

Makroskopisk hematuri vid behandling med NOAK

INCIDENSEN ÄR LÅG – SNAR UROLOGISK UTREDNING KRÄVS, VISAR RETROSPEKTIV STUDIE VID HJÄRTSPECIALISTMOTTAGNING

Faris Al-Khalili, med dr, överläkare, Stockholm Heart Center
 ● faris.al-khalili@ki.se

Direktverkande, icke-vitamin K-beroende orala antikoagulantia (NOAK) utgör i dag merparten av alla nysättningar av antikoagulantia inom Stockholms läns landsting [se data och statistik framtagna av Tomas Forslund. Evidens Medicin & läkemedel. 2016;(1):10-2]. Kliniska studier har visat att NOAK är lika effektiva som warfarin för att förebygga stroke och perifer tromboembolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer [1]. Säkerheten hos NOAK har visat sig jämförbar med warfarin och ger mindre risk för intrakraniell blödning. Däremot visade NOAK högre incidens av mag-tarmblödning [2], som utgjorde merparten av rapporterade allvarliga blödningar [3].

Makroskopisk hematuri har utgjort en betydligt mindre andel av rapporterade allvarliga blödningar i studier. Uppföljning i RE-LY-studien, som jämförde dabigatran med warfarin hos patienter med förmaksflimmer, visade att incidensen av allvarlig blödning till följd av hematuri per 100 patienter och år var 0,18 för 110 mg dabigatran, 0,13 för 150 mg dabigatran och 0,13 för warfarin [4]. I ROCKET-AF-studien som jämförde rivaroxaban mot warfarin var motsvarande incidens 0,37 för rivaroxaban och 0,29 för warfarin [5]. I ARISTOTLE-studien, som jämförde apixaban med warfarin, var incidensen 0,13 för apixaban och 0,14 för warfarin [6].

Läkemedelsverket redovisade låga men lika antal inrapporterade incidenser av hematuri hos patienter som behandlades med de olika NOAK-preparaten respektive warfarin år 2015 [7].

Makroskopisk hematuri kan dock förutom oro och besvär för patienten orsaka flera vårdbesök och utredningar. Risken för bristfällig läkemedelsföljsamhet och eventuellt behandlingsuppehåll ökar, något som skulle kunna medföra ökad risk för akut cerebrovaskulär händelse.

God klinisk praxis säger att patienter med hematuri som behandlas med blodförtunnande mediciner ska utredas på samma sätt som patienter utan sådan

terapi på grund av risken för förekomst av allvarliga utredningsfynd. Tidigare studier har visat att prevalensen av hematuri är ungefär densamma vare sig patienten behandlas med antikoagulantia (3,2 procent) eller inte (4,8 procent) [8].

Målet med denna retrospektiva studie var att utreda förekomst av rapporterade händelser av makroskopisk hematuri hos patienter med förmaksflimmer och som behandlas med NOAK vid specialistmottagning. Målet var också att beskriva etiologi, förekomst av allvarlig blödning och fortsatt NOAK-behandling samt incidens av eventuell reblödning.

METOD OCH RESULTAT

Stockholm Heart Center har sedan 2011 bedrivit ett strukturerat omhändertagande av patienter med förmaksflimmer som startar behandling med NOAK [9]. En retrospektiv uppföljning utfördes på totalt 766 patienter med förmaksflimmer; patienterna hade konsekutivt fått NOAK vid vår mottagning mellan december 2011 och april 2014 [10]. Samtliga patienter kom på remiss från huvudsakligen primärvården för utredning och/eller behandling av förmaksflimmer. Uppföljningen av alla patienter fortsatte till slutet av januari 2015.

Godkänt tillstånd finns från etikprövningsnämnden, Karolinska institutet, Solna (dnr 2014/738-31).

