

Ήπαρ & Αιμόσταση

Melanie Deutsch

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ηπατολογίας
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο
Ιπποκράτειο Αθηνών

Ήπαρ και Αιμόσταση

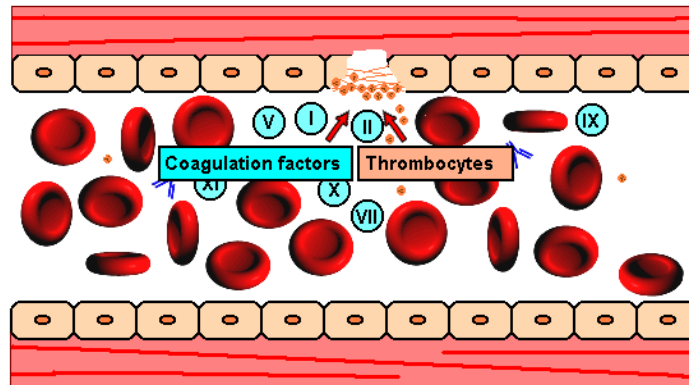
Περίγραμμα μαθήματος

- Κίρρωση
 - Αιμορραγική διάθεση
 - Θρόμβωση
 - Ειδικές καταστάσεις
 - Αλκοολική νόσος
 - NASH
 - ~~Ιογενείς ηπατίτιδες~~
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Μεταμόσχευση ήπατος
- ~~ΗΚΚ~~

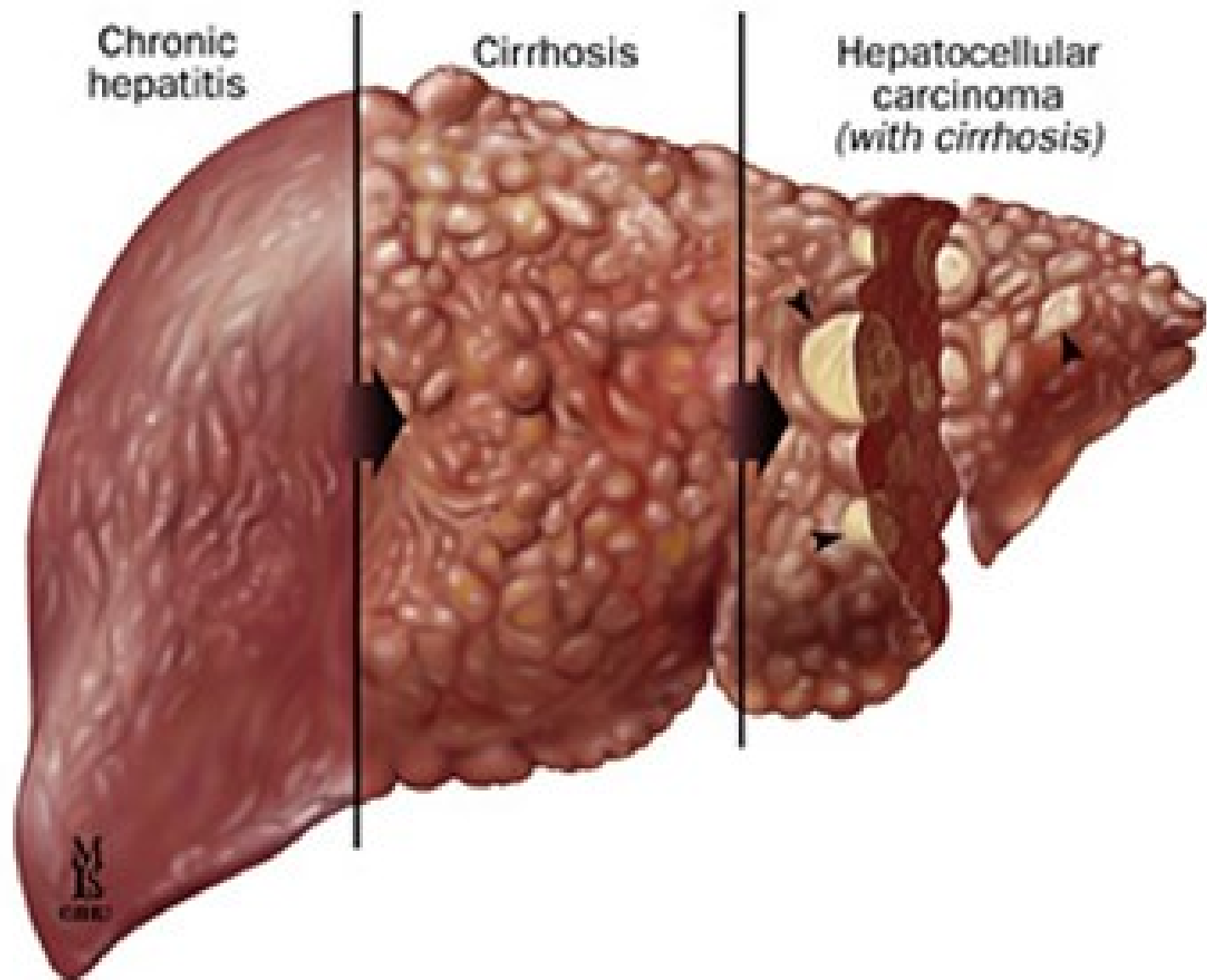
Αιμόσταση-Πώς επιτυγχάνεται?

4 μηχανισμοί

1. Αύξηση πίεσης ιστού πάνω στο αγγείο
2. Συστολή λείων μυϊκών ινών πάνω στο τοίχωμα του τραυματισμένου αγγείου
3. Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων-συσσώρευση- σχηματισμός αιμοπεταλιακού βύσματος (ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ)
4. Ενεργοποίηση μηχανισμού πήξεως-σχηματισμός ινώδους (ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΗΞΗΣ)
5. Ρόλος των ερυθρών, ουδετερόφιλων... (NETs)....



Κίρρωση και αιμόσταση



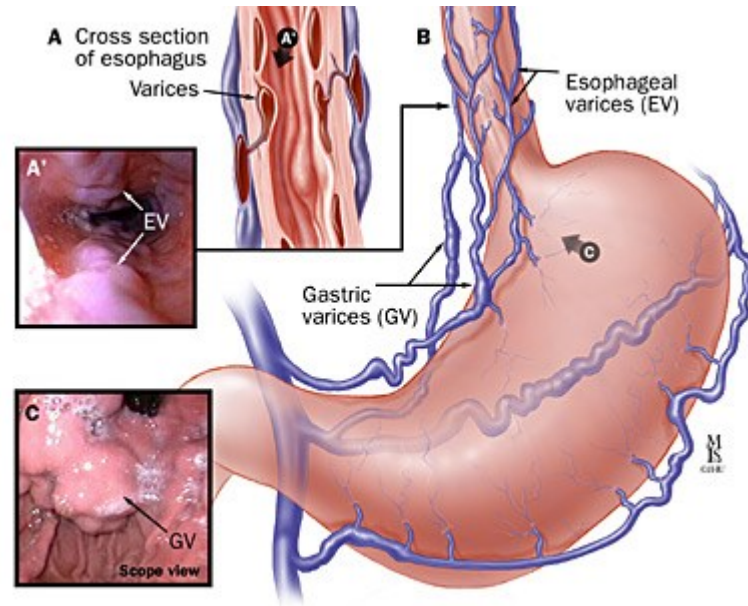
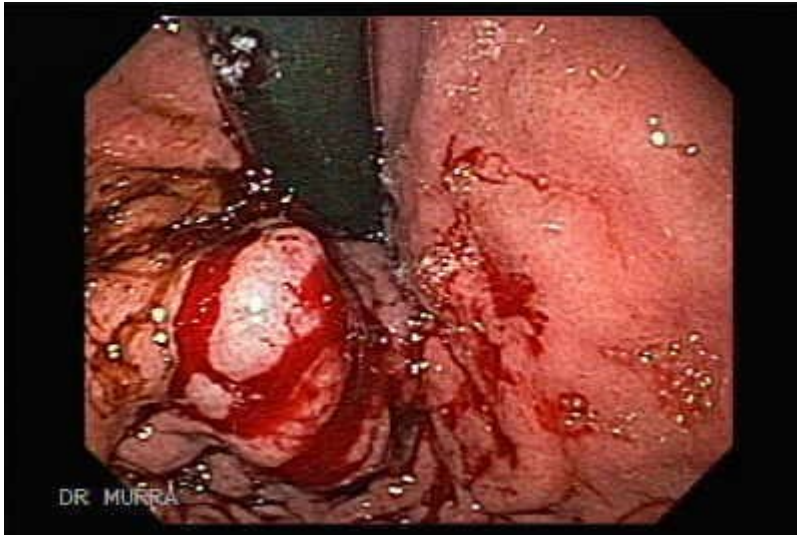
Κίρρωση ήπατος

Wikipedia:

- As the disease progresses, complications may develop. Bruising and bleeding resulting from decreased production of coagulation factors . In some people, these may be the first signs of the disease.

Κίνδυνος αιμορραγίας ????

Κιρσορραγία



Βιοψία ήπατος και αιμορραγία

- **Συνολικά** 2-3%
 - 0,03-0,7% στην περιτοναϊκή κοιλότητα
 - 0,06-23% υποκαψια
 - 0,06-0,2 στο χοληφόρο δένδρο
- Θνησιμότητα 0.01-0.4%



Mahal AS, Knauer CM, Gregory PB: West J Med 134:11-14, Jan 1981

Terry R: Br Med J 1:1102-1105, May 1952

Menghini G: N Engl J Med 283:582-585, Sep 1970

Κίρρωση

Θρομβοπενία

Παράταση PT (INR) & aPTT



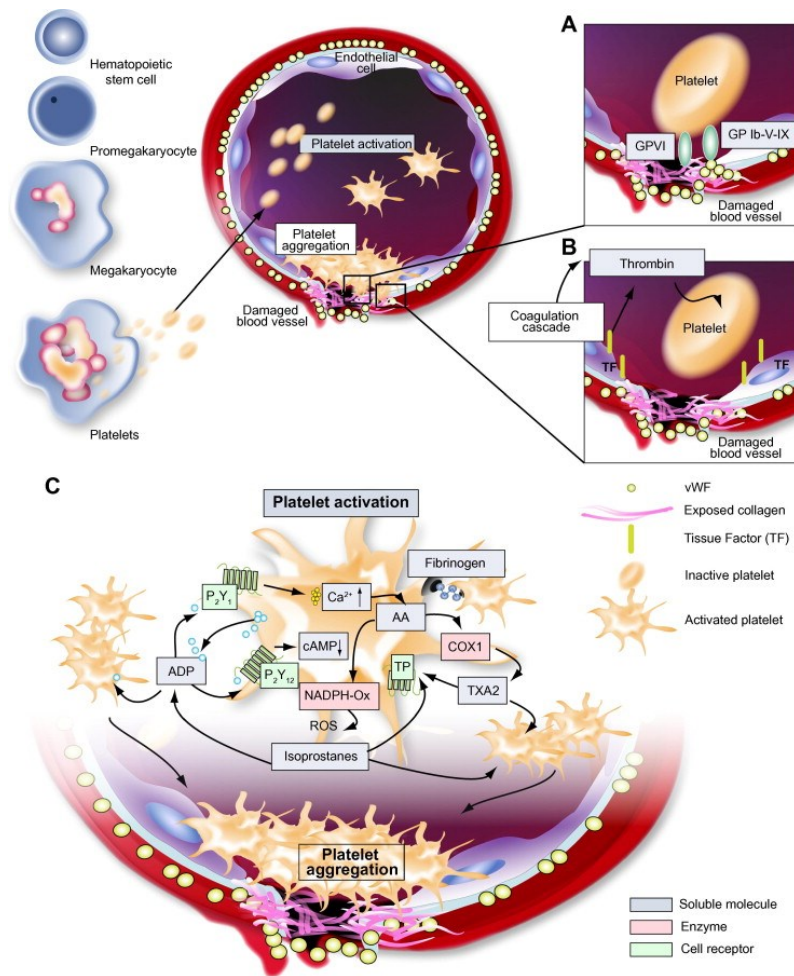
Φυσική
αντιπηκτική κατ/ση



Αιμορραγία ?

Αιμοπετάλια : διπλός ο ρόλος

- **Πρωτογενής αιμόσταση :**
Ενεργοποίηση - Προσκόλληση στη θέση της βλάβης αγγείου σε συνεργασία με το πολυμερή παράγοντα von Willebrand – Συσώρευση
- **Δευτερογενής αιμόσταση :**
συμβάλλουν στη παραγωγή θρομβίνης δεσμεύοντας τους ενεργοποιημένους παράγοντες στη επιφάνεια τους

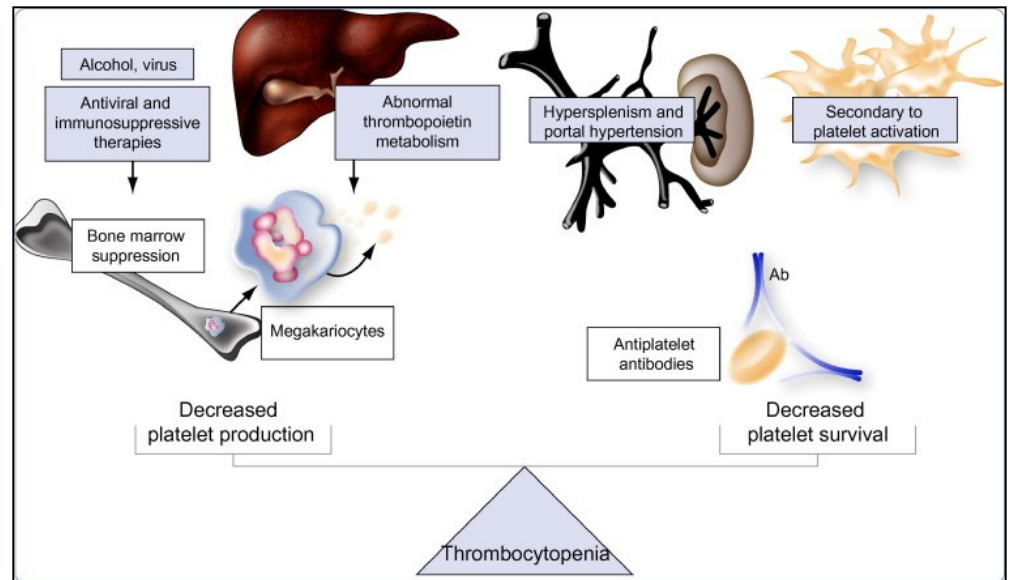


Κίρρωση και Θρομβοπενία

Συχνή - 76% των ασθενών ($50.000 - 150.000/\mu\text{L}$)

$50-75 \times 10^9/\text{L}$ - **13%** , $< 50 \times 10^9/\text{L}$ - **1%**

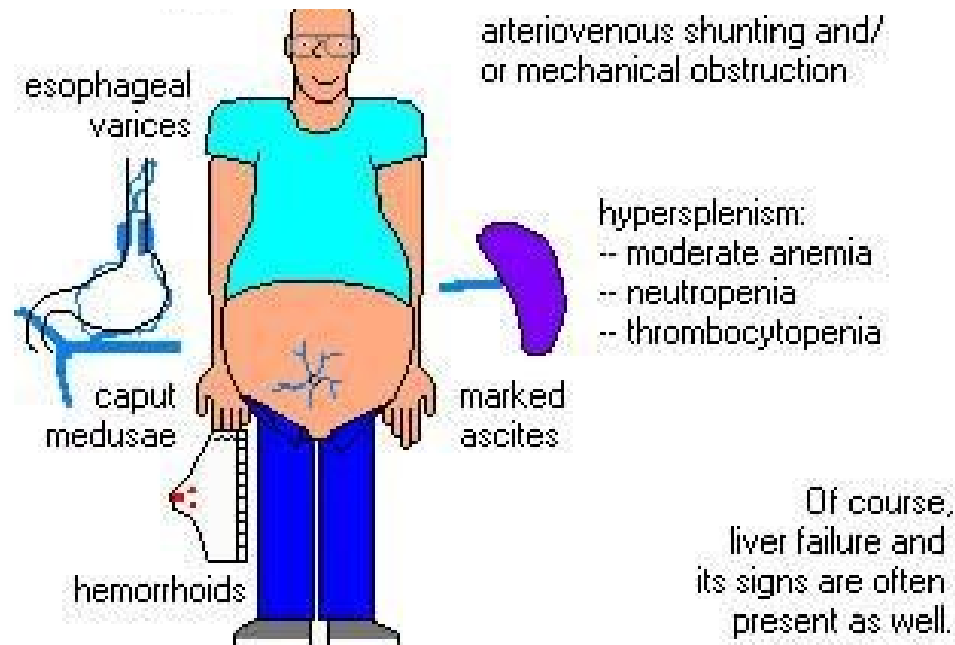
- Υπερσπληνισμός
- Μείωση παραγωγής θρομβοποιητίνης
- Μειωμένος χρόνος ημιζωής
 - Αυτοάνοση
 - ΔΕΠ
- Αλκοολική ηπατοπάθεια
 - Έλλειψη φυλλικού οξέως
 - Μυελοτοξικότητα



