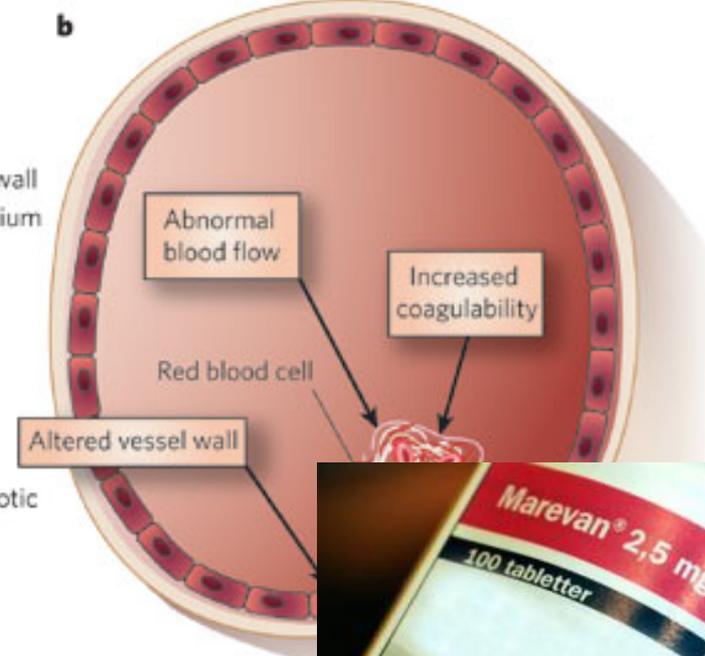
HJERTEINFARKT
SLAG
ANGINA

DYP VENE TROMBOSE I
ben eller mage/tarm /lever
LUNGE EMBOLI

ARTERIER; PLATENE LAGER BLODPROPP



VENER; BLODLEVRINGSSYSTEMET LAGER BLODPROPP



HJERTEFARKT
SLAG
ANGINA



DYP VENE TROMBOSE
LUNGE EMBOLI

EPIDEMIOLOGI; Hvor stort er problemet?

- Risiko for tromboser for PV, ET, PMF ca 20%
- Arterielle tromboser vandligst. Tromboser på venesiden kan være på uvandlige steder som lever, tarm, milt

	<i>Patients no.</i>	<i>Major thromboses % of pts</i>	<i>Arterial % of pts</i>	<i>Venous % of pts</i>
<i>Polycythaemia vera</i>				
GISP ¹⁴	1213	34	66	33
Passamonti <i>et al.</i> ¹⁵	163	34	64	36
Marchioli <i>et al.</i> ¹⁶	1638	38.6	75	25
Gangat <i>et al.</i> ¹⁷	459	22	64	42
<i>Essential thrombocythaemia</i>				
Chim <i>et al.</i> ¹⁸	231	13	96.7	3.3
Besses <i>et al.</i> ¹⁹	148	25	NA	NA
Wolanskyj <i>et al.</i> ²⁰	322	26.3	NA	NA
Jensen ²¹	96	14	85	15
Campbell <i>et al.</i> ²²	776	9.7	82.7	7.3
Carobbio <i>et al.</i> ²³	439	29.4	68.2	31.8

Abbreviations: ET, essential thrombocythaemia; NA, not available, no., number; pts, patients; PV, polycythaemia vera.