233 patienter startade behandling med dabigatran, 282 patienter med rivaroxaban och 251 patienter med

HUVUDBUDSKAP

- Nyupptäckt makroskopisk hematuri hos patienter med förmaksflimmer under behandling med direktverkande orala antikoagulantia bör initiera snar urologisk utredning och behandling av blödningskällan. Detta för att förkorta tiden för eventuell utsättning av antikoagulantia som skyddar mot ischemisk stroke.
- Bakomliggande blödningskälla kan vara allvarligt sjukdomstillstånd, t ex nyupptäckt malignitet i urinvägssystemet.
- Majoriteten av patienterna som haft makroskopisk hematuri kan fortsätta med antikoagulantia efter urologisk utredning och behandling.
- Incidensen av reblödning är låg, och orsaken kan vara annan blödningskälla.

»Risken för bristfällig läkemedelsföljsamhet och eventuellt behandlingsuppehåll ökar, något som skulle kunna medföra ökad risk för akut cerebrovaskulär händelse.«

TABELL 1. Deskriptiva data, utredningsresultat, eventuellt behandlingsavbrott, byte av antikoagulantia och reblödning hos 16 patienter med förmaksflimmer och behandling med NOAK som rapporterat makroskopisk hematuri.

Kön	Ålder, år	CHA2DS2-VASc-poäng	NOAK	Dos, mg	Urologiskt utredningsfynd	Avbrott av NOAK vid hematuri	Byte av antikoagulantia till annan typ	Reblödning
Man	65	1	Dabigatran	110 × 2	Normalt	Nej	Nej	Nej
Man	75	3	Dabigatran	110 × 2	Benign prostatahyperplasi	Ja	Ja, till warfarin	Nej
Kvinna	69	2	Dabigatran	150 × 2	Njursten	Nej	Nej	Nej
Man	68	2	Dabigatran	150 × 2	Benign prostatahyperplasi Tidigare opererad för prostatacancer	Ja	Ja, till rivaroxaban	Nej
Man	65	1	Rivaroxaban	20 × 1	Normalt	Ja	Ja, till apixaban	Nej
Man	75	3	Rivaroxaban	20 × 1	Benign prostatahyperplasi	Ja	Ja, till warfarin	Nej
Man	69	2	Rivaroxaban	20 × 1	Nyupptäckt njurcancer	Ja	Nej	Nej
Man	70	4	Rivaroxaban	20 × 1	Nyupptäckt prostatacancer	Nej	Nej	Nej
Kvinna	78	4	Rivaroxaban	20 × 1	Normalt	Ja	Ja, till warfarin	Nej
Kvinna	83	4	Rivaroxaban	15 × 1	Cystit	Ja	Ja, till apixaban	Nej
Man	78	4	Rivaroxaban	20 × 1	Njursten	Ja	Ja, till apixaban	Nej
Kvinna	72	4	Apixaban	5 × 2	Patienten ville inte bli utredd	Ja	Ja, till fragmin	Nej
Kvinna	66	2	Apixaban	5 × 2	Normalt	Nej	Nej	Nej
Kvinna	77	5	Apixaban	2,5 × 2	Benign polyp i urinblåsan	Nej	Nej	Nej
Man	75	2	Apixaban	5 × 2	Nyupptäckt urinblåsecancer	Ja	Ja, till warfarin	Ja (njursten)
Man	89	3	Apixaban	2,5 × 2	Njursten	Nej	Nej	Nej

apixaban. Medianålder var 74 år (spridning 36–95), 49 procent var kvinnor och CHA2DS2-VASc-medianoäng var 3 (spridning 1–5).

CHA2DS2-VASc är ett poängsystem som är beslutstöd för bedömning av risken för ischemisk stroke och indikationen för antikoagulantibehandling hos patienter med förmaksflimmer där följande riskfaktorer ingår: hjärtsvikt/vänsterkammardysfunktion, hypertoni, ålder >75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke/transitorisk ischemisk attack/tromboembolism, kärlsjukdom, ålder 65–74 år samt kvinnligt kön.

Poäng 0 innebär låg risk för stroke och därmed ingen indikation för antikoagulantibehandling, poäng >2 innebär hög risk och stark indikation för behandling.