Θρομβοπενία = υπερσπληνισμός

- 1η αιτία

- **Πυλαία υπέρταση** – σπληνομεγαλία – εγκλωβισμός και καταστροφή αιμοπεταλίων
- Όχι συσχέτιση βαρύτητας πυλαίας υπέρτασης με αρ. αιμοπεταλίων



Ανοσολογικής αιτιολογίας θρομβοπενία

- Αυξημένα αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα (PAIgG) σε ασθενείς με ηπατικά νοσήματα σε 55–88%
- Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση της αύξησης PAIgG με τον αριθμό των αιμοπεταλίων
- Σημασία -άγνωστη

Disease	Total	No cirrhosis	Cirrhosis	P
Chronic hepatitis B	35.38% (23/65)	26.82% (11/41)	40% (8/20)	0.220
Chronic hepatitis C	26.31%(15/57)	19.51% (7/41)	43.75% (7/16)	0.065
Alcoholic liver disease	47.8% (11/23)	36.36% (4/11)	58.88% (7/12)	0.412
Primary biliary cirrhosis	72.72% (8/11)	60.00% (3/5)	83.33% (5/6)	0.391

Sanjo A, et al. J Gastroenterol Hepatol 2003
Pereira J, et al.. Am J Hematol 1995 50(3), 173–178
Christodoulou D et al. Ann Gastroenterol 2011

Θρομβοπενία και μειωμένη σύνθεση θρομβοποιητίνης (TPO)

- TPO – παράγεται στο ήπαρ – διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα
- Επίπεδα σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με κίρρωση
- Συσχέτιση με τη βαρύτητα ηπατικής νόσου
- Αριθμός αιμοπεταλίων σχετίζεται με τα επίπεδα TPO μετά μεταμόσχευση ανεξάρτητα από το μέγεθος του σπληνός

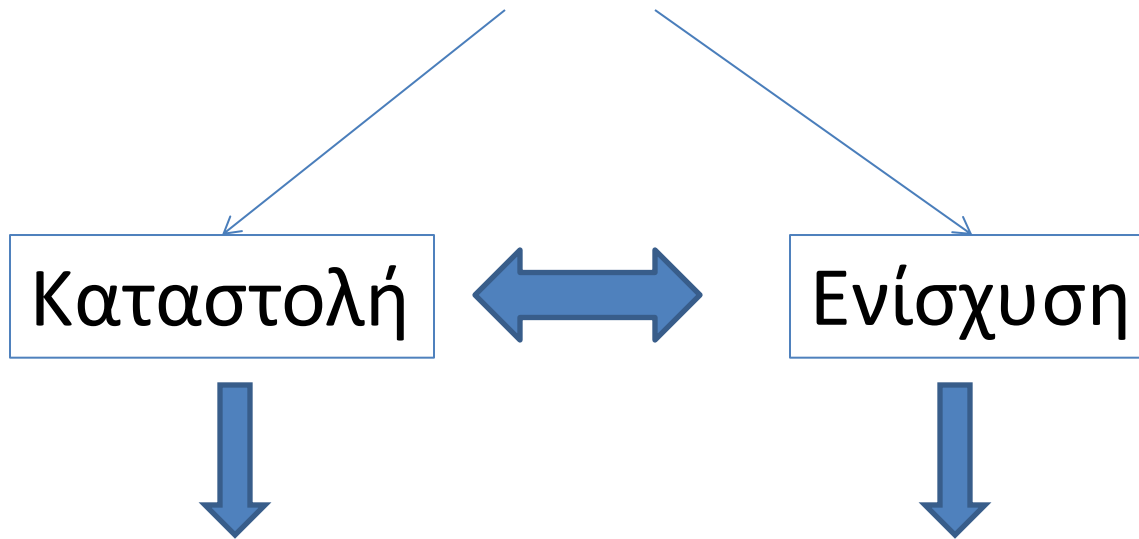
Ishikawa T, Hepatol Res 2002, 23(2), 115–121.

Giannini E, Am J Gastroenterol 2003, 98(11), 2516–2520

Panasiuk A, Hepatogastenterology 2004

Goulis I, Gut 1999

Κίρρωση και ανωμαλίες λειτουργίας αιμοπεταλίων (θρομβοπάθεια)



ενεργοποίησης, προσκόλλησης, συσώρευσης
αιμοπεταλίων

Καταστολή λειτουργίας αιμοπεταλίων

- Διαταραχές σχέσης αιμοπετάλιο-ενδοθήλιο
 - Μειωμένα επίπεδα **αραχιδονικού οξέος**-**μειωμένη συσώρευση**
 - Αυξημένο **NO** και προστακυκλίνη → καταστολή λειτουργίας αιμοπεταλίων
- Αυξημένη ινωδόλυση
 - Τα προϊόντα αποδόμησης ινώδους (**μονομερή -FDP/διμερή -DD**) **καταστέλλουν** την λειτουργία των αιμοπεταλίων
 - Η πλασμίνη υπεύθυνη για αποδόμηση των αιμοπεταλιακών υποδοχέων
- Δυσινωδογοναιμία
- Χαμηλός αιματοκρίτης

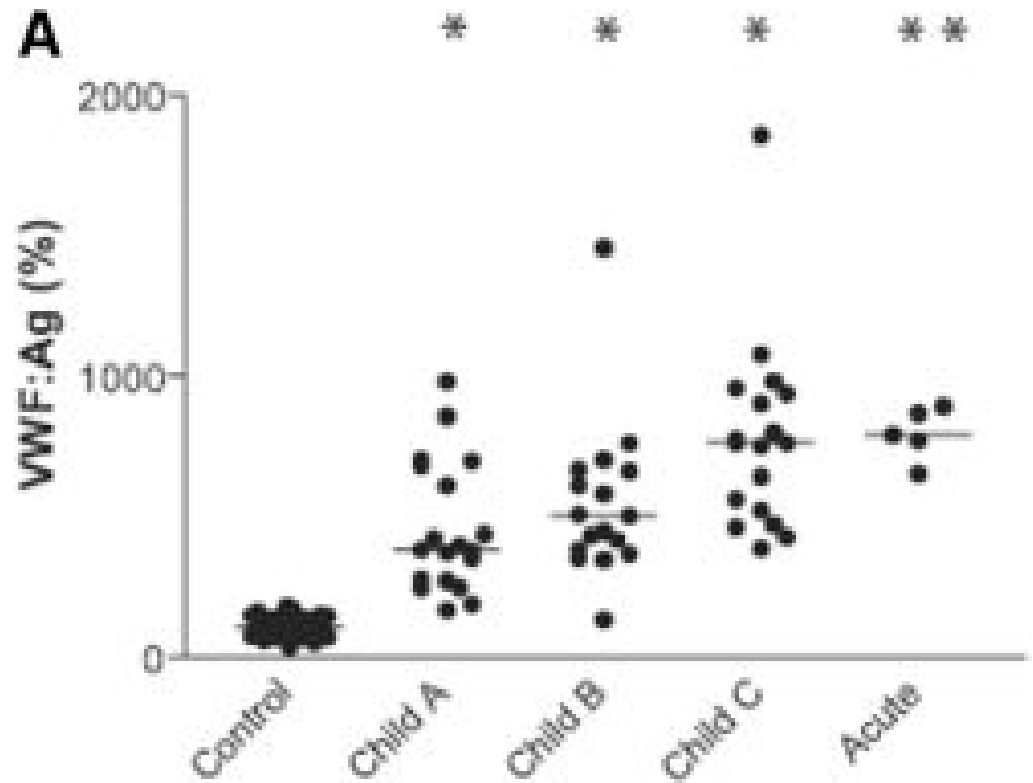
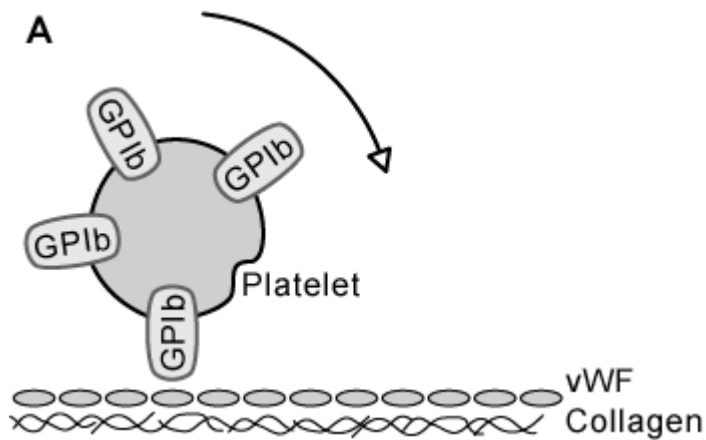
Ενίσχυση λειτουργίας αιμοπεταλίων

- Αυξημένη έκκριση **11-deydro-thromboxane B₂** (μεταβολίτης της TxA₂) στα ούρα – αποτέλεσμα ενεργοποίησης COX1 στα αιμοπετάλια – **αύξηση συσώρευσης**
- Η **διαλυτή P-selectin** (*in vivo* marker **ενεργοποίησης αιμοπεταλίων**) είναι αυξημένη στο πλάσμα ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια και τα επίπεδα σχετίζονται με την βαρύτητα νόσου και τα επίπεδα αιμοπεταλίων

- Θρομβοπενία
- Θρομβοπάθεια

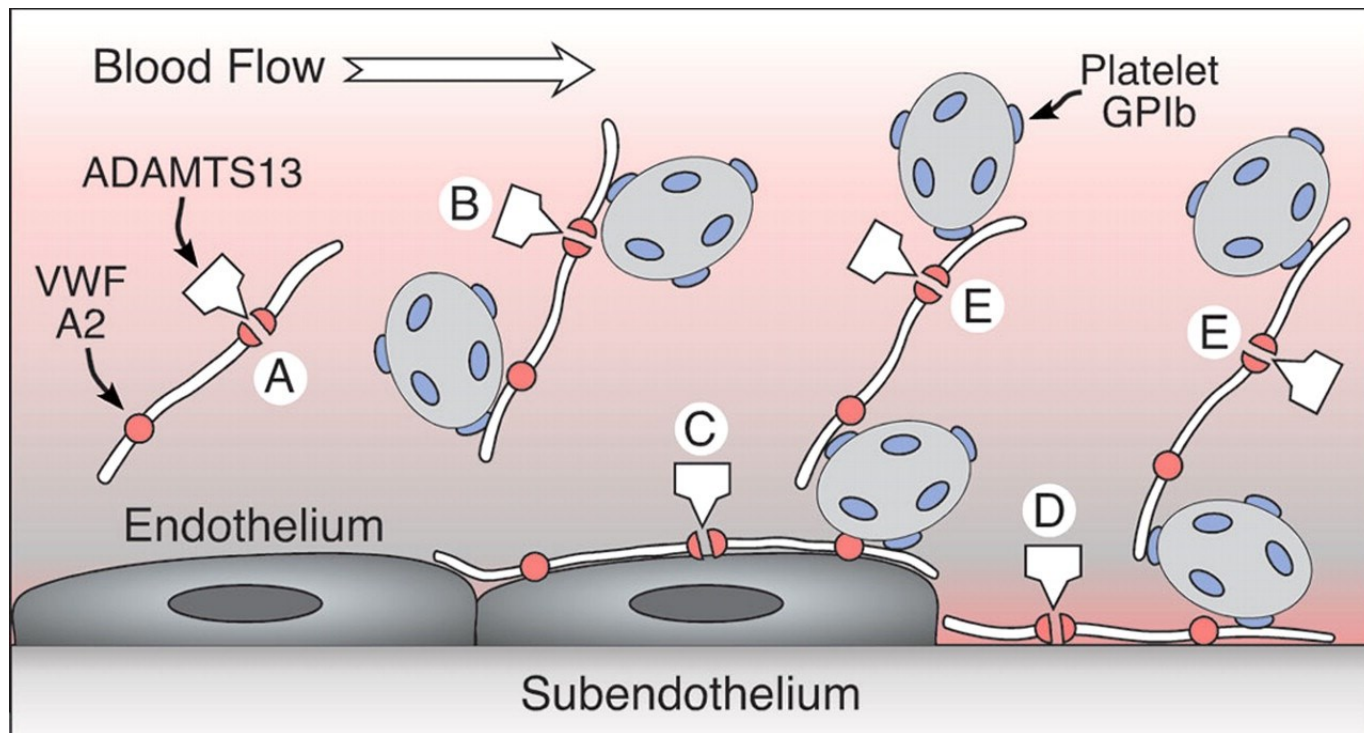


- Αυξημένα επίπεδα VWF



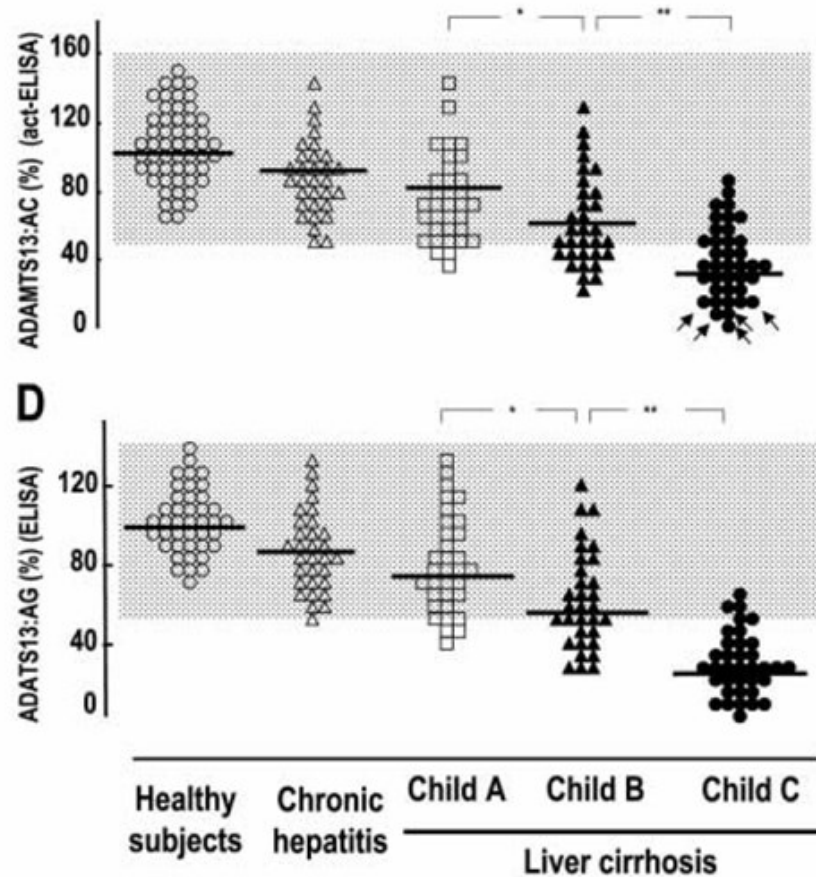
ADAMTS-13

Μεταλλοπρωτεϊνάση στο πλάσμα που μειώνει την δράση του παράγοντα von Willebrand στα αιμοπετάλια



*American Society of Hematology et al.
Hematology 2002;2002:511-523*

Μειωμένα επίπεδα ADAMTS-13 στην κίρρωση



Κίρρωση και αιμοπετάλια

Σύνοψη

- Θρομβοπενία και θρομβοπάθεια **δεν** συσχετίζονται με αυξημένη αιμορραγική διάθεση λόγω αντιρρόπησης από την αύξηση του παράγοντα von Willebrand και την μειωμένη δραστηριότητα του ADAMTS-13
- **Αιμοπετάλια $> 60 \times 10^3$ είναι αρκετά για την διατήρηση της παραγωγής θρομβίνης σε φυσιολογικά επίπεδα**