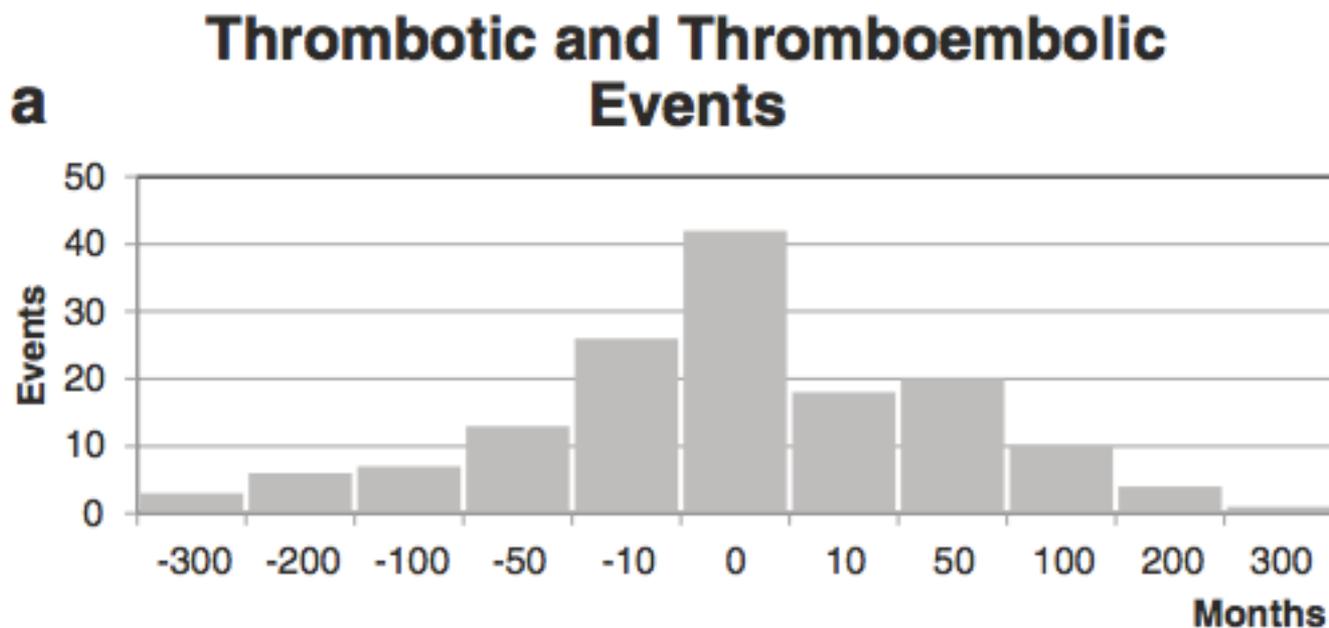
RESEARCH

Open Access

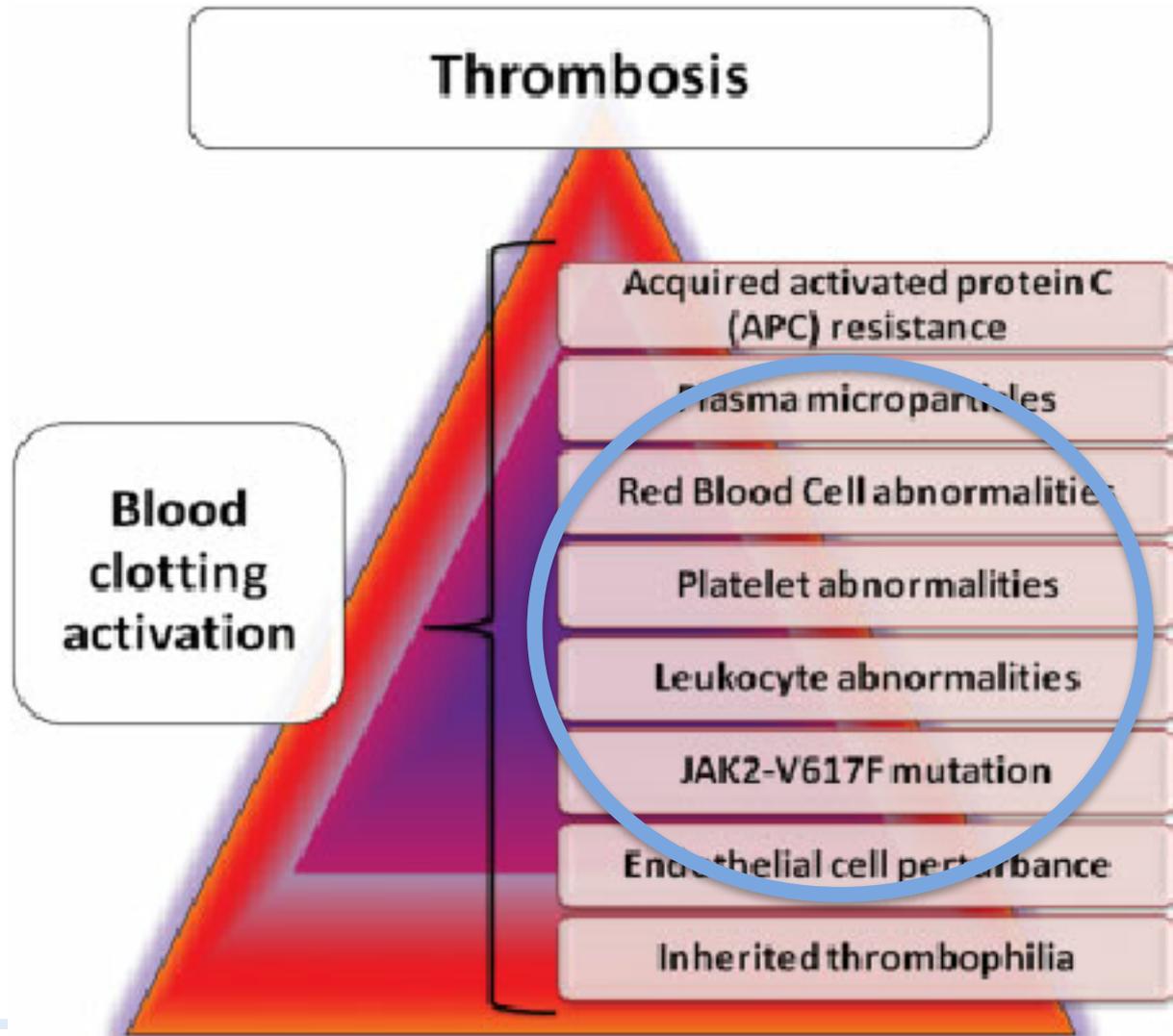


Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry

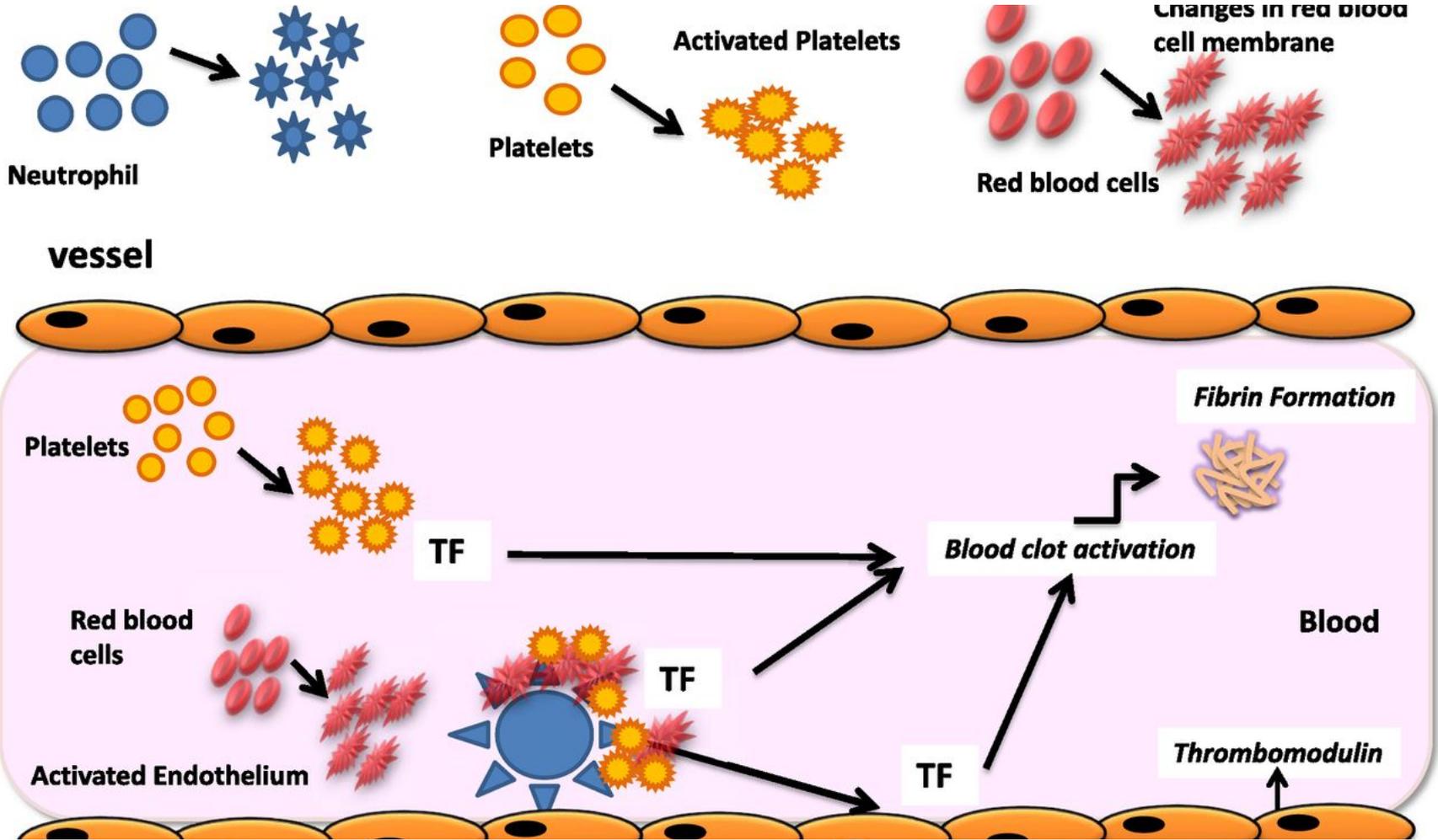
A. Kaifie^{1†}, M. Kirschner^{1†}, D. Wolf², C. Maintz³, M. Hänel⁴, N. Gattermann⁵, E. Gökkurt⁶, U. Platzbecker⁷, W. Hollburg⁸, J. R. Göthert⁹, S. Parmentier¹⁰, F. Lang¹¹, R. Hansen¹², S. Isfort¹, K. Schmitt¹, E. Jost¹, H. Serve¹¹, G. Ehninger⁷, W. E. Berdel¹³, T. H. Brümmendorf¹, S. Koschmieder^{1*} and for the Study Alliance Leukemia (SAL)