Behandlingstiden för dabigatran var median 367 dagar (183–493) (1:a–3:e kvartilen, som statistiskt innebär att en fjärdedel av observationerna är mindre än den första kvartilen och tre fjärdedelar är mindre än den tredje kvartilen), för rivaroxaban 432 dagar (255–546) och för apixaban 348 dagar (267–419).

Incidensen av hematuri under uppföljningstiden (incidenskvot 100 personer/år, 95 procents konfidensintervall [95KI]) var för dabigatran 2,2 (95KI 0,7–5,1), för rivaroxaban 2,5 (95KI 1,0–5,2) och för apixaban 2,3 (95KI 0,7–5,4). Samtliga patienter (n = 16) som rapporterade hematuri var >65 år, och 10 av dem var män (Tabell 1). Uppföljningen av patienter som drabbades av hematuri fortsatte till och med slutet av januari 2016.

Patienter uppmanades att vid tillkomst av blödningar så snart som möjligt höra av sig i första hand till vår mottagning eller till akutmottagning för

snabbt omhändertagande. Rutinen vid vår mottagning är att patienter som anger riklig hematuri hänvisas till närmaste akutmottagning. Om blödningen inte är av riklig karaktär uppmanas patienterna att snarast lämna blodprov för kontroll av aktuellt hemoglobinvärde. Samtidigt skickas brådskande remiss till urologmottagning för utredning av urinvägarna.

Patienter med hematuri fortsätter med NOAK-behandling under förutsättning att hemoglobinvärdet kontrolleras veckovis och är stabilt. Vid vissa fall av måttlig urinblödning uppmanar vi patienten att göra ett behandlingsuppehåll under 1–2 dygn.

Samtliga patienter med rapporterad hematuri genomgick urologisk utredning enligt gängse rutiner i Stockholm, utom 1 patient som utreddes utomlands på grund av att han fick hematuri i samband med en utlandsvistelse.

Ingen av patienterna drabbades av allvarlig blödning. 3 tumörer i urinvägarna nyupptäcktes, varav 1 hos patient som senare avled till följd av avancerad njurcancer med metastas. Ytterligare 1 patient hade redan känd prostatacancer. 3 patienter hade blödningar från prostatahyperplasi och 1 från benign polyp i urinblåsan, vilken verifierades med cytologisk utredning.

Samtliga patienter med nyupptäckt tumörsjukdom, utom patienten med avancerad njurcancer, fortsatte med sin antikoagulantibehandling. 6 patienter fortsatte med samma typ av NOAK, 4 patienter bytte till annan typ av NOAK, 3 patienter bytte till warfarin och 1 bytte till subkutana injektioner av lågmolekylärt he-

parin. Vid byte till annan typ av antikoagulantia bestämdes det nya preparatet av patientansvarig kardiolog i samråd med patienten. Under den kliniska uppföljningen drabbades endast 1 patient av förnyad hematuri.

Ingen av patienterna med hematuri drabbades av cerebrovasculär eller kardiovaskulär händelse, varken i samband med eller i efterförloppet av hematurin.

DISKUSSION

Vi har med denna observationsstudie av patienter med förmaksflimmer som behandlats med NOAK vid specialistklinik med strukturerat omhändertagande påvisat låg incidens av rapporterad makroskopisk hematuri utom en genomgick urologisk utredning. Etiologin har varierat från nyupptäckt malignitet till cystit. Majoriteten av patienterna fortsatte med aktuell NOAK-behandling, även om några fick byta preparat.

Nyupptäckt malignitet är det allvarligaste fyndet vid makroskopisk hematuri, i vår studie hos knappt 20 procent. I en observationsstudie som inkluderade 4 020 icke-selekterade patienter som sökte för makroskopisk hematuri var incidensen av nyupptäckt malignitet i urinvägarna 18,8 procent [11].

Få studier har tidigare beskrivit förekomst av makroskopisk hematuri hos warfarinbehandlade patienter. En prospektiv studie visade att 6 av 24 patienter hade kliniskt betydelsefull etiologi, varav 2 (8 procent) nyupptäckt malignitet [12]. I en annan prospektiv studie av 24 warfarinbehandlade patienter som rapporterat makroskopisk hematuri hade 12 patienter kliniskt signifikant etiologi, varav 5 nyupptäckt malignitet [13].