Ήπαρ και πήξη

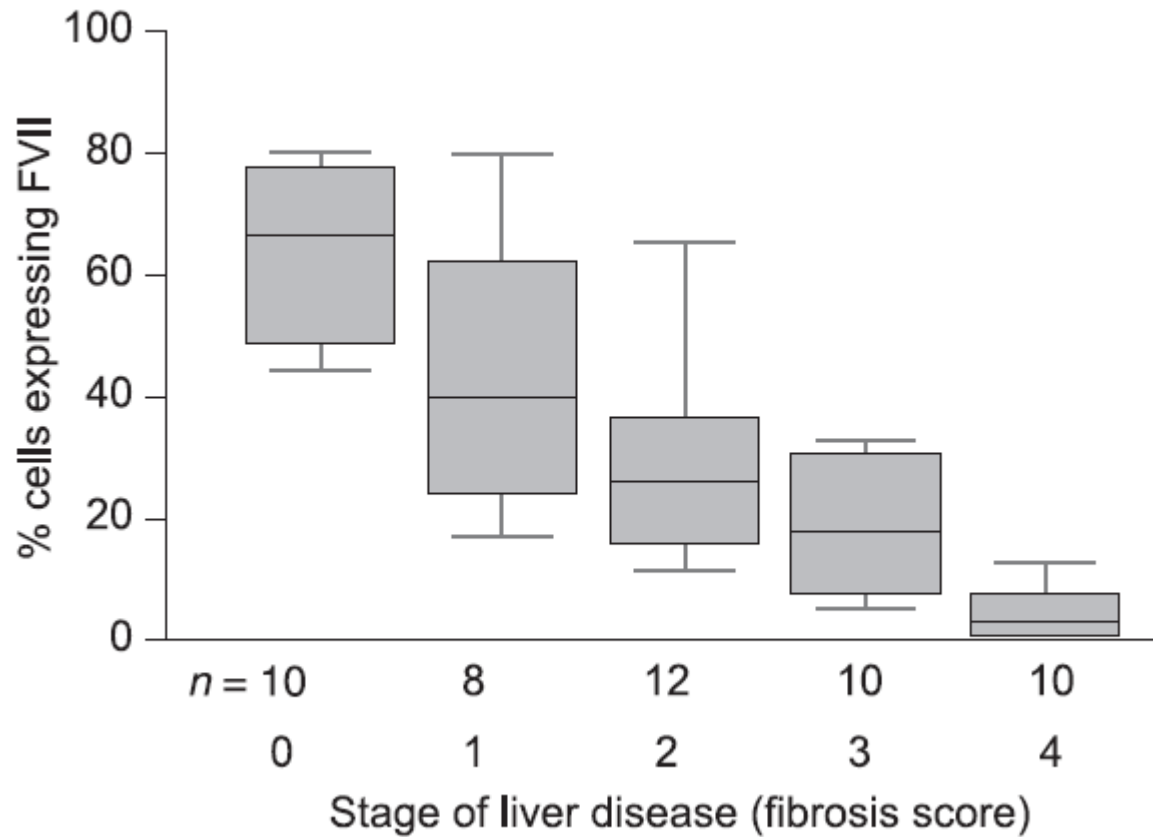
- Σύνθεση
 - Παραγόντων πήξεως
 - Φυσικών ανασταλτών
- Ρύθμιση λειτουργίας παραγόντων
- Ρύθμιση κάθαρσης «clearance» παραγόντων

Κίρρωση και παράγοντες πήξης

Όλοι οι παράγοντες εκτός του von Willebrand's και Ca συνθέτονται στο ήπαρ
Ο παράγοντας VIII παράγεται και εξωηπατικά από ενδοθήλιο και
μεγακαρυοκυτταρα

- Μειωμένη σύνθεση παραγόντων εξαρτώμενων από την βιταμίνη K- II, VII, IX, X λόγω μειωμένης βιταμίνης K στη ηπατική νόσο
 - Μειωμένη πρόσληψη (δίαιτα)
 - Μειωμένη απορρόφηση (κίρρωση)
 - Έλλειψη χολικών αλάτων (χρόνια χολόσταση-αποφρακτικός ίκτερος)
 - Μειωμένη χρήση βιτ K στη ηπατική ανεπάρκεια
- Μειωμένη αποδόμηση των ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης
- Σύνθεση ανώμαλων παραγόντων πήξης
 - Δυσινωδογοναιμία

Στάδιο κίρρωσης και επίπεδα παράγοντα VII



Κίρρωση και φυσικοί ανασταλτές της πήξης

- **Μειωμένα** επίπεδα κυρίως της αντιθρομβίνης III και της πρωτεΐνης C

Κίρρωση και ινωδόλυση



Αιμορραγική διάθεση

↑ tissue plasminogen activator (t-PA)
↓ plasmin inhibitor

Θρομβωτική διάθεση

↑ t-PA inhibitor (plasminogen activator inhibitor [PAI])
↓ thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)

- **Δεν** τεκμηριώνεται αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα στην κίρρωση

Κίρρωση και ΔΕΠ

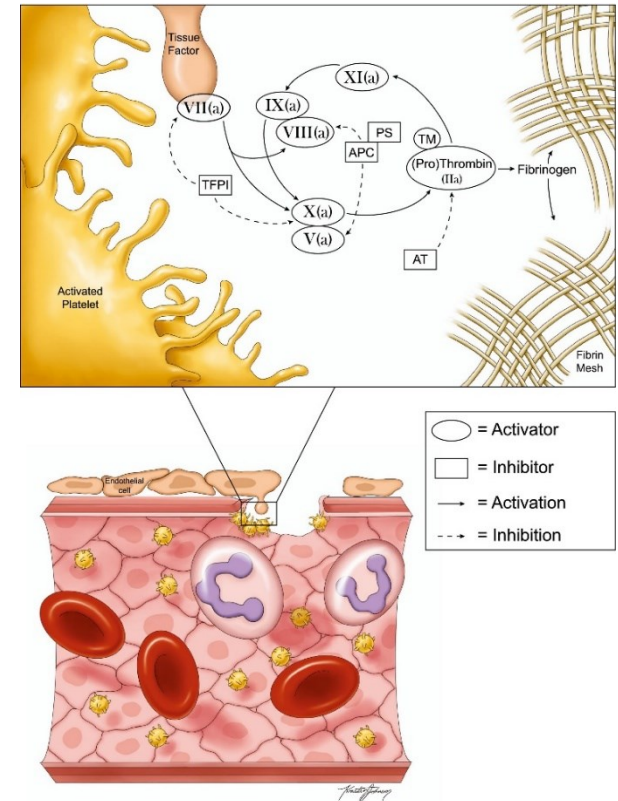
- Αυξημένα D-Dimers → απόδειξη ΔΕΠ ?
 - Μειωμένη κάθαρση D-Dimers ?
- ΔΕΠ: VIII ↓, Κίρρωση: VIII ↑
- ΔΕΠ στη κίρρωση – συνήθως όταν συνυπάρχει βακτηριακή λοίμωξη – ενδοτοξιναιμία- σήψη
 - Χορήγηση εντεροαπορροφητικής αντιβίωσης – μείωση ενδοτοξιναιμίας, αύξηση παραγωγής NO, καταστολή κυτταροκινών – αύξηση αρ AIM

Κίρρωση και δυσλειτουργία ενδοθηλίου

- Πυλαία υπέρταση
- Μειωμένη ταχύτητα ροής
- Αιμοδυναμικές αλλοιώσεις που προκαλούν διαταραχές λειτουργίας ενδοθηλίου

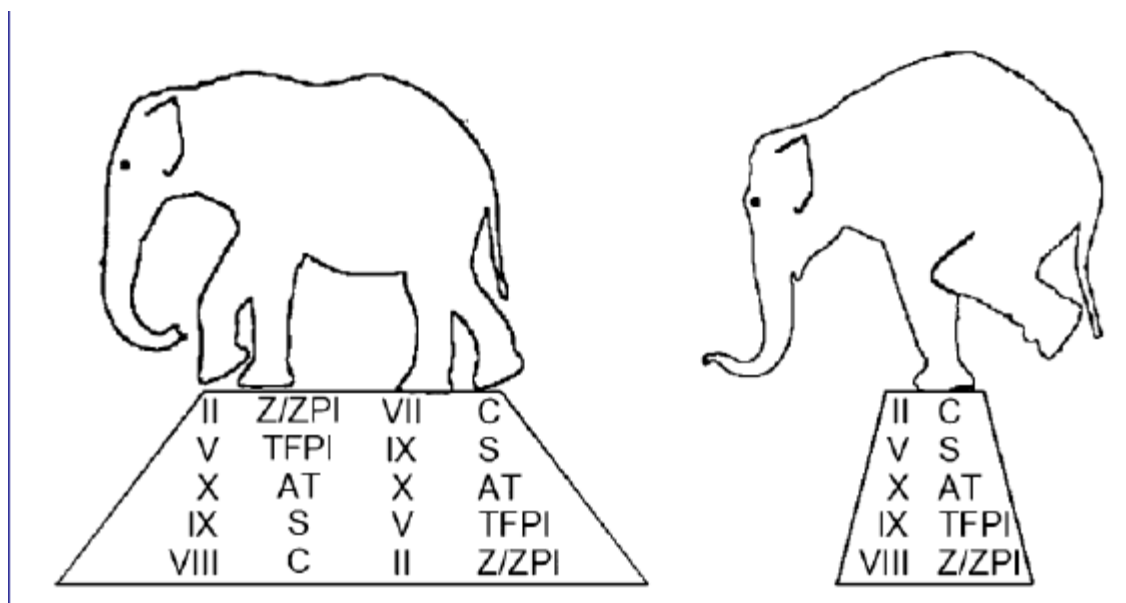
Και άλλοι μηχανισμοί που διερευνώνται

- Ο ρόλος των ουδετερόφιλων και των ερυθροκυττάρων
- Ανωμαλίες του ενδοθηλιακού glycocalyx
- Θρόμβωγόντα κυκλοφορόντα μικροσωμάτια
- κ.α



Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. Blood 2014;**123**:2768-2776.

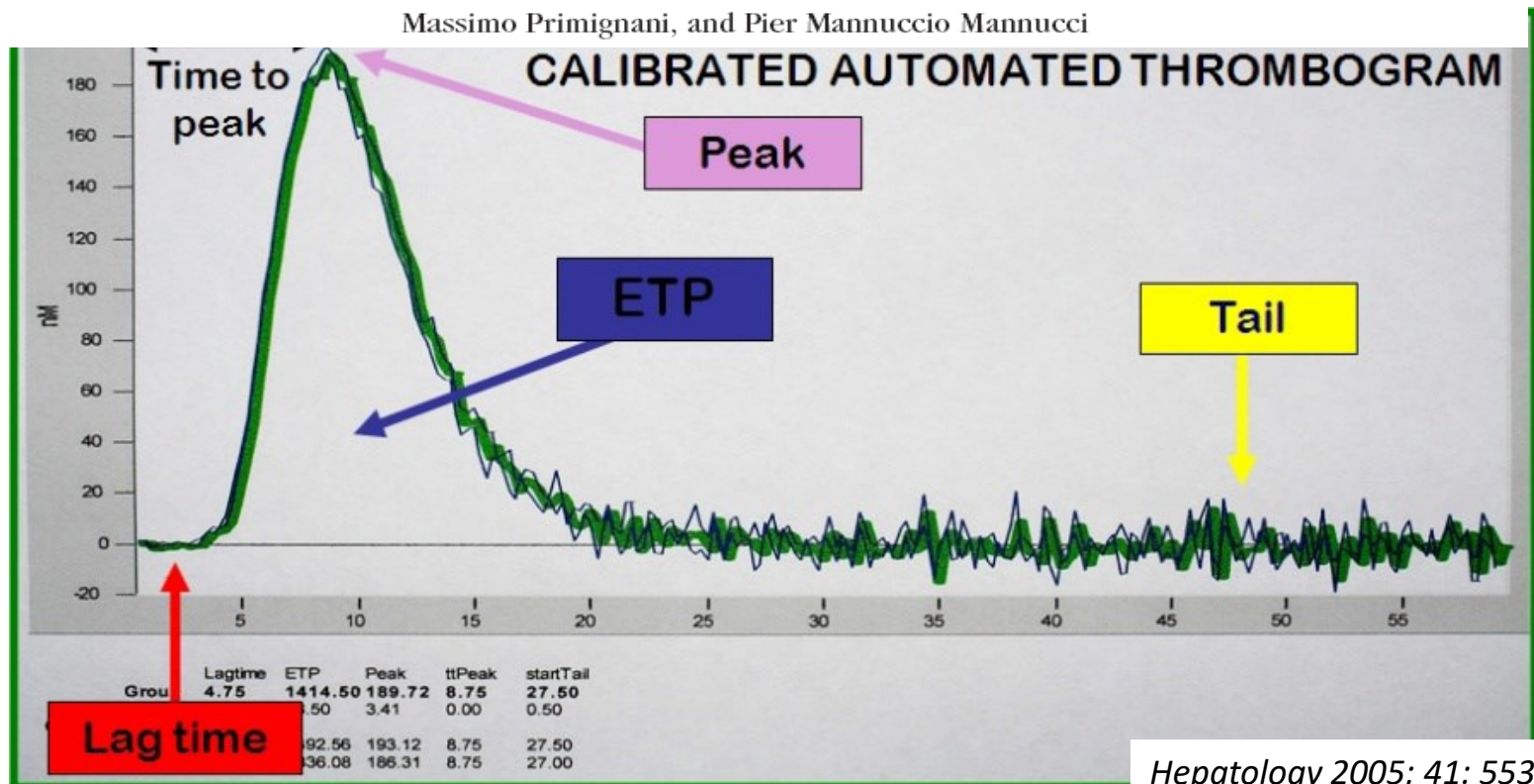
Στη κίρρωση υπάρχει ισορροπία μεταξύ των υπερ και αντι-πηκτικών λειτουργιών



Φυσιολογική παραγωγή θρομβίνης σε ασθενείς με κίρρωση σε σύγκριση με υγιή άτομα

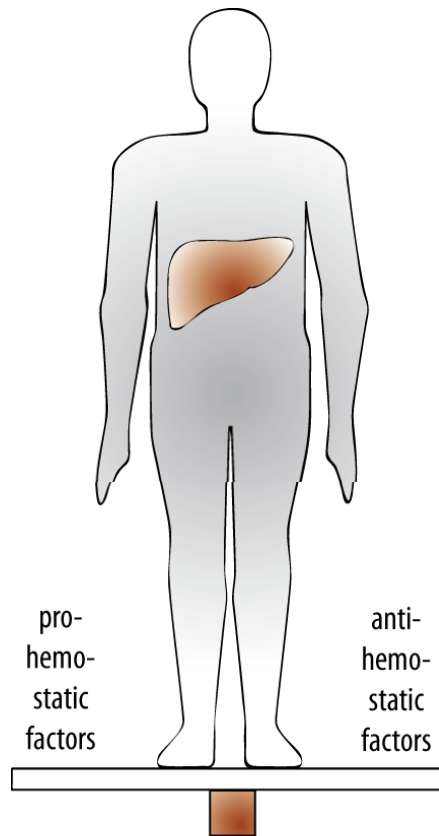
Evidence of Normal Thrombin Generation in Cirrhosis Despite Abnormal Conventional Coagulation Tests

Armando Tripodi, Francesco Salerno, Veena Chantarangkul, Marigrazia Clerici, Massimo Cazzaniga, Massimo Primignani, and Pier Mannuccio Mannucci

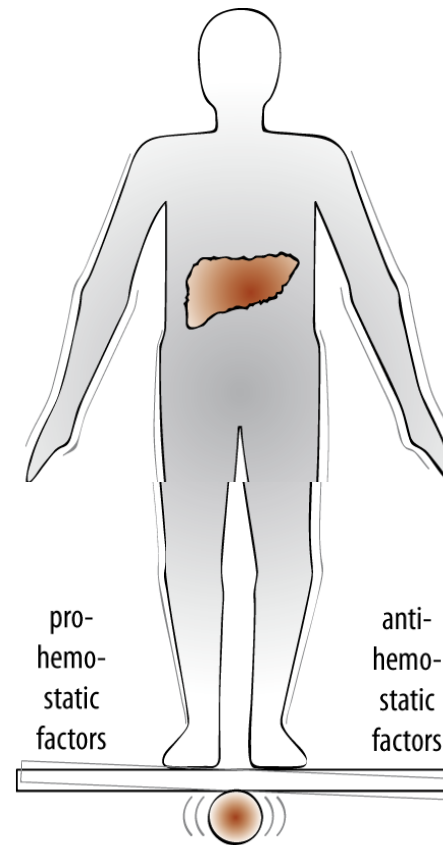


Hepatology 2005; 41: 553-558

Η «καινούργια» ισορροπία (**rebalance**) στον
κίρρωτικό ασθενή είναι πιο ασταθής



Normal liver

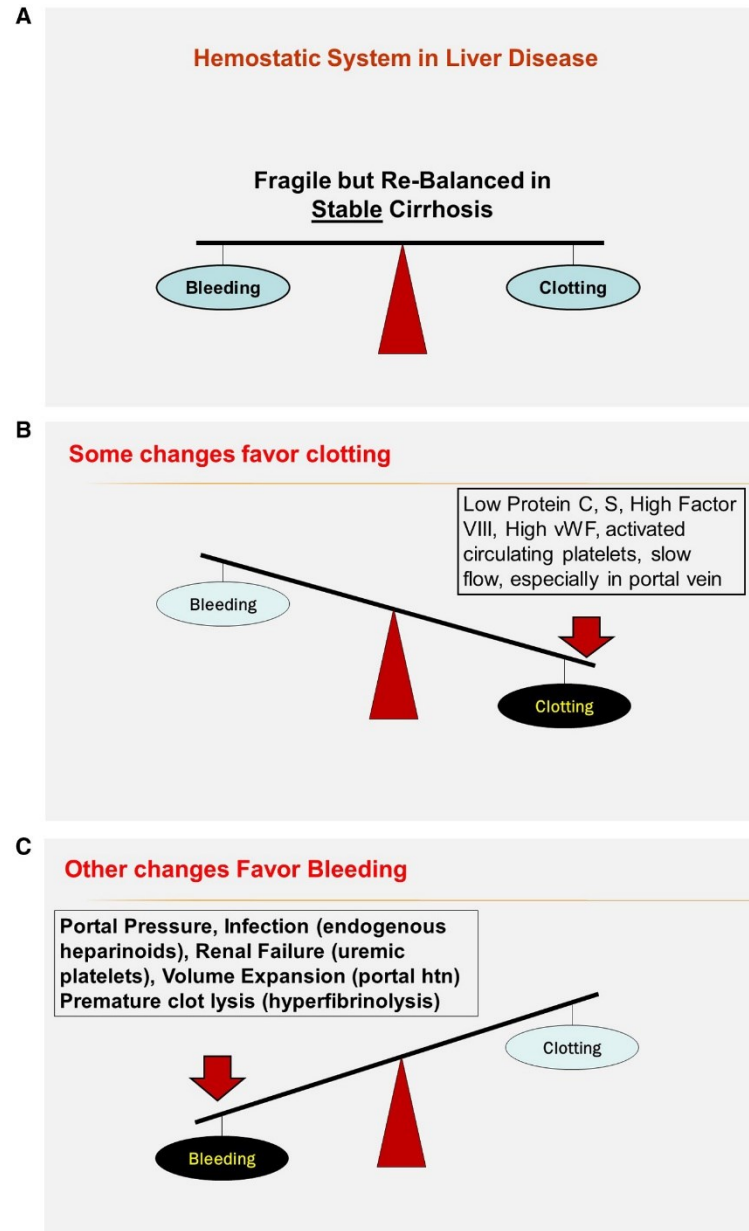


Cirrhotic liver

κίνδυνος και αιμορραγίας και θρόμβωσης

Τελικά ?????