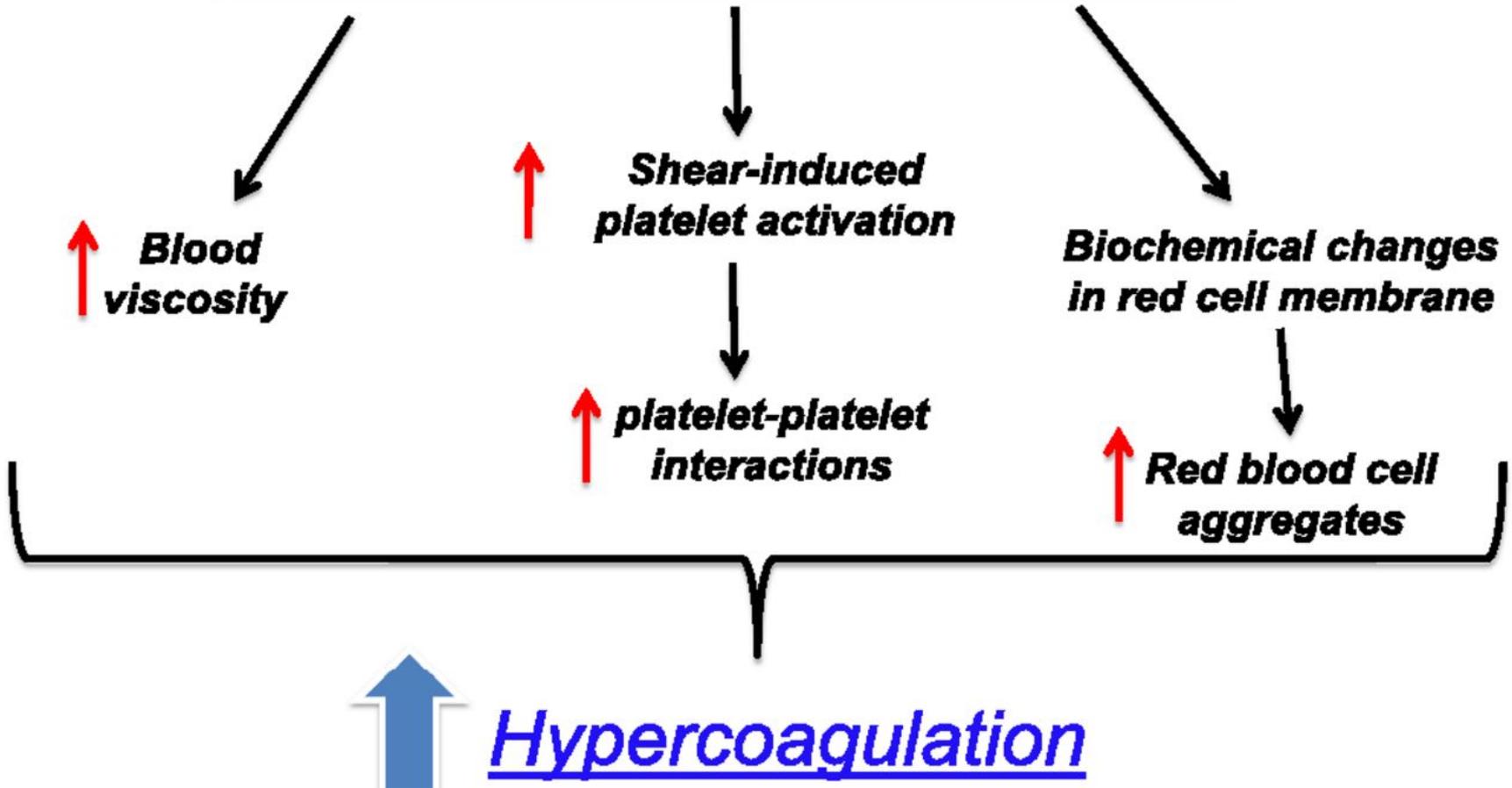
Mekanismen for blodpropp ved MPN er MER kompleks