Vikten av strukturerat och snabbt omhändertagande

Vår genomgång visar på vikten av ett strukturerat omhändertagande, där patienten lätt och snabbt kan komma i kontakt med mottagning för att rapportera eventuell hematuri. Vidare belyser den vikten av att patienten remitteras tidigt till urologisk utredning. För det tredje visar den att behandling med antikoagulantia inte behöver avslutas permanent på grund av blödning från urinvägarna, utan kan fortsätta med antingen samma preparat eller ett annat. Frekven-

»Det är viktigt att snabbt utreda etiologin till blödningen samtidigt som effektiv stroke- och tromboembolisk profylax fortsätter.«

sen av reblödning var låg i vår studie: endast 1 fall på grund av njurstensanfall hos en patient som tidigare fått blödning till följd av nyupptäckt och radikalt behandlad urinblåsecancer.

Vid makroskopisk hematuri hos patienter som behandlas med NOAK för förmaksflimmer krävs snabbt kliniskt omhändertagande med kontroll av hemoglobinvärde, utfärdande av remiss till urologmottagning och fortsatt antikoagulantibehandling för att säkerställa strokeprofylax. Kraftigt sjunkande hemoglobinvärde är tecken på allvarlig blödning, vilket ofta kräver omhändertagande i slutenvård.

Det är viktigt att snabbt utreda etiologin till blödningen samtidigt som effektiv stroke- och tromboembolisk profylax fortsätter. Det som skiljer patienter med förmaksflimmer med antikoagulantia som strokeprofylax från andra grupper är att eventuell utsättning av antikoagulantia vid makroskopisk hematuri kan leda till allvarlig tromboshändelse, inte minst vid behandling med NOAK som har kort halveringstid. Därför är det viktigt med snabb utredning för att förhindra utsättandet och för att förkorta tiden för en eventuell tillfällig utsättning av antikoagulantia.

Studiens styrka och svaghet

Denna studies värde begränsas av att den är retrospektiv och av att den beskriver en population vid en specialistmottagning. Styrkan är den fullständiga uppföljningen av alla patienter och att så gott som samtliga patienter genomgick urologisk utredning vid en specialistmottagning. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EECS*

REFERENSER

- Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ*. 2014;348:g2116.
- Desai J, Kolb JM, Weitz JI, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants - defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):205-12.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
- Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, et al. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. *Am J Cardiol*. 2013;112(3):454-60.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
- Biverkningsrapportering för warfarin och nya orala antikoagulantia. Information från Läkemedelsverket. 2016;27(1):4-7.
- Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Arch Intern Med*. 1994;154(6):649-52.
- Al-Khalili F, Lindström C. Strukturerad mottagning för patienter med nya orala antikoagulantia. Sjuksköterskebaserat omhändertagande av vuxna med förmaksflimmer. *Läkartidningen*. 2014;111(40):CYC4.
- Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):779-85.
- Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, et al. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4 020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int*. 2006;97(2):301-5; discussion 305.
- Van Savage JG, Fried FA. Anticoagulant associated hematuria: a prospective study. *J Urol*. 1995;153(5):1594-6.
- Cuttino JT Jr, Clark RL, Feaster SH, et al. The evaluation of gross hematuria in anticoagulated patients: efficacy of i.v. urography and cystoscopy. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(3):527-8.

SUMMARY

Incidence, investigation and long-term follow-up of macroscopic hematuria in patients treated with non vitamin K antagonist oral anticoagulant: Insight from a specialist cardiology clinic

In a retrospective long-term follow up of patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K dependent oral anticoagulants in a specialist clinic, the incidence of reported macroscopic hematuria was relatively low and none of these was major bleeding. Urgent investigation of the bleeding source by a urologist showed different etiologies, like newly discovered neoplasm, benign hyperplasia of the prostate gland, renal stones, or inflammatory changes in the urinary bladder, and some had normal findings. The majority of patients continued oral anticoagulation therapy after investigation. Incidence of re-bleeding was very low.