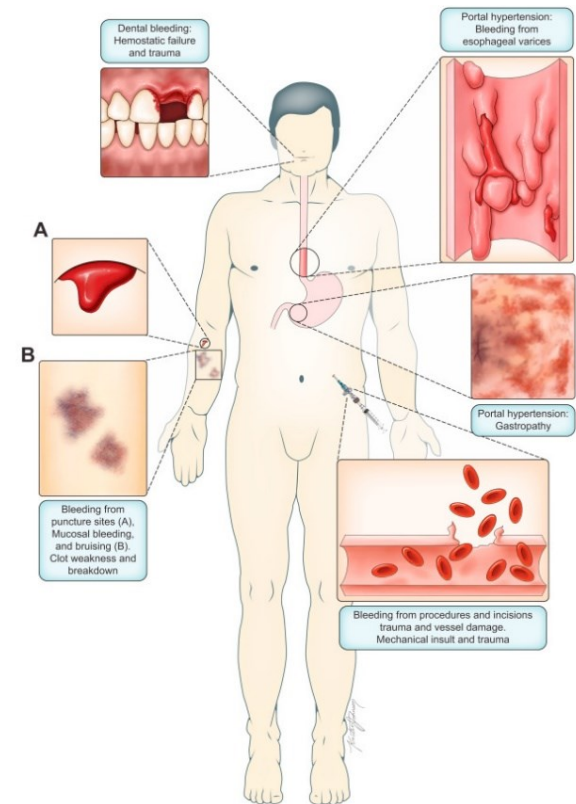
Αιμορραγία ή θρόμβωση ????



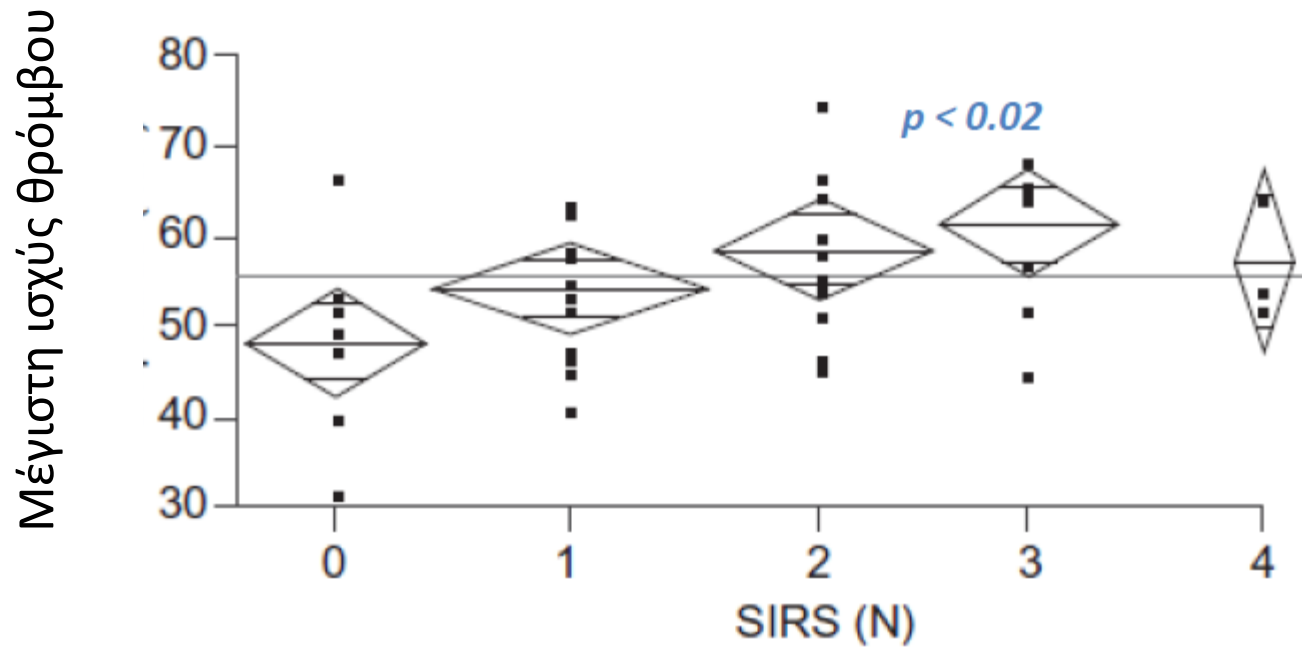
“Rebalance” και παρόλα αυτά..... αιμορραγία

Στον ασθενή με τελικού σταδίου
ηπατική νόσο – άλλοι παράγοντες

- Πυλαία υπέρταση
- Λοίμωξη
- Νεφρική νόσος
- Δυσλειτουργία ενδοθηλίου



Φλεγμονή και αιμόσταση

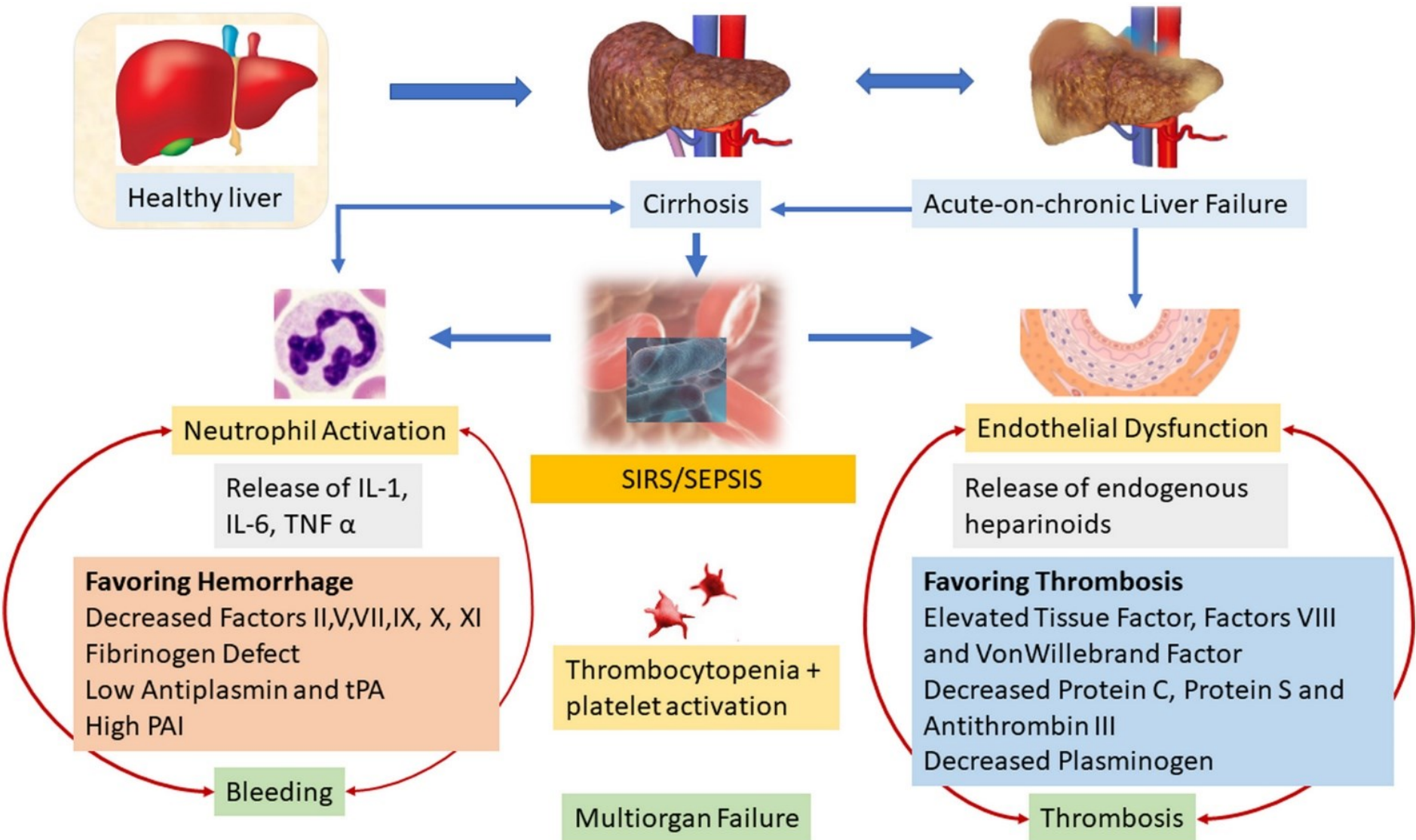


Inflammation and a dynamic hemostatic balance

Βακτηριακή λοίμωξη και κίρρωση

- > 47% των νοσηλευόμενων ασθενών
- Η σήψη και η ενδοτοξιναιμία επιδρούν στην παραγωγή και λειτουργία (προσκόλληση) αιμοπεταλίων μέσω NO και προστακυκλίνης
- Στην λοίμωξη
 - ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
 - ενδογενής παραγωγή ηπαρινοειδών

Σήψη – Οξεία επι χρόνια ηπατική ανεπάρκεια ACLF

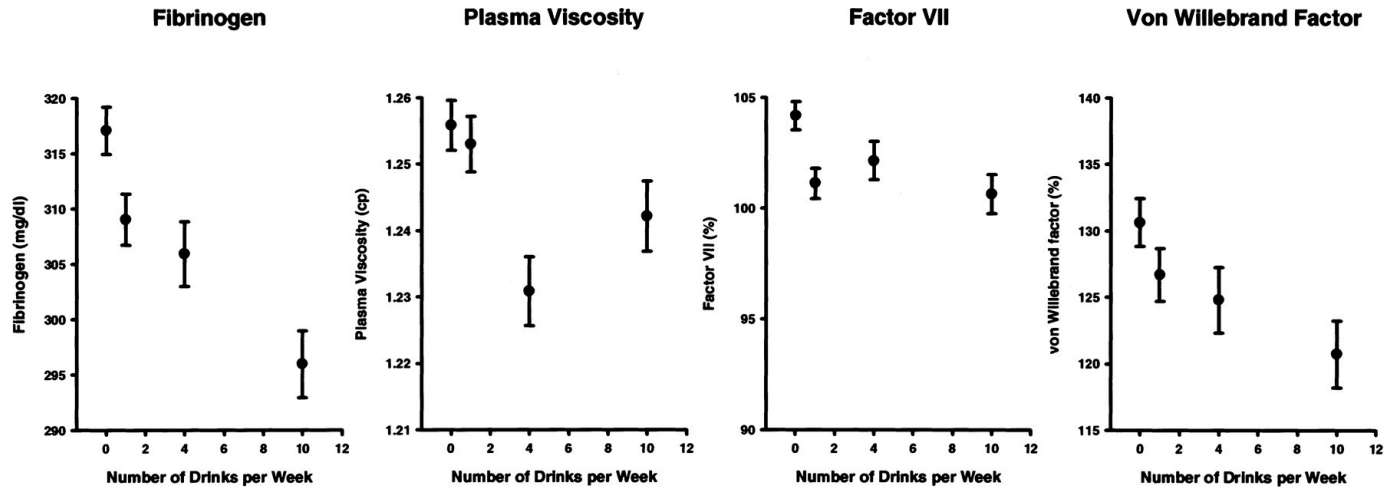


Νεφρική βλάβη και κίρρωση

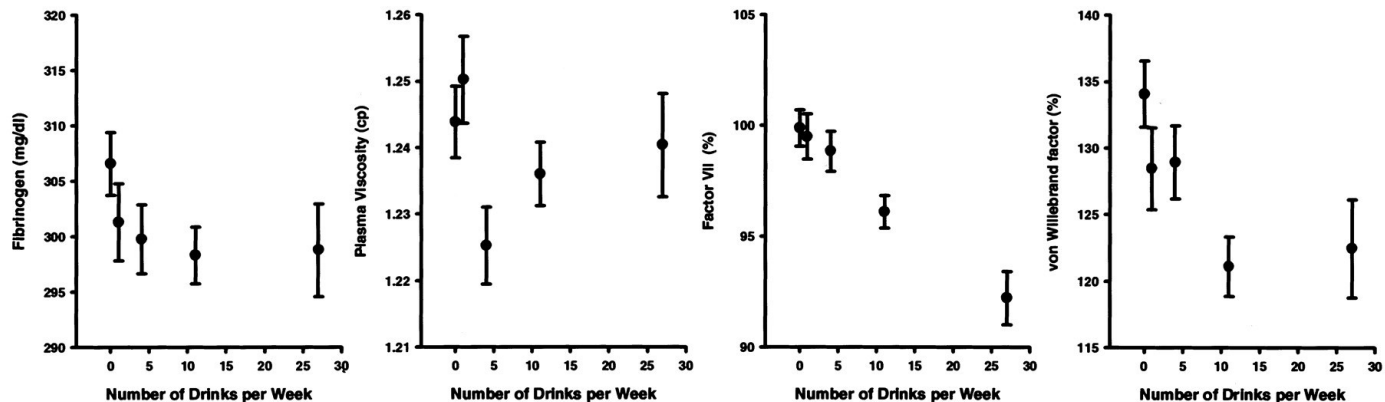
- Διαταραχές λειτουργίας αιμοπεταλίων
 - Ανωμαλίες δομής αιμοπεταλίων
 - Μειωμένη ADP, σεροτονίνη, TxA2
 - Δυσλειτουργία υποδοχέων GPIIb-IIIa (Ρόλο στην συσσώρευση και προσκόλληση)
 - Αύξηση NO – καταστολή συσσώρευσης/προσκόλλησης
 - Αναιμία- μείωση αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο
- Υπερινωδύλωση
- Μειωμένα επίπεδα παράγοντα XIII.