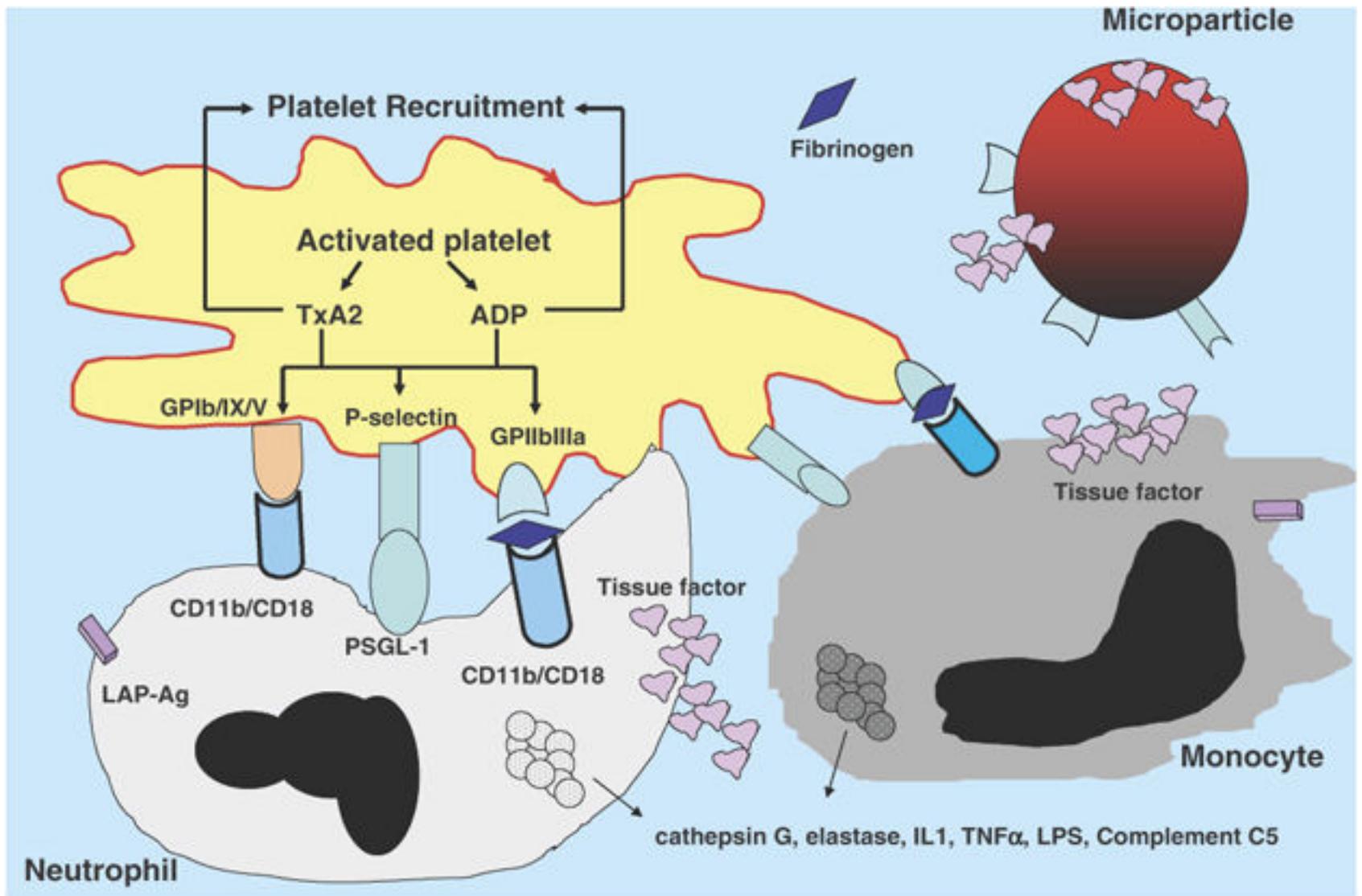


Patogenesen



Elevated hematocrit





Kan vi si noe mer om hvem som har høyest risiko for blodpropp?

Risikofaktorer for arterielle trombose ved MPN

- Alder (>65 år)
- Tidligere blodpropp
- Økt antall røde blodceller
- Forhøyede hvite
- Trombose er IKKE assosiert med platetallet

Høyt blodtrykk, høyt kolesterol, diabetes og røyking

JAK2V617F mutasjonen

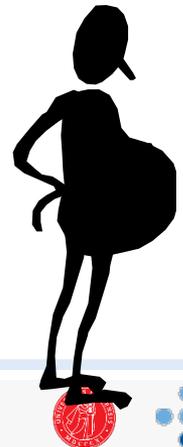
2 x økt risiko ved PV

PMF I kombinasjon med forhøyede hvite

Assosiert med atypiske blodpropper

Spesifikke Risikofaktorer for Venøs trombose

- Fedme
- Immobilisering
- Østrogentilskudd (p-piller, HRT)
- Kirurgi
- Traume
- Graviditet/etter fødsel



Hvordan klassifisere risiko for blodpropp?

International prognostic score for Thrombosis ved ET (IPSET-T)

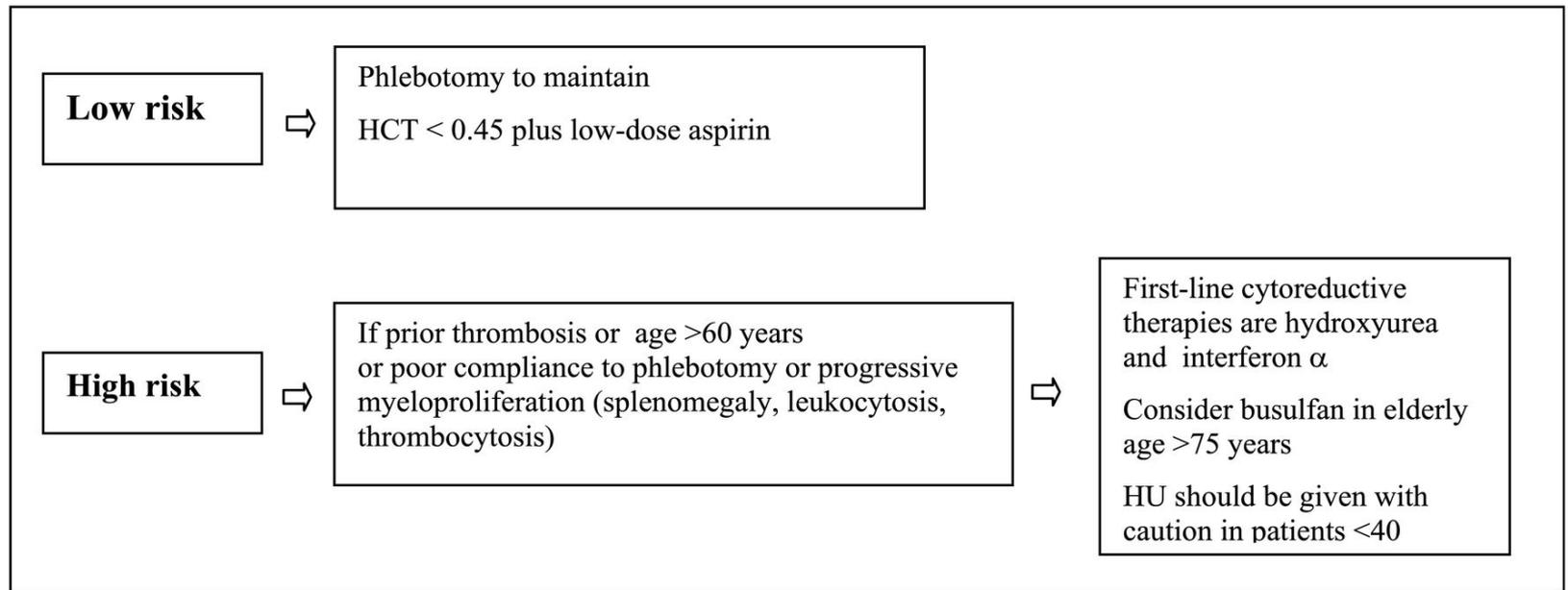
Risk factor	Hazard ratio	Score
Age > 60 years	1.5	1
Cardiovascular risk factors ^a	1.56	1
Previous thrombosis	1.93	2
<i>JAK2V617F</i> mutation	2.04	2