Δείκτες αιμόστασης σε συσχέτιση με την καθημερινή χρήση αλκοόλ

WOMEN



MEN



Γιγάντιο οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα σε ασθενή με αλκοολική κίρρωση



Αλκοολική κίρρωση και σοβαρή αιμορραγία

- 36 αυτόματη **εγκεφαλική αιμορραγία** /4515 ασθενείς με κίρρωση (0.8%)
- Μέση ηλικία 53 χρ (65 στη ιογενή κίρρωση vs 48 αλκοολική κίρρωση($P < 0.005$)
- 78% άνδρες, 72% αλκοολική κίρρωση

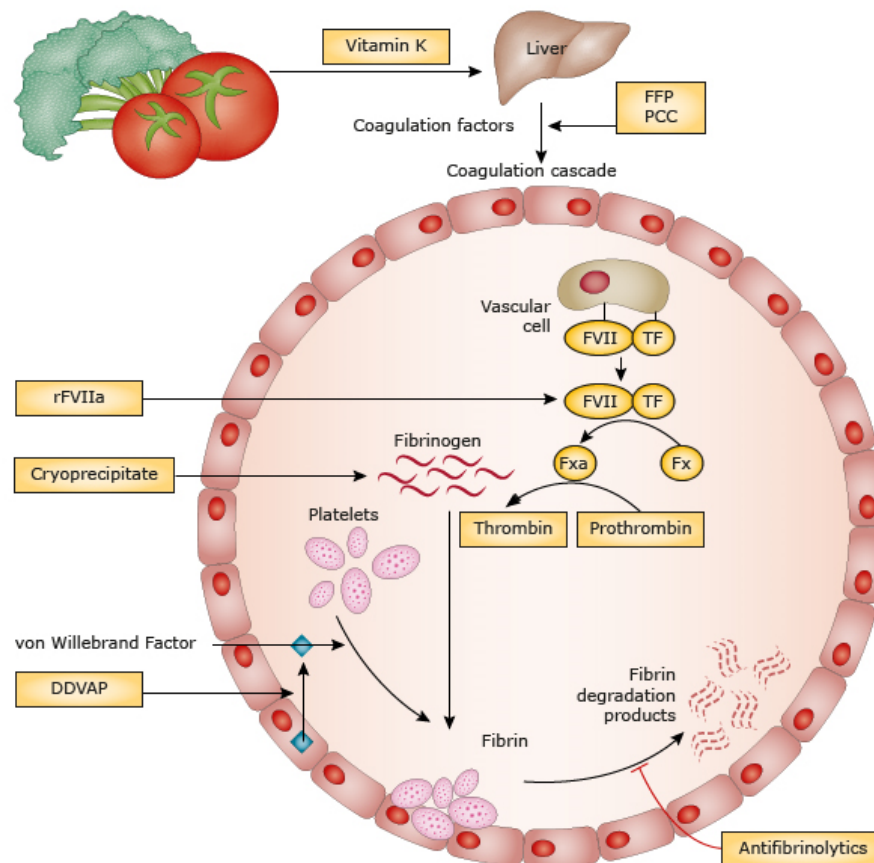
Huang H et al, Clinical Neurology and Neurosurgery 2008

Αιτίες ???

- Ευθραυστότητα αγγείων (πρόωρη αρτηριοσκλήρυνση)
- Θρομβοπάθεια
 - Καταστολή συσσώρευσης και προσκόλλησης αιμοπεταλίων

de Lange DW, Alcohol Clin Exp Res.2004;

Products for treating bleeding in the setting of liver disease



Vitamin K is a cofactor in the post-translational modification of coagulation factors in the liver. FFP and PCC provide coagulation factors (refer to UpToDate content for specific constituents in PCC). rFVIIa is a procoagulant. Cryoprecipitate provides fibrinogen. DDAVP can stimulate release of von Willebrand factor to counteract platelet dysfunction. Antifibrinolytics promote clot stability. Refer to UpToDate topics on hemostatic abnormalities in patients with liver disease for further details and indications for these interventions.

DDAVP: desmopressin; FFP: Fresh Frozen Plasma; PCC: prothrombin complex concentrate; rFVIIa: recombinant activated factor VII; TF: tissue factor.

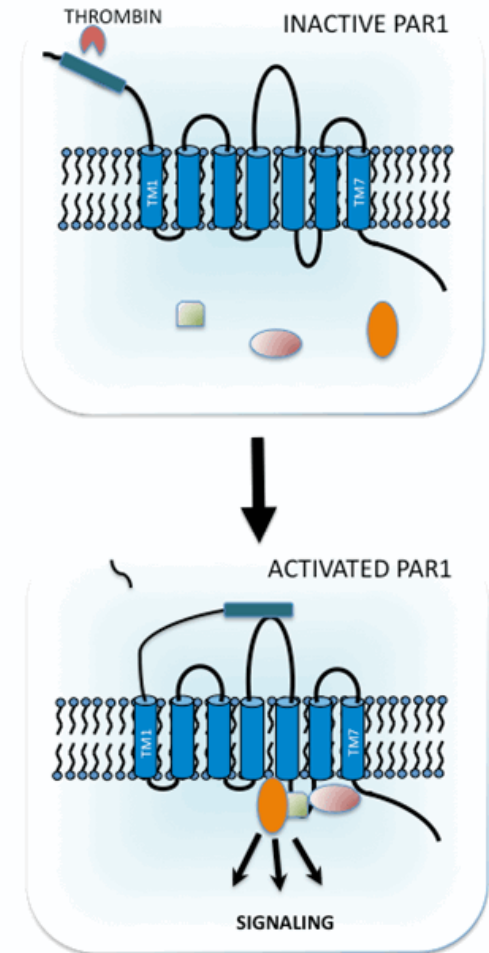
Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, et al. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:678. Copyright © 2014. www.nature.com/nrgastro.

“Rebalance” και παρόλα αυτά..... Θρόμβωση

- **ΜΑΚΡΟ-θρόμβωση**
 - Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
 - Ηπατικής αρτηρίας
 - Περιφερική φλεβική θρόμβωση
- **ΜΙΚΡΟ-θρόμβωση**
 - Ενδοηπατικοί μικροθρομβοι-συσχέτιση με ίνωση
 - Πυλαιο-πνευμονική υπέρταση

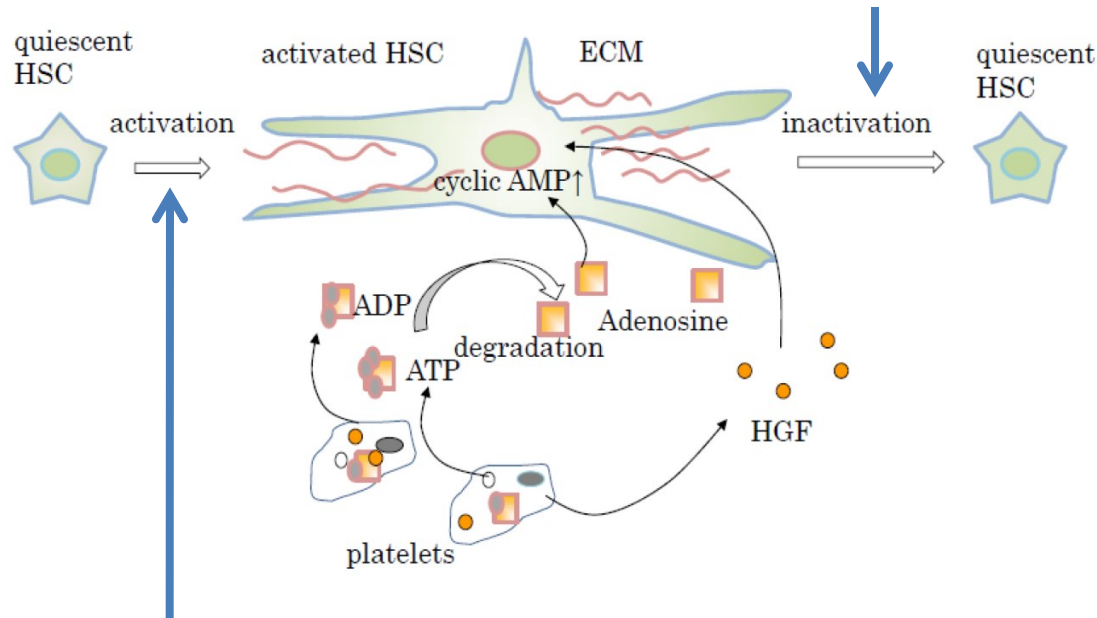
ΜΙΚΡΟ-θρομβώσεις και ίνωση

- $\downarrow$ πρωτεΐνης C, $\uparrow$ FVIIIa $\rightarrow$ δημιουργία μικροθρομβώσεων, ιστικής υποξίας και νεκρώσεων στο ηπατικό παρέγχυμα $\rightarrow$ αντικατάστασή του από ινώδη ιστό
- Απ' ευθείας **ενεργοποίηση των αστεροειδών** κυττάρων (HSC) από τη θρομβίνη διαμέσου των υποδοχέων ενεργοποίησης μέσω **πρωτεασών-1** (protease activated receptors, PAR-1) που φέρουν τα κύτταρα αυτά.



Αιμοπεταλία και ηπατική ίνωση

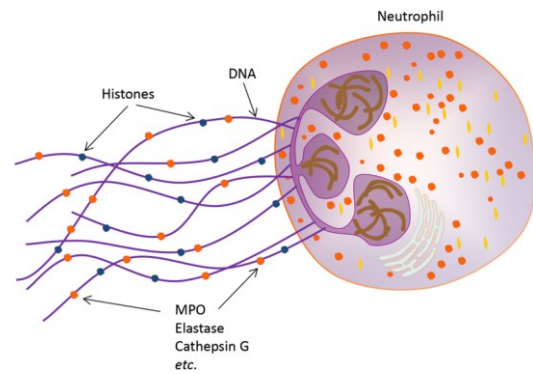
- Ηπατική ίνωση = ενεργοποίηση αστεροειδών κυττάρων στο ήπαρ (HSC)- παραγωγή εξωκυτταρικού extracellular matrix (ECM)
- Τα αιμοπετάλια σε επαφή με τα HSC
 - έκκριση ADP και ATP – παραγωγή αδενοσίνης- ενεργοποίηση **c-AMP** στα HSCs
 - αύξηση έκφρασης hepatocyte growth factor (**HGF**) στο ήπαρ
 - **Αυξημένο c-AMP και HGF – απενεργοποίηση HSCs – μείωση ECM και ίνωσης**



- **Θρομβοπενία – αύξηση ECM και ίνωσης**

Διαταραχές αιμόστασης → ίνωση

- Σε ιογενείς ηπατίτιδες και NAFLD οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση είχαν σημαντικά **συχνότερα θρομβοφιλία** σε σχέση με αυτούς με ήπια νόσο
- Ύπαρξη μετάλλαξης V Leiden - **3.28 x** αύξηση κινδύνου προχωρημένης ίνωσης στη ηπατίτιδα C
- Συσχέτιση και με ανεπάρκεια PC , αυξημένη έκφραση FVIII και υπερομοκυστιναιμία



Neutrophil extracellular traps NETs, θρόμβωσή και πυλαία υπέρταση

- Animal models have suggested a role for neutrophil extracellular traps (NETs) in the hypercoagulability of cirrhosis
- It has been demonstrated that NETs mediate development of portal hypertension via thrombus formation, although the role of NETs in humans with cirrhosis has not been firmly established

Hilscher M.B et al.

Mechanical stretch increases expression of CXCL1 in liver sinusoidal endothelial cells to recruit neutrophils, generate sinusoidal microthrombi, and promote portal hypertension. *Gastroenterology*. 2019;

Η χορήγηση Enoxaparine προλαμβάνει την θρόμβωση πυλαίας την ρηξη αντιρρόπησης σε ασθενείς με κίρρωση και συσχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης

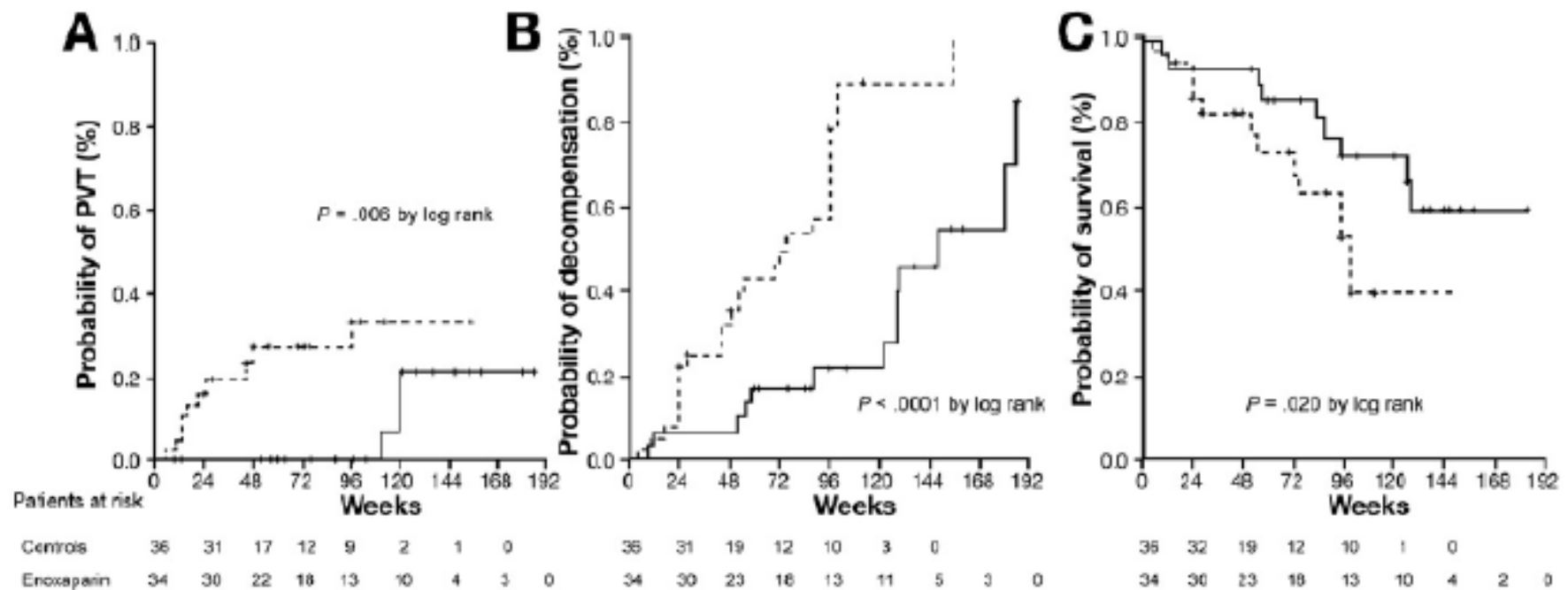
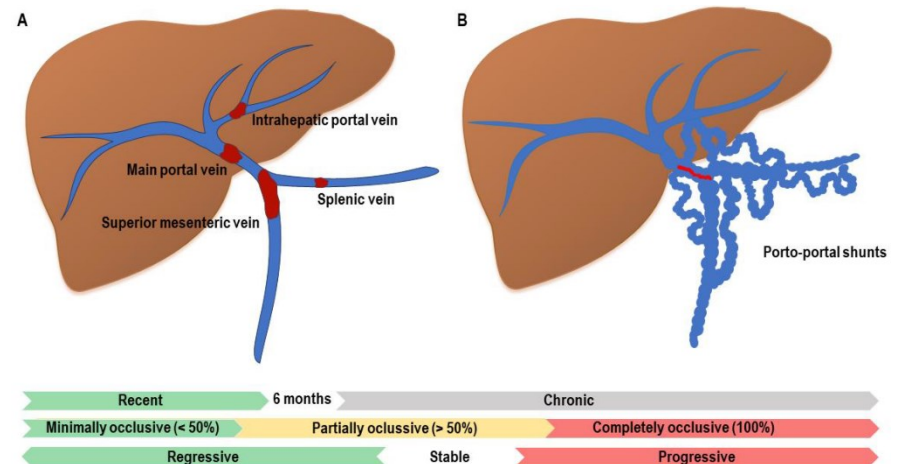


Figure 1. Actuarial probability of developing PVT or hepatic decompensation, and probability of survival according to treatment group. Probability of remaining free from (A) PVT, (B) hepatic decompensation, and (C) probability of survival. Dashed line: controls; continuous line: enoxaparin-treated patients.

Μάκρο.....θρομβώσεις ?

Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

- Συχνά ασυμπτωματική
- 15%-20% των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος
- Συχνότητα αυξημένη παράλληλα με την επιδείνωση της ηπατικής νόσου
- Προκαλεί πυλαία υπέρταση, ασκίτη, ισχαιμία εντέρου



Θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας

- Μετά από χειρουργείο (μεταμόσχευση) πρώιμα και καθυστερημένα
- Συχνότερα στα μεταβολικά νοσήματα του ήπατος
- Αυξημένος κίνδυνος όταν : θρομβοφιλία, CMV λοίμωξη, ιστορικό θρόμβωσης

Περιφερική φλεβική θρόμβωση και κίρρωση

- Κίνδυνος 0.5- 6.3%
- Πνευμονική εμβολή 1,9%
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου
 - Καρκίνος
 - Ηλικία
 - Χειρουργικές επεμβάσεις
 - Ακινησία
 - Νοσηλεία
- Οι κιρρωτικοί ασθενείς **δεν** προστατεύονται από DVT

Περιφερική φλεβική θρόμβωση και κίρρωση

- Νοσηλεία 2074 κιρρωτικών
- 17 DVT
- Παράγοντες κινδύνου: χαμηλή λευκωματίνη, παράταση aPTT
- 5 ασθενείς με ΠΧΚ- αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- 5 ασθενείς- πρόσφατο χειρουργείο

Practice Guidance |  Free Access

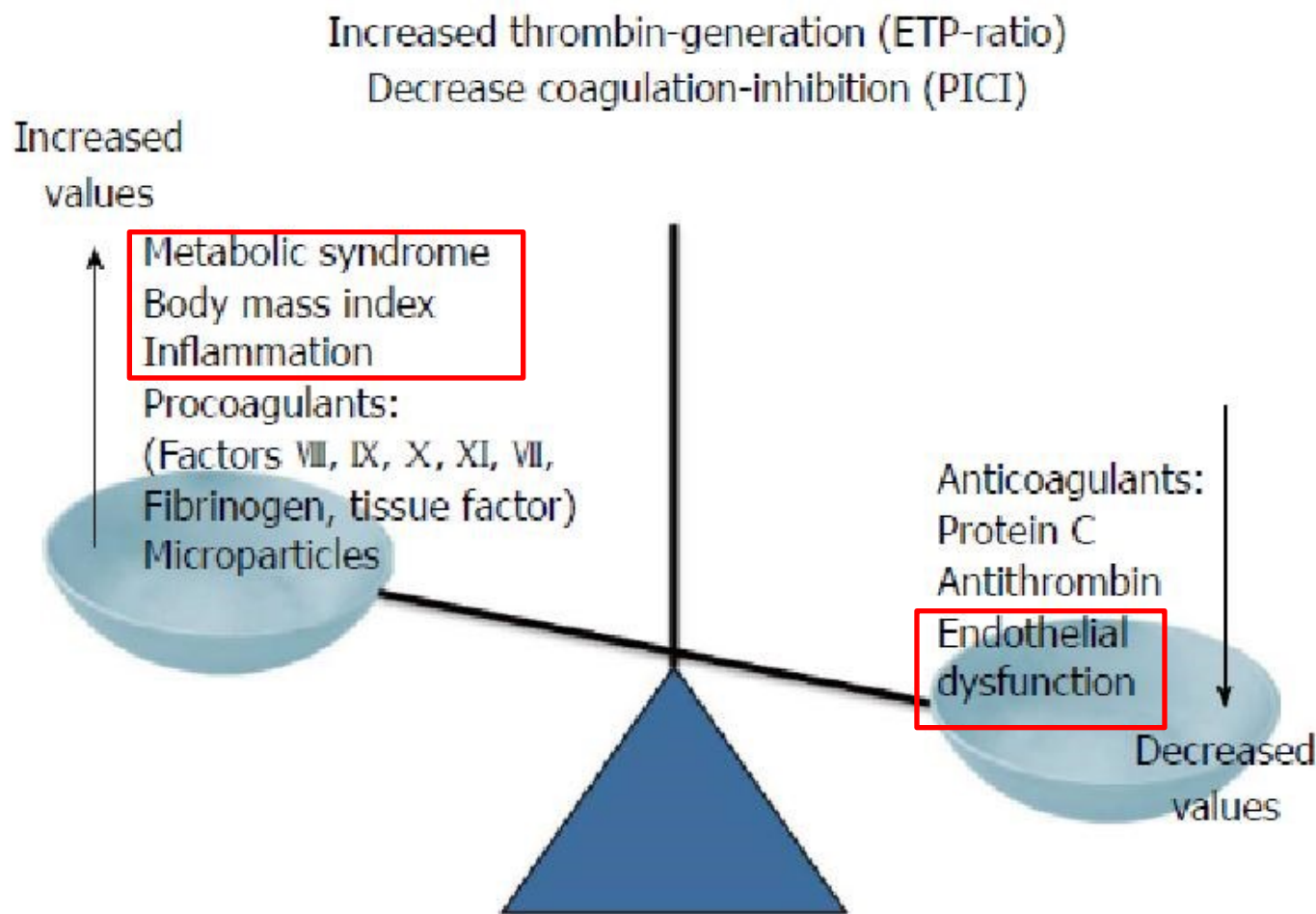
Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases

Patrick G. Northup , Juan Carlos Garcia-Pagan, Guadalupe Garcia-Tsao, Nicolas M. Intagliata, Riccardo A. Superina, Lara N. Roberts, Ton Lisman, Dominique C. Valla

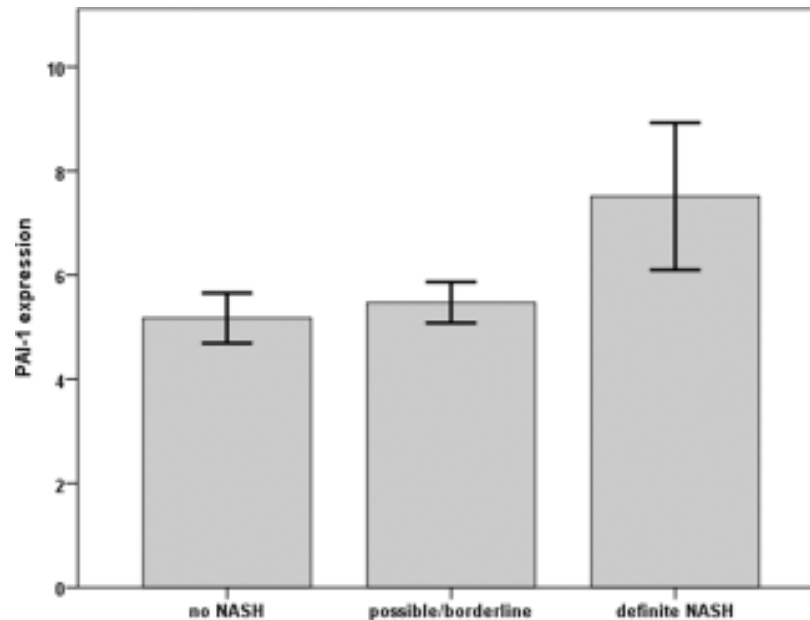
First published: 20 November 2020 | <https://doi.org/10.1002/hep.31646> | Citations

Σύσταση για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με κίρρωση

Αυξημένος κίνδυνος στη NAFLD/NASH

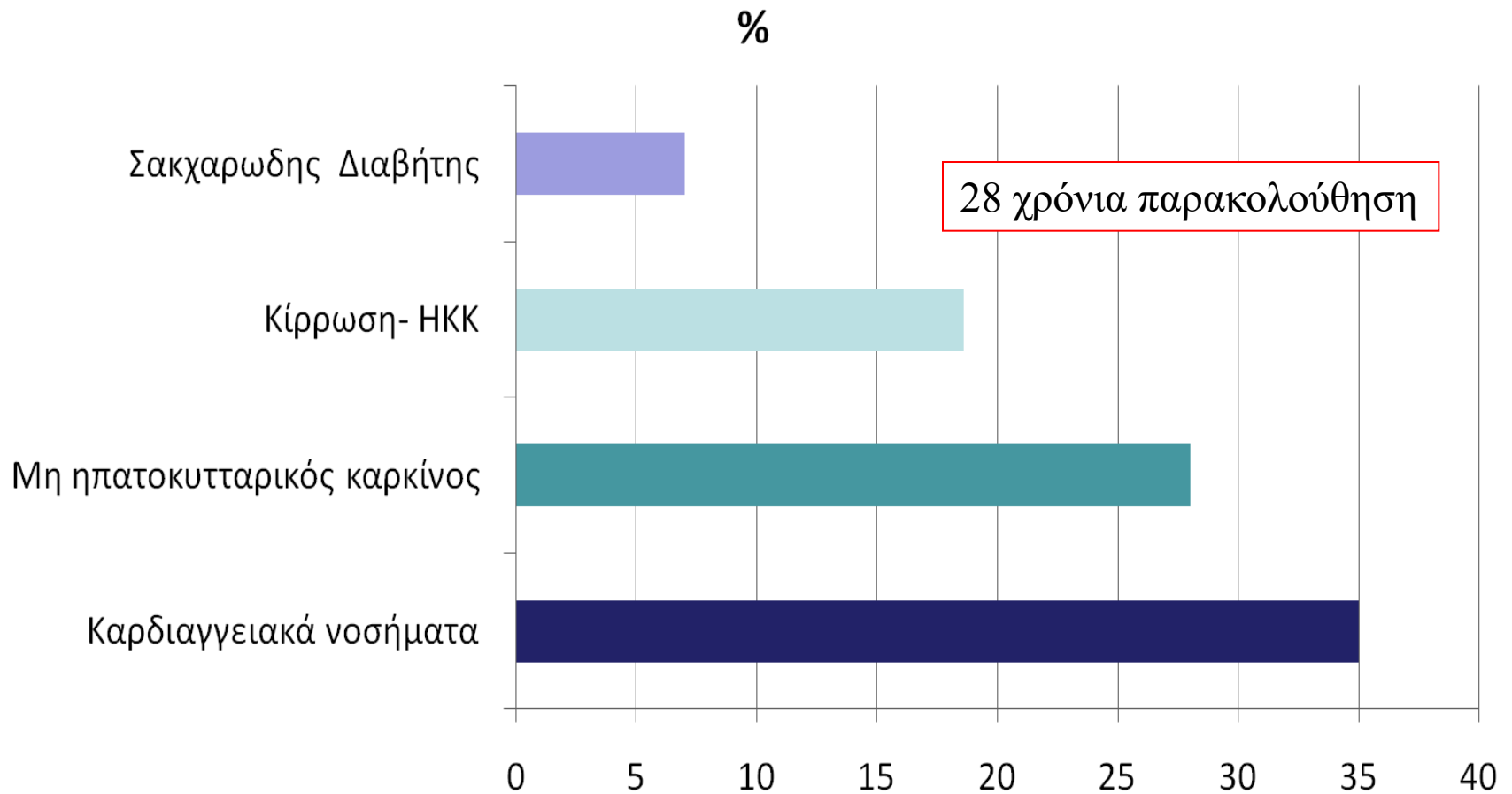


Σε παχύσαρκους ασθενείς η βαρύτητα της NAFLD συσχετίζεται με τα επίπεδα PAI-1



Θρομβωτική διάθεση !!!!

Καρδιαγγειακά νοσήματα – κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με NAFLD



Ekstedt M, Hepatology 2006; 40: 865-873.

Ong JP, J Hepatol 2008; 49:608-612

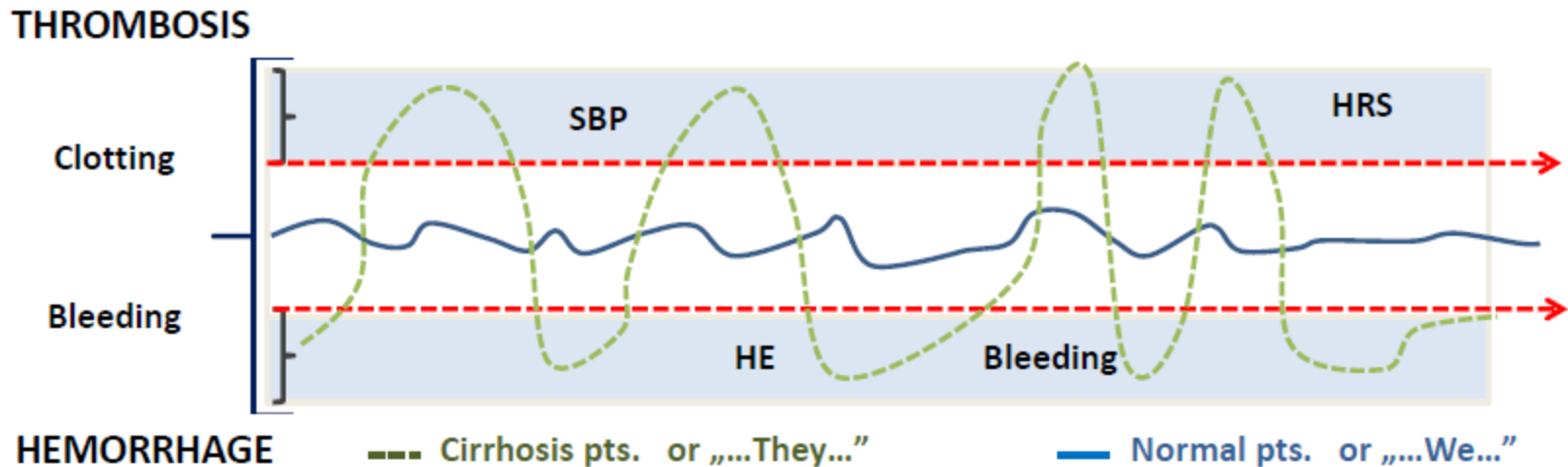
Soderberg C Hepatology 2010 ;51(2):595-602

Συμπερασματικά: Θρόμβωση και κίρρωση

- Ασθενείς με χρόνια ηπατικά νοσήματα **δεν προστατεύονται από θρόμβωση**
- Αύξηση κινδύνου για φλεβική θρόμβωση **2x**
- Ασθενείς με NAFLD/ NASH – αυξημένος κίνδυνος για φλεβική και αρτηριακή θρόμβωση
- Κατευθυντήριες οδηγίες: συστάσεις για πρόληψη και θεραπεία θρόμβωσης στη κίρρωση

Η κίρρωση αποτελεί μια δυναμική αιμοστατική ισορροπία

Rebalance, rebalance, rebalance



Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

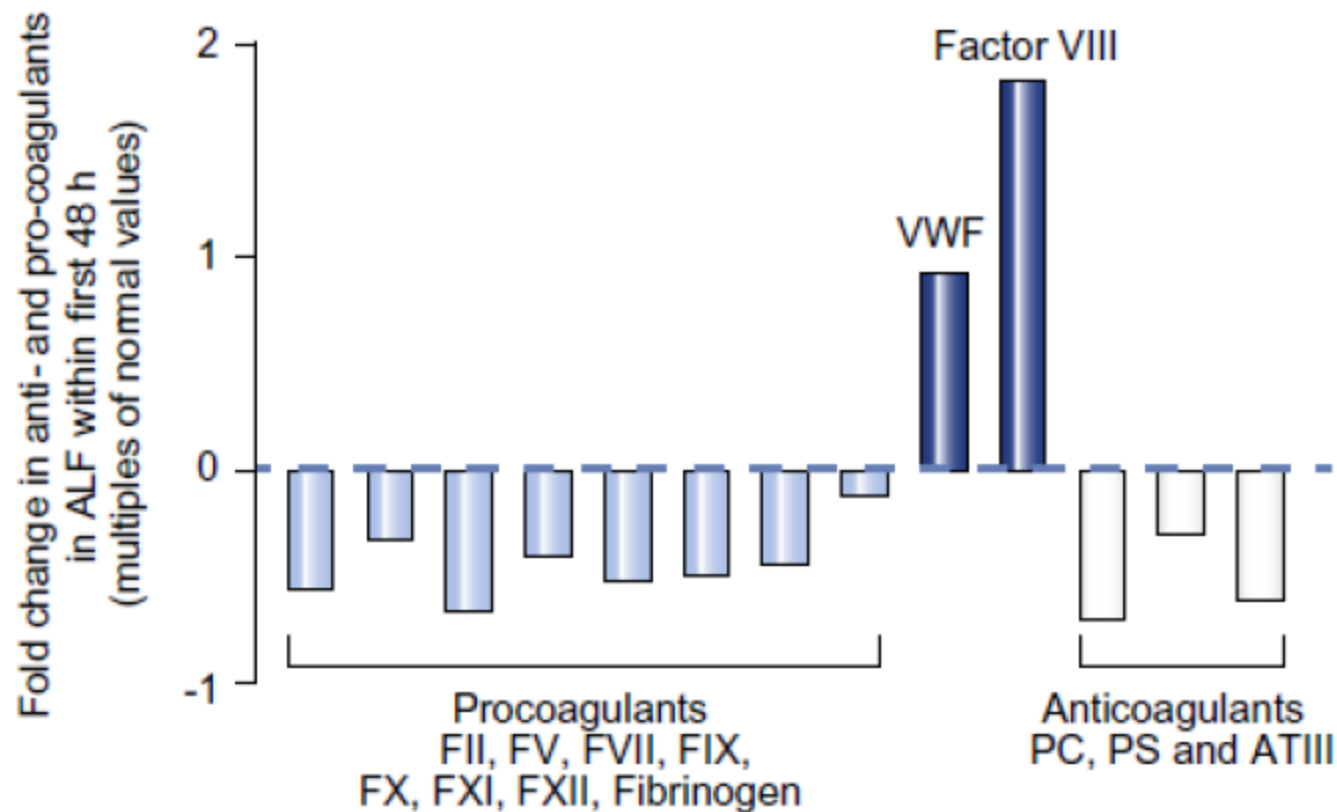
- **Ορισμός: Εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας και διαταραχών αιμόστασης σε ασθενή χωρίς προυπάρχουσα ηπατική νόσο**
- **INR > 1,5** – παραπομπή σε εξειδικευμένο ηπατολογικό κέντρο με δυνατότητα μεταμόσχευσης
- ΔΕΠ, κατανάλωση αιμοπεταλίων, παραγόντων πήξης
- $AIM \leq 150,000/mm^3$ (50-70%)
- Δεν είναι σαφής ο ακριβής κίνδυνος αιμορραγίας (Θεωρητικά πιο αυξημένος σε σχέση με την κίρρωση)
- Η συνολική αιμόσταση βάση θρομβελαστογραφίας είναι φυσιολογική παρ' όλη την ιδιαίτερη παράταση INR
- Προσοχή : λοίμωξη, νεφρική βλάβη