Hvordan forebygge blodpropper ved Polycytemia vera ?

- ECLAP-studien var dobbelt-blindet placebokontrollert og randomisert
- 532 pasienter fikk lavdose ASA eller placebo
- 3 års oppfølging
- ASA ga signifikant reduksjon av det primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og venøs tromboembolisme)
- PV-pasienter skal ha lavdose ASA hvis ikke kontraindikasjoner
- Unntak hvis $trc > 1500$ (økt blødningstendens) -> cytoreduktiv behandling først

Flow chart of the recommended treatment for patients with PV.

Table 2. Flow chart of the recommended treatment for patients with PV



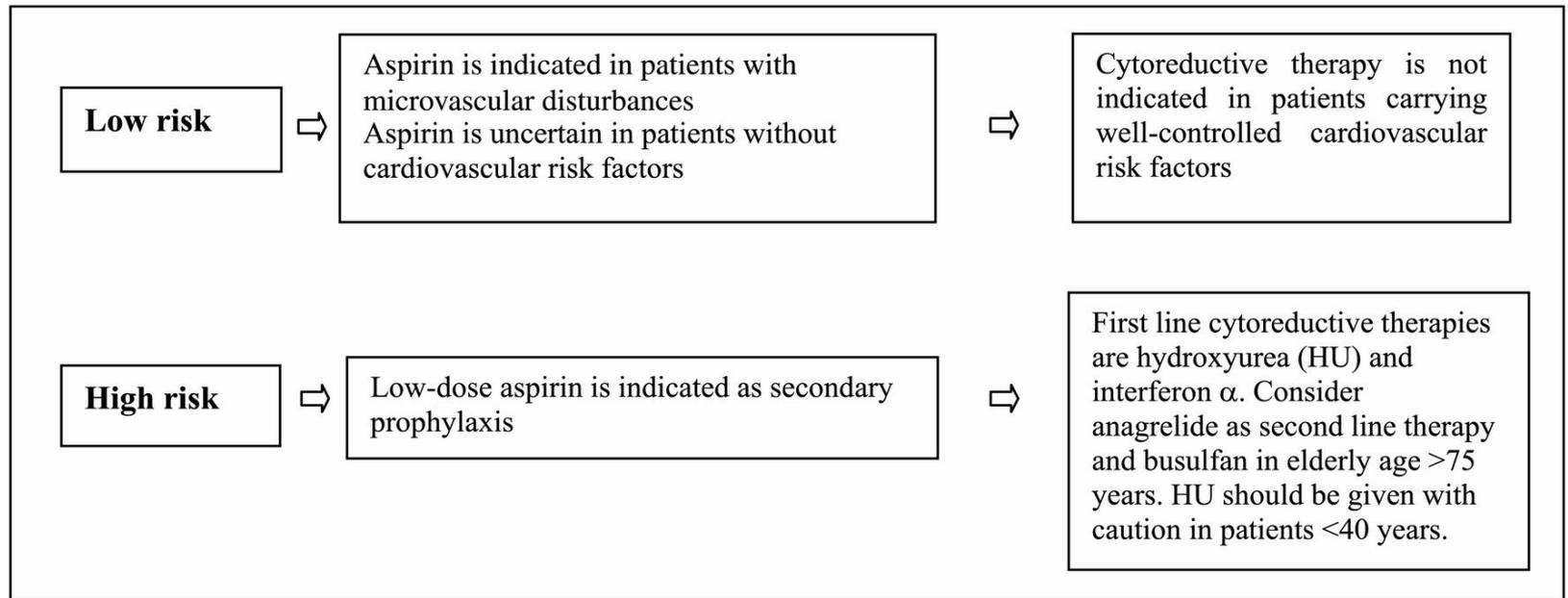
Tiziano Barbui et al. Blood 2013;122:2176-2184

Hvordan forebygge blodpropper ved ESSENSIELL TROMBOCYTOSE og Myelofibrose ?

- Ingen RANDOMISERTE STUDIER !!!
- Ikke anbefalt hos alle pasienter med ET, men hos:
 - Høyrisk (>60 år eller tidligere trombose)
 - Lavrisk med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom
 - Lavrisk med mikrovaskulære symptomer (erytromelalgi)
 - Kan vurderes hos lavrisk som er JAK2+
- Pasienter med $trc > 1500$ skal ikke ha ASA pga. høy blødningsrisiko

Flow chart of the recommended treatment for patients with ET.