Stravitz, RT,, et al. Minimal effects of acute liver injury/ acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. J Hepatol. 2011

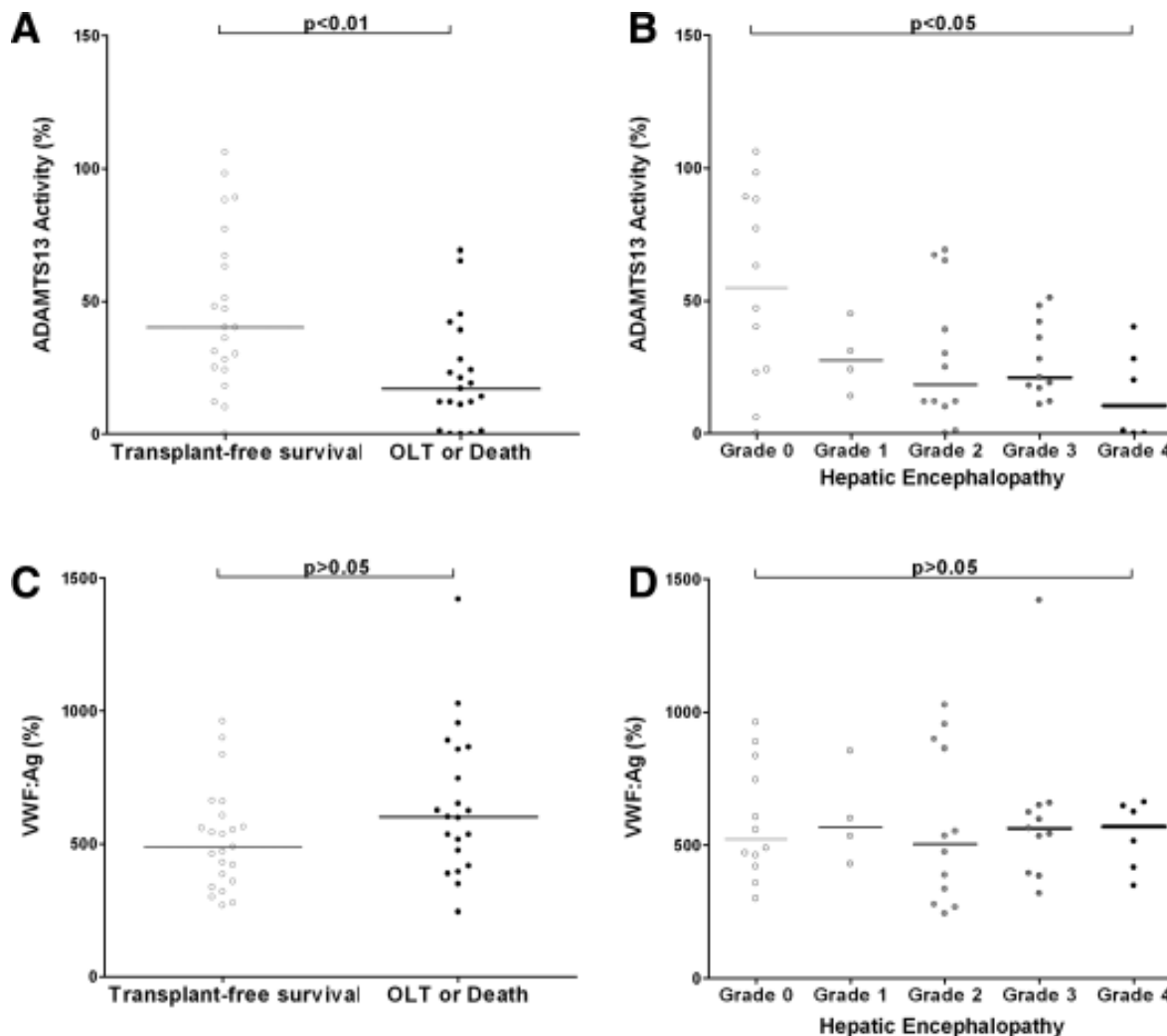
Διαφορά χρόνια-οξεία ηπατική ανεπάρκεια στη αξιολόγηση αιμορραγικής διάθεσης

	Κίρρωση	ΟΗΑ
Πυλαία υπέρταση	+++	-
Μείωση συνθετικής λειτουργίας, ↑INR	+	+++
Θρομβοπενία	+++	+ / ++
SIRS	+	+++

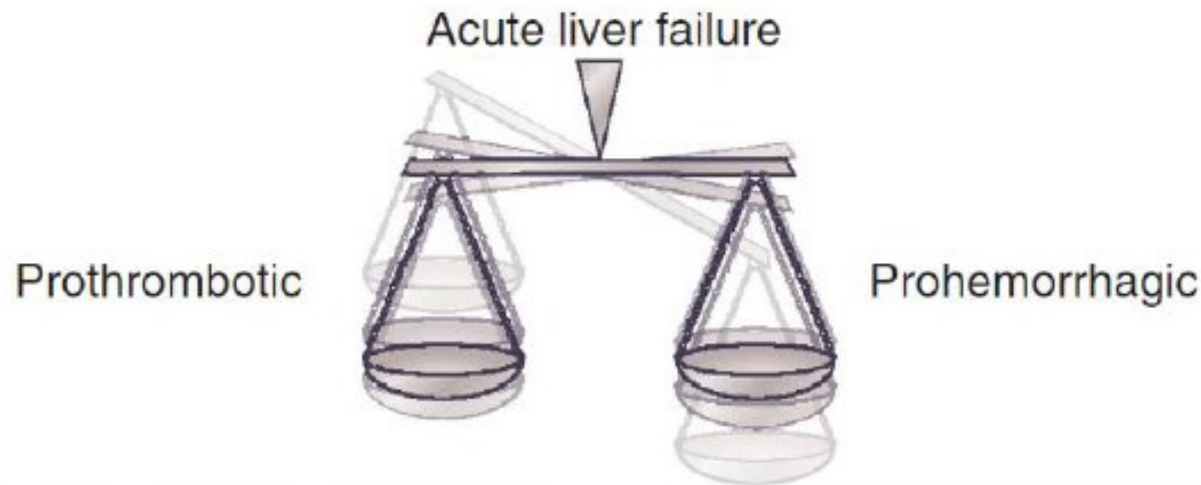
Reduced procoagulants and anticoagulants at admission to ICU with ALF



Τα επίπεδα ADAMTS-13 στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια συσχετίζονται με την έκβαση της νόσου



«Rebalance» και στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια



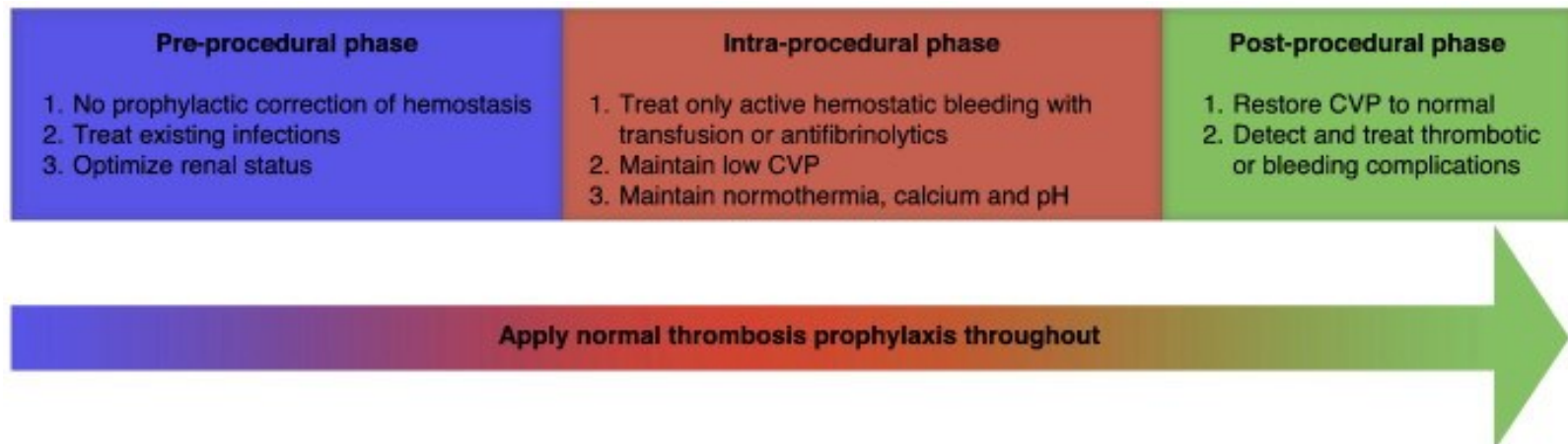
↑ Levels of VW F
↑ Levels of FVIII
↓↓ Levels of natural anticoagulants
↓ Levels of plasminogen

↓↓ Levels of coagulation factors
↑↑ Production of NO, prostacyclin
↓ Platelet count
Dysfibrinogenemia

Επεμβατική πράξη σε ασθενή με ηπατική νόσο

- Ιστορικό αιμορραγιών ?
- ? Λοίμωξη, νεφρική βλάβη
- **PT/INR ΔΕΝ είναι δείκτες που προβλέπουν την αιμορραγία**
- **Δεν ενδείκνυται η προληπτική χορήγηση FFP**
- Συνήθως **δεν χρειάζεται η προληπτική χορήγηση αιμοπεταλίων**
- ΌΧΙ υπερφόρτωση με υγρά
- Wait-and-see

Pepijn D, Tansfusion Medicine Reviews, 2014



Προλαβαίνει η χορήγηση FFP της αιμορραγικές επιπλοκές?

- 57 RCT – αποτελεσματικότητα χορήγησης FFP
- Ανεπαρκής στοιχεία που να δικαιολογήσουν την χορήγηση
- *Most clinical uses of FFP, currently recommended by practice guidelines, are not supported by evidence from randomized trials*
- *To fully correct INR in liver patients (therapeutic plasma =10 mL/kg) may take up to 7 L of FFP !!*
- Για κάθε 100-mL αύξησή όγκου αίματος = αύξησή 1 mm Hg, στην πυλαία = αιμορραγία

Stanworth SJ, Br J Haematol 2004; 126:1139

Zimmon DS, Kessler RE. The portal pressure-blood volume relationship in cirrhosis. Gut 1974;15:99-101

Bernal W, Caldwell S.H, Lisman T. Nails in the coffin of fresh frozen plasma to prevent or treat bleeding in cirrhosis?. J Hepatol. 2020

von Meijenfeldt F.A. et al Prophylactic fresh frozen plasma and platelet transfusion have a prothrombotic effect in patients with liver disease. J Thromb Haemost. 2021

«Risk Assessment» για επεμβατικές πράξεις

High-Risk Procedures	Intermediate-Risk Procedures	Lower-Risk Procedures
Intrabdominal/orthopedic /cardiac surgery	Invasive endoscopy (biliary sphincterotomy, endoscopic ultrasound-guided biopsies, cystogastrostomy)	Paracentesis
Intracranial catheter insertion	TIPS	Thoracentesis
Invasive endoscopy (polypectomy)	Lumbar puncture	Dental extraction
Endoscopic submucosal resection	Transarterial chemoembolization or percutaneous locoregional therapies for hepatocellular carcinoma	Endoscopy (e.g., diagnostic, variceal ligation)
	Percutaneous biopsy of extrahepatic organs and lesions	Cardiac catheterization
	Transjugular liver biopsy	Central line placement
		Hepatic venous pressure gradient measurement

Καθετηριασμός κεντρικής φλέβας

- 202 τοποθετήσεις ΚΦ σε ασθενείς με βαριά ηπατική νόσο στην διάρκεια LTx
 - mean plt 47,000 /ul (8000 to 79,000)
 - INR of 2.0 (1.5 to 8.0)
- Καμιά χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή παραγόντων αίματος
- Κανένα επεισόδιο αιμορραγίας

Foster PF et al. Archives of surgery 1992 Mar; 127(3): 273-5

Παρακέντηση ασκίτη/πλευριτικής συλλογής

- 608 ασθενείς
 - PT & PTT διπλάσια από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια
 - Αιμοπετάλια 50 - 99/uI
- Mayo Clinic
 - 1,100 LVP σε 628 ασθενείς
 - INR 1.7 ± 0.46 (0.9-8.7)
 - Αιμοπ 50.4×10^3 (19-341)

McVay PA et al. Transfusion, 1991 ; 31(2): 164-71

Grabau CM, et al Hepatology 2004;40:484-488

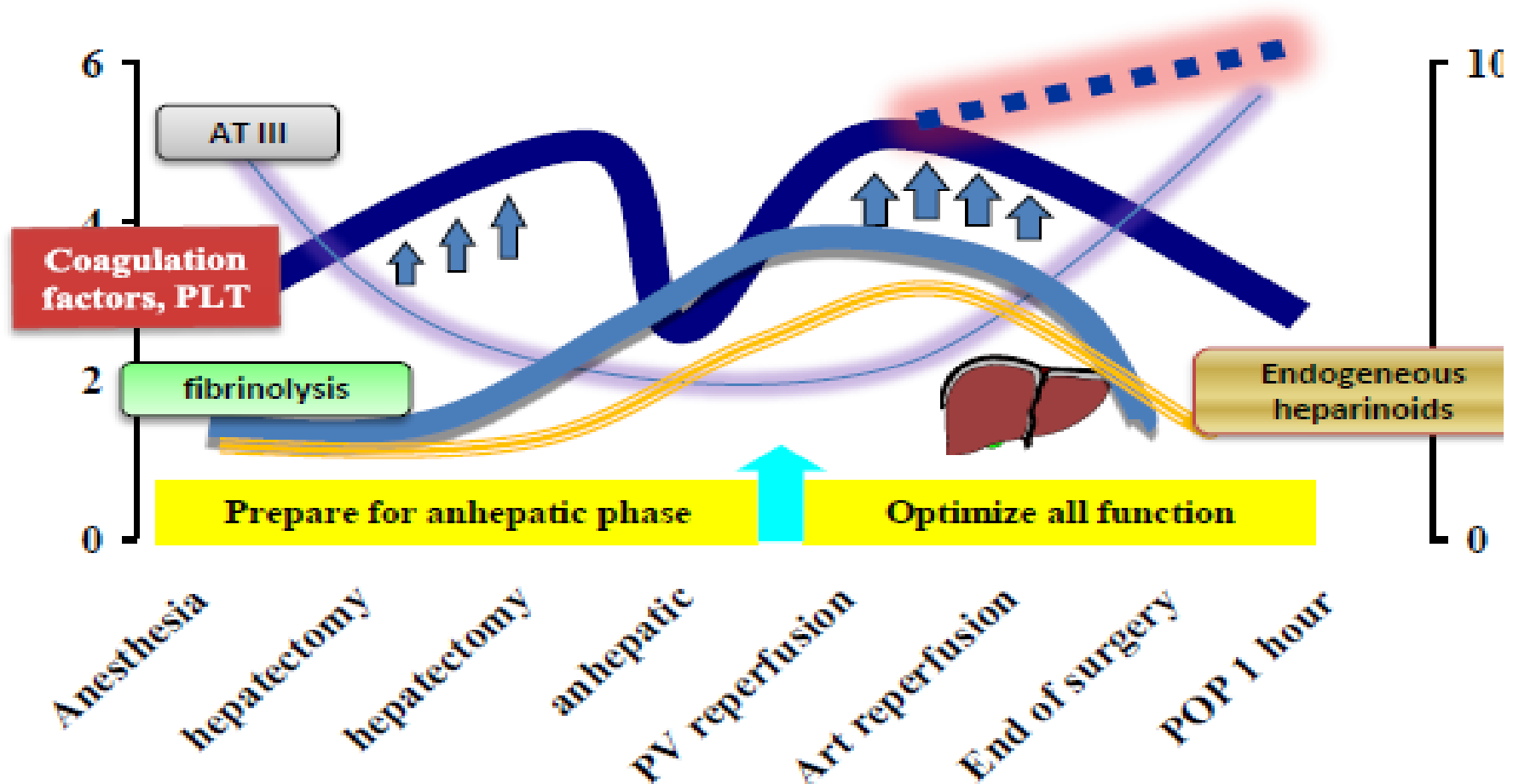
Καμιά χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή παραγόντων αίματος

Κανένα επεισόδιο αιμορραγίας

Μεταμόσχευση ήπατος και αιμόσταση

Map of hemostasis

during liver transplantation



Μεταγγίσεις στη μεταμόσχευση ήπατος ?