Table 3. Flow chart of the recommended treatment for patients with ET



Tiziano Barbui et al. Blood 2013;122:2176-2184

Forebygge blodpropp – Andre tiltak

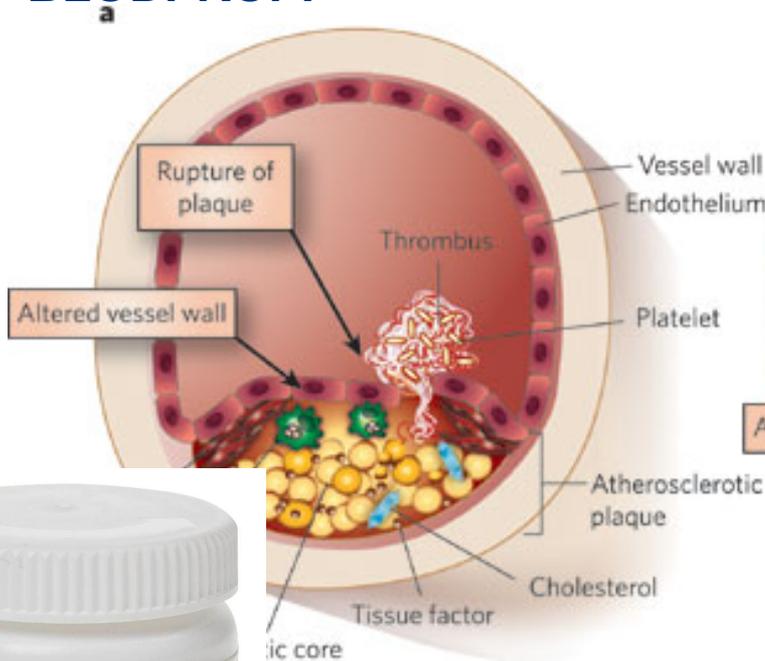
- Livsstils intervensjon;
 - Kosthold
 - blodtrykks kontroll,
 - fysisk aktivitet,
 - Røykeslutt

Hvordan forebygge nye blodpropper sekundær forebygging

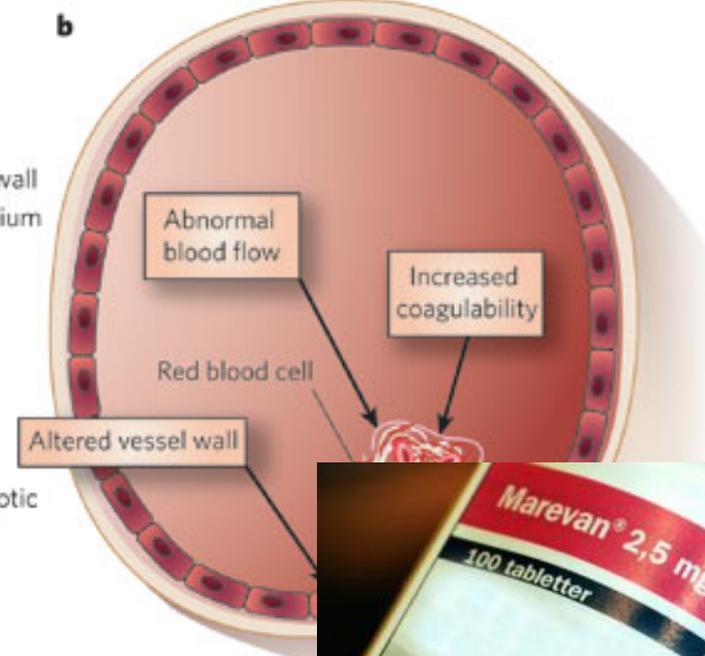
- Ved MPN gir ASA god primær forebygging av både arterielle og venøse tromboser; Men hva ved tilbakevinnende blodpropp?
- Det finnes kun 1 retrospektiv studie (167 pasienter)
- 33.6% fikk tilbakevinnende blodpropp (7.6 per 100 pasient-år)
- Blodproppen kom samme sted som den første.
- **ALDER > 60 ÅR VAR EN KLAR RISIKOFAKTOR FOR TILBAKEVINNENDE BLODPROPP**
- 40% av pasientene med tilbakevinnende blodpropp var ikke tilfredstillende behandlet med cytoreduktiv terapi eller hadde ikke fått tilfredstillende forebyggende behandling mot blodpropp

De stefano 2008

ARTERIER; PLATENE LAGER BLODPROPP



VENER; BLODLEVRINGSSYSTEMET LAGER BLODPROPP



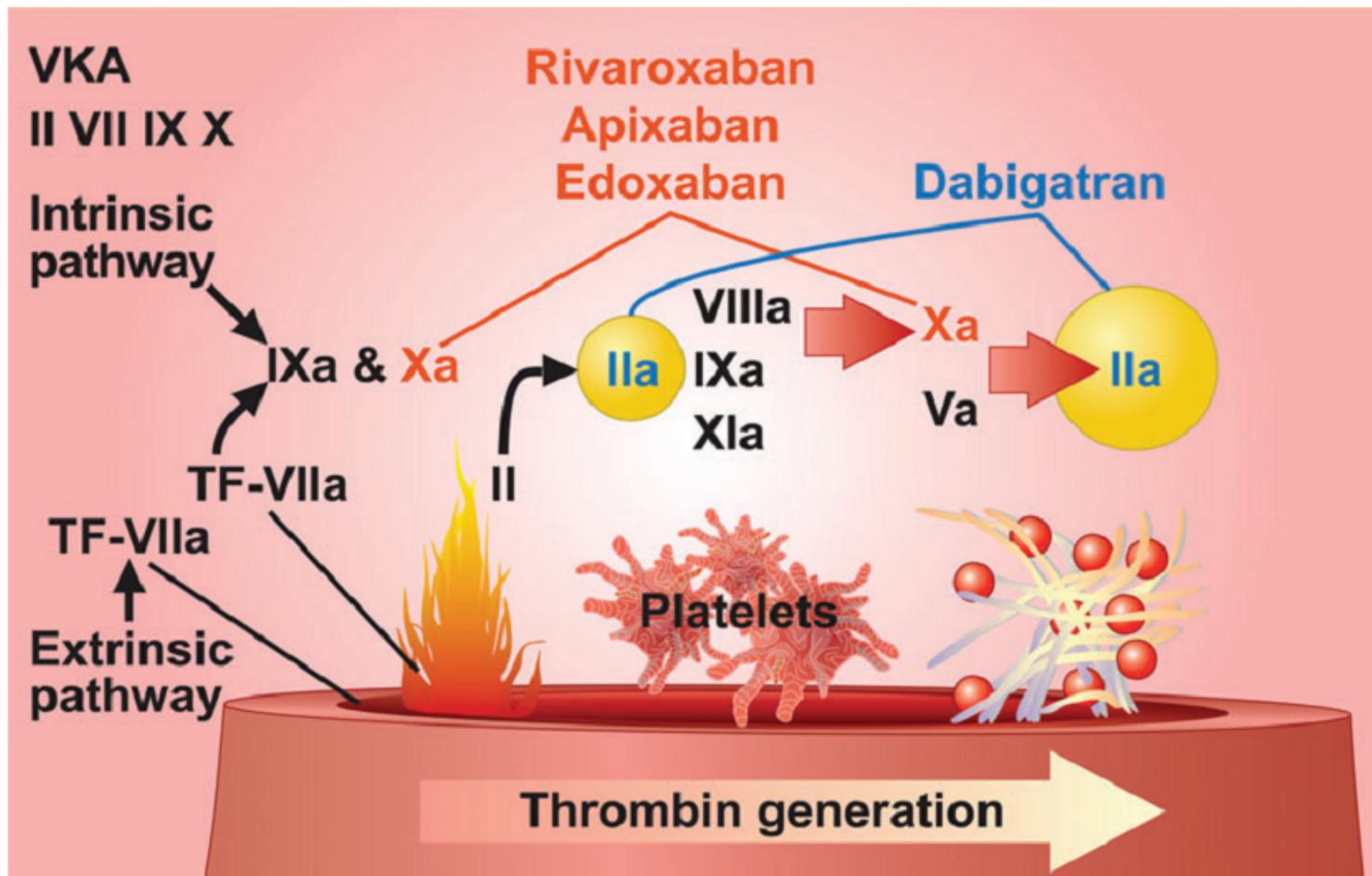
HJERTEFARKT
SLAG
ANGINA

Ved sekundær forebygging
Behandler man arterielle og
Venøse tromboser forskjellig



DYP VENE TROMBOSE
LUNGE EMBOLI

Dersom man får blodpropp på vene siden er behandlingen rettet mot å hemme blodlevringssystemet;



Behandling av VTE:

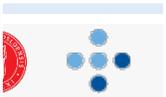


Menneskelig nær – faglig sterk



Direkte virkende orale antikoagulantia- (DOAK), Godkjente indikasjoner i Norge pr 01.10.16

Virkestoff	Handels- -navn	Virkning	Godkjent indikasjon	Refusjon	Nye indikasjoner
Dabigatran	Pradaxa	Trombin- hemmer	-Postoperativ tromboseprofylakse ortopedi -Atrieflimmer -VTE	Ja Ja Ja	
Rivaroxaban	Xarelto	Faktor Xa- hemmer	-Postoperativ trombose profylakse ortopedi -Atrieflimmer -VTE	Ja Ja Ja	
Apixaban	Eliquis	Faktor Xa- hemmer	-Postoperativ trombose profylakse ortopedi -Atrieflimmer -VTE	Ja Ja Ja	
Edoxaban	Lixiana	Faktor Xa- hemmer	-Atrieflimmer -VTE	Ja Ja	



Nye perorale antikoagulantia

Komparativ farmakokinetikk og farmakodynamikk

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mål	FII, VII, IX, X	FIIa	FXa	FXa
T _{max}	72-96 t	1.5-3 t	2-4 t	1-3 t
Halveringstid	40 t	12-14 t	9-13 t	9-14 t
Proteinbinding	99 %	35 %	> 90 %	87 %
Metabolisme	Lever (CYP2C9)	Konjugering	Lever (CYP3A4/2J2)	Lever (CYP3A4)
Renal ekskresjon*	Ingen	80 %	33 %	25 %
Administrering	En gang daglig	En eller to daglig	En gang daglig	To ganger daglig
Monitorering	INR	Ikke nødvendig	Ikke nødvendig	Ikke nødvendig
Antidot	Vitamin K	Ingen	Ingen	Ingen
Mateffekter	Interaksjoner	Forsinker absorpsjon	Forsinker absorpsjon	Ikke rapportert
Interaksjoner	CYP 2C9 (CYP3A4, CYP1A2)	Potente P-gp hemmere PPIs reduserer abs.	Potente CYP3A4 hemmere og P-gp hemmere	Potente CYP3A4 hemmere

Antikoagulasjonsbehandling ved MPN

- Det foreligger ingen evidens for bruk av DOAK ved venøse blodpropper og MPN
- I en studie av 2039 pasienter fra 2013 brukte 2 % av pasientene Rivaroxaban
- Foreløpig anbefaler ikke gjeldende retningslinjer bruk av DOAK
- Eneste behandlingsalternativet er warfarin
- Ved vene blodpropp uten kjent utløsende årsak – behandling med Warfarin på ubestemt tid
- Ved veneblodpropp i mage / lever blodfortynnende behandling på ubestemt tid

- Sannsynligvis har DOAK god forebyggende effekt også ved MPN og venøse tromboser.....

Risk Factors for Recurrence After a First VTE Event

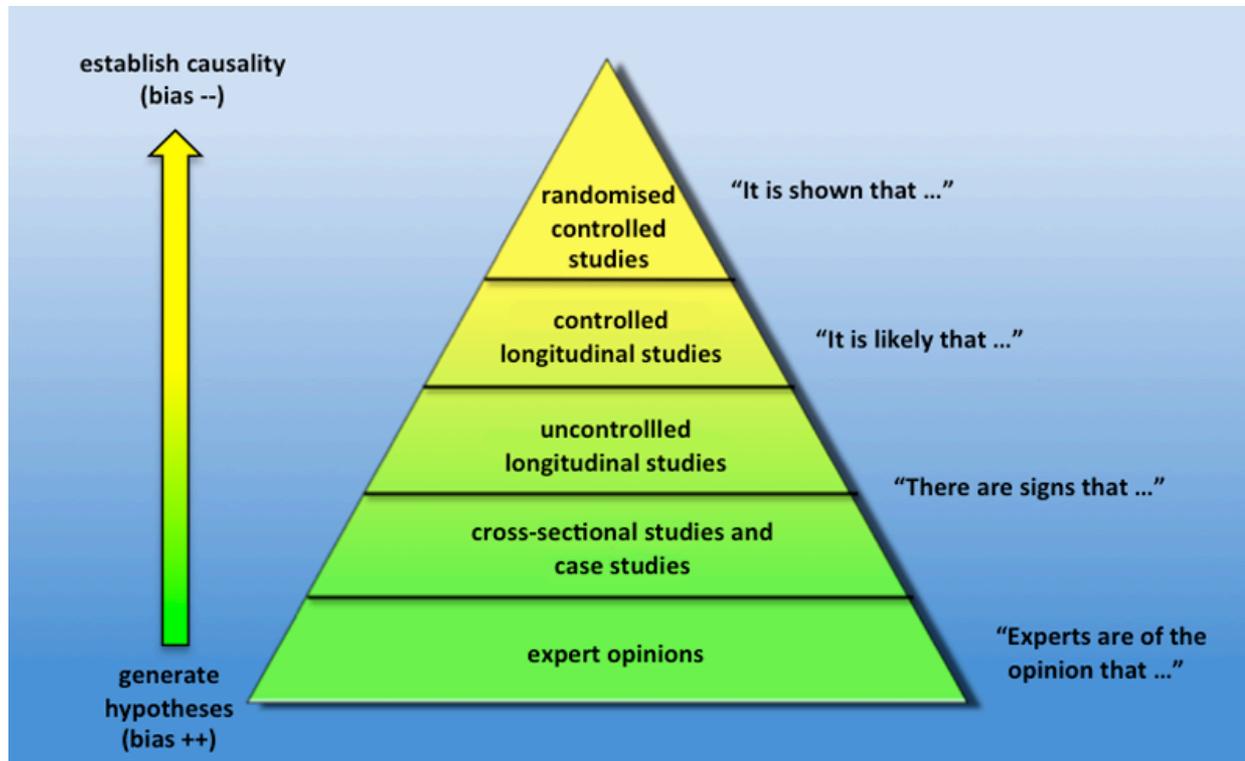
Thrombosis-related	<ul style="list-style-type: none">• Unprovoked event• Nonsurgical transient vs surgical risk factor associated with the first event• Proximal (especially if iliofemoral) vs distal DVT• PE• Persistence of residual vein thrombosis
Patient-related	<ul style="list-style-type: none">• Men• Active cancer• APL• Inherited thrombophilic alterations• Pregnancy and puerperium• Hormonal therapies• Obesity• Presence of inferior vena cava filter• Polycythemia vera and essential thrombocythemia, especially in the presence of JAK2 V617F mutation

MPN og graviditet



MPN, GRAVIDITET OG HORMONTERAPI

- Det foreligger svært begrenset med litteratur på området
- Anbefalinger bygger på erfaringer



MPN og GRAVIDITET

- 60-70% av svangerskap rapportert som ukompliserte
- Komplikasjoner assosiert med JAK-2
- Risiko for morkake komplikasjoner- (Tromboser)
- Ved tidligere blodpropp skal man ha forebyggende behandling gjennom hele svangerskapet og 6 uker etter avsluttet svangerskap
- Uten tidligere blodpropp; ASA gjennom svangerskapet og lav molekylært heparin 6 uker etter fødsel

Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. Hematology 2006; 246-252

MPN og Hormonterapi

- Det anbefales ikke bruk av kombinasjons p-pille men minipillen
- Ved østrogen tilskudd I menopause anbefales lavest mulig dose dersom det ikke tidligere har vært trombotiske hendelser
- Helt nye data tyder på at dersom man allerede får forebyggende behandling med antikoagulasjon er det trygt å bruke østrogenholdige preparater som feks kombinasjons p-pille

Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. Hematology 2006; 246-252

Hva med blødning;

Kaifie et al. *Journal of Hematology & Oncology* (2016) 9:18
DOI 10.1186/s13045-016-0242-9

Journal of
Hematology & Oncology

RESEARCH

Open Access



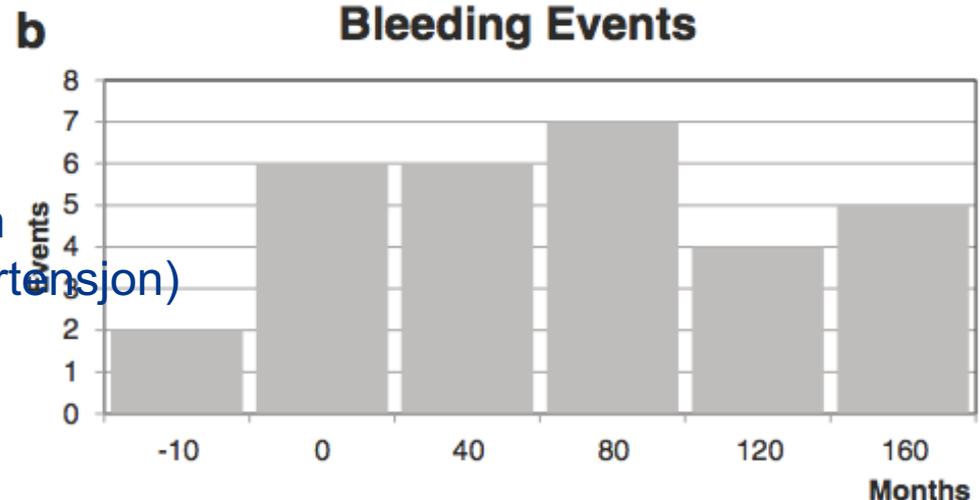
Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry

A. Kaifie^{1†}, M. Kirschner^{1†}, D. Wolf², C. Maintz³, M. Hänel⁴, N. Gattermann⁵, E. Gökkurt⁶, U. Platzbecker⁷, W. Hollburg⁸, J. R. Göthert⁹, S. Parmentier¹⁰, F. Lang¹¹, R. Hansen¹², S. Isfort¹, K. Schmitt¹, E. Jost¹, H. Serve¹¹, G. Ehninger⁷, W. E. Berdel¹³, T. H. Brümmendorf¹, S. Koschmieder^{1*} and for the Study Alliance Leukemia (SAL)

Assosiert med;

- Høye platetall
- Høyt trykk blodårene i magen som følge av forstørret milt (portal hypertensjon)
- Assosiert med platehemming og antikoagulasjon

Months



Oppsummering

- ASA er god forebyggende behandling hos de aller fleste
- Ved blodpropp på venesiden; marevan
- Ingen studier på DOAk og MPN
- Kombinasjonen ASA /marevan gir økt blødnings risiko
- Cytoreduktiv behandling reduserer risiko for blodpropp
- Hormonterapi bør i størst mulig grad unngås