- Παραδοσιακά –θεωρητικά αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας
- Προετοιμασία > 20 μονάδες αίματος , FFP για μετάγγιση στη διάρκεια του χειρουργείου

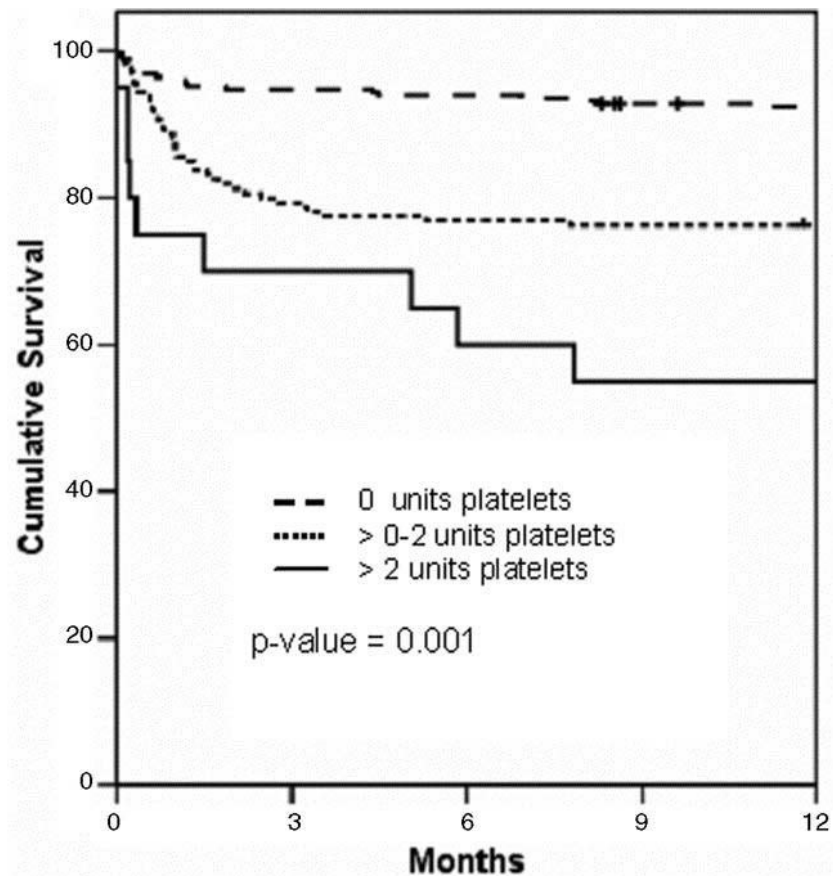
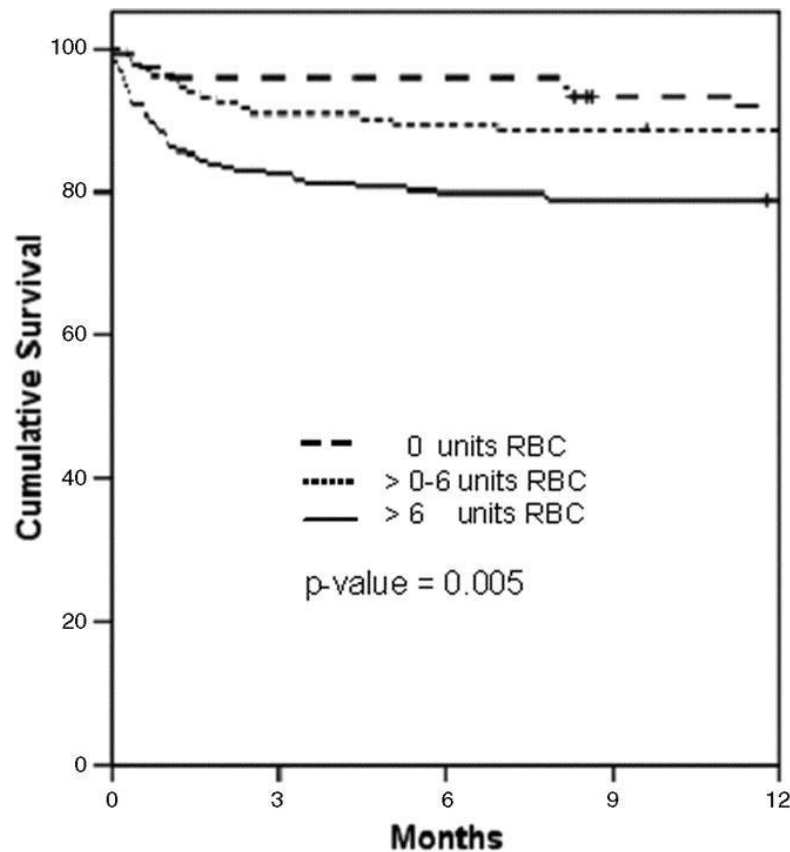
Transfusion Rate for 500 Consecutive Liver Transplantations: Experience of One Liver Transplantation Center

*Luc Massicotte,^{1,6} André Y. Denault,¹ Danielle Beaulieu,¹ Lynda Thibeault,² Zoltan Hevesi,³
Anna Nozza,⁴ Réal Lapointe,⁵ and André Roy⁵*

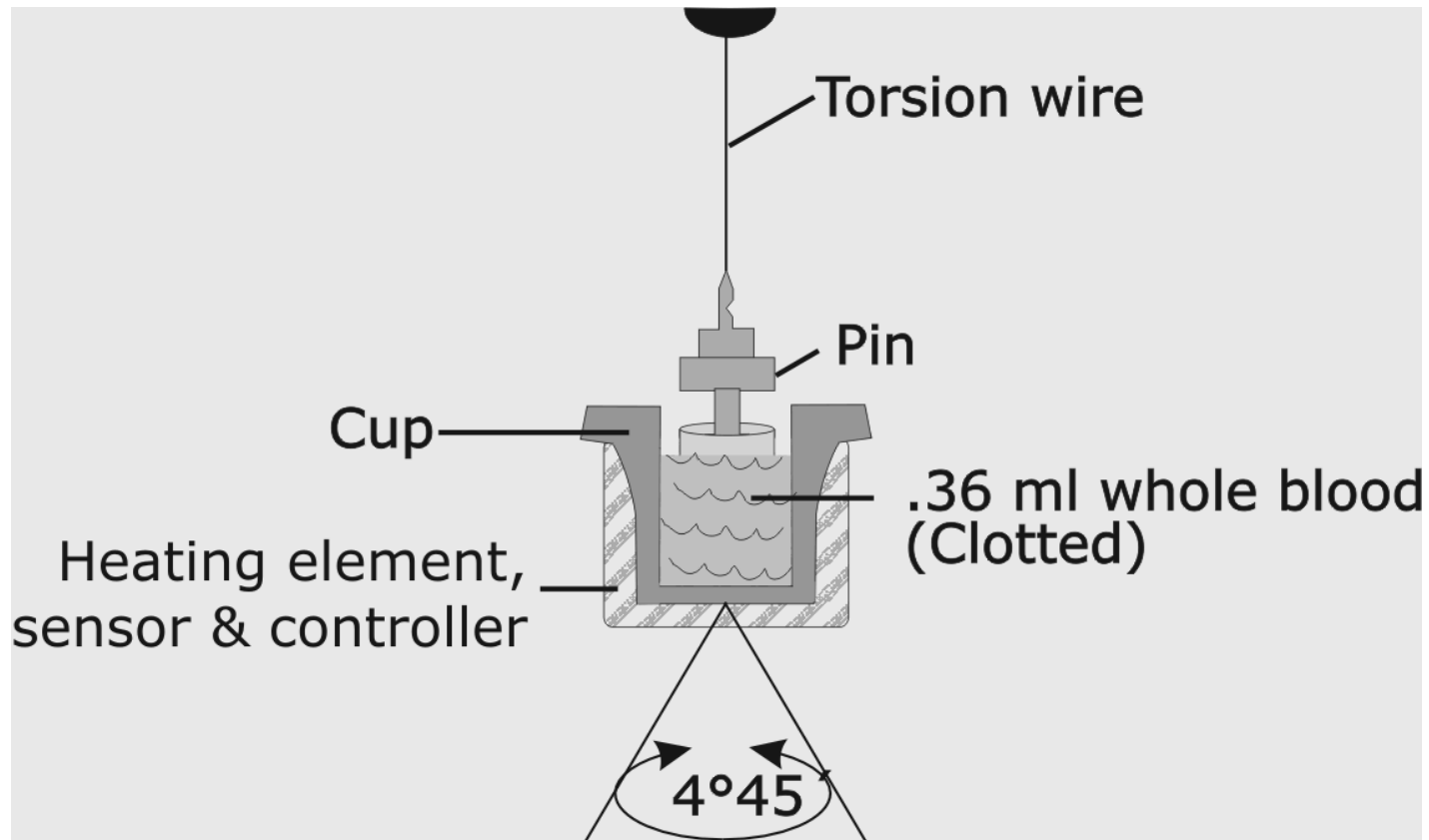
Transplantation 2012;93: 1276-1281

- Μετάγγιση μέσο όρου (SD) - 0.5 (1.3) μονάδες ΣΕ / ασθενή
- 79.6%των ασθενών δεν χρειάστηκαν μετάγγιση

Μετάγγιση ΣΕ και αιμοπεταλίων – συσχέτιση με θνησιμότητα μετά την μεταμόσχευση



Θρομβελαστογραφία



Μείωση μετάγγισης FFP στην Μτχ με την χρήση θρομβελαστογραφίας

- 28 ασθενής Μτχ
- Τυχαιοποίηση σε παρακολούθηση στη διάρκεια χειρουργείου με
 - TEG
 - Standart δοκιμασίες πήξης
- Λιγότερη χρήση FFP με TEG 12,8 (+/-7) vs 21,5(+/-12,7)

Θρόμβωση μετά την μεταμόσχευση

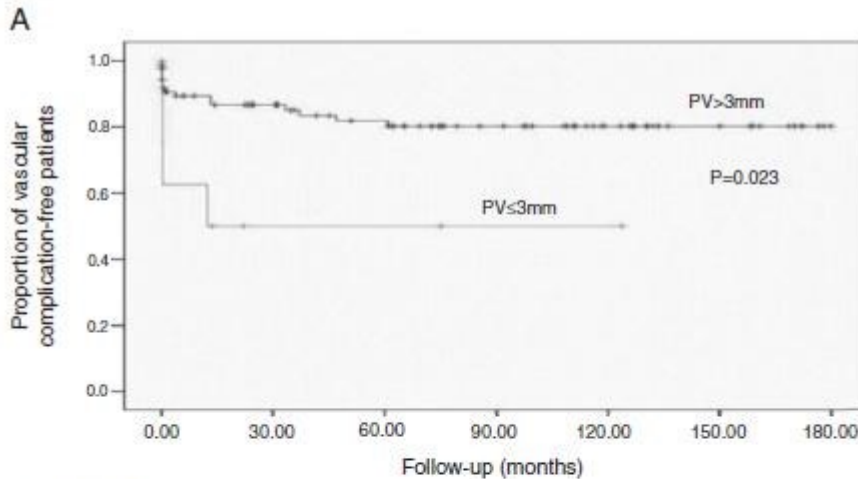
Vascular events after liver transplantation: a long-term follow-up study

Maarten A. J. P. Borg,¹ Egbert-Jan van der Wouden,¹ Wim J. Sluiter,² Maarten J. H. Slooff,³ Elizabeth B. Haagsma¹ and Arie P. van den Berg¹

Transplant Int 2008

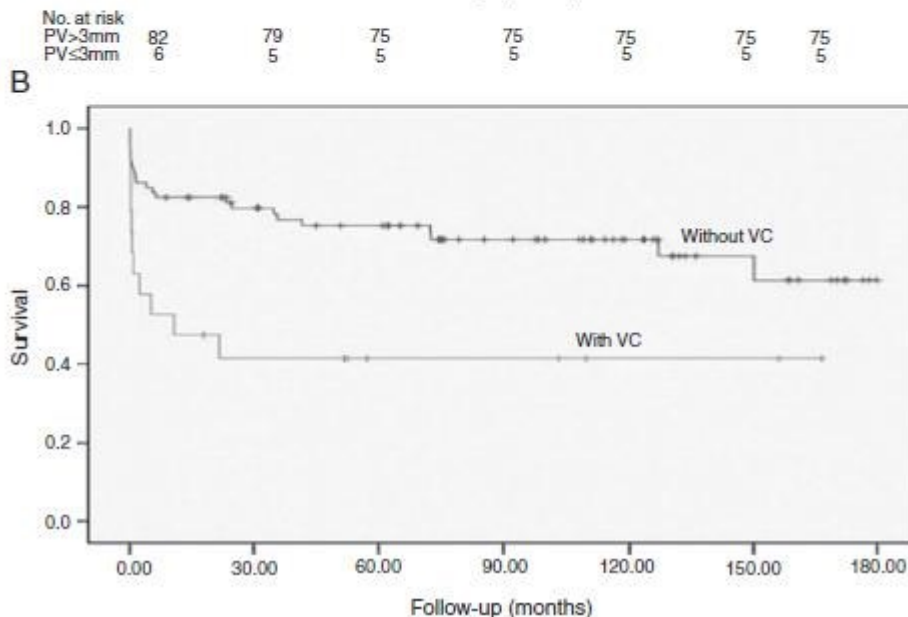
- Παρακολούθηση 311 ασθενών μετά την μεταμόσχευση ήπατος για 6.2 χρόνια (1-20)
- **21%** - θάνατος από αγγειακό αίτιο
- *Παράγοντες κινδύνου : υπέρταση, ηλικία, νεφρική βλάβη*

Αγγειακές επιπλοκές μετά την μεταμόσχευση ήπατος



- 19/99 ασθενείς
- Θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας (7%).
- Θρόμβωση πυλαίας (5%)
- Πρώιμη αγγειακή βλάβη σε 11% με θνησιμότητα 81.8%

Orlandini M, J Pediatr 2014

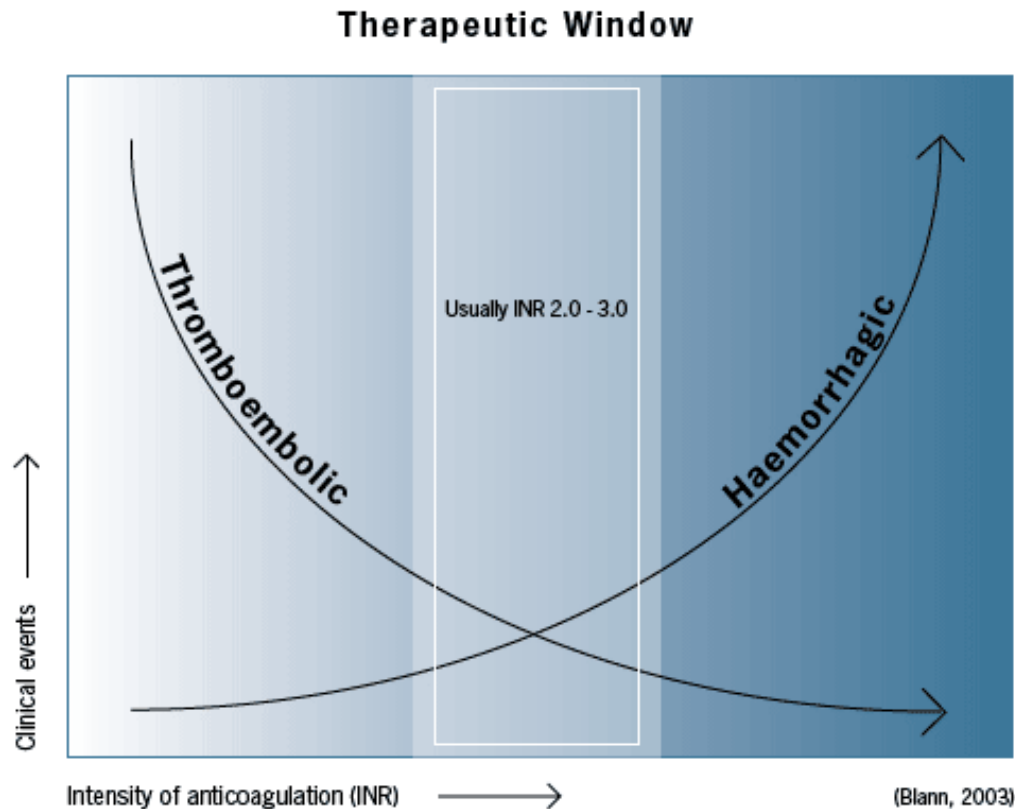


Αυξημένο %

- μετά από Μτχ για μεταβολικό νόσημα
- CMV λοίμωξη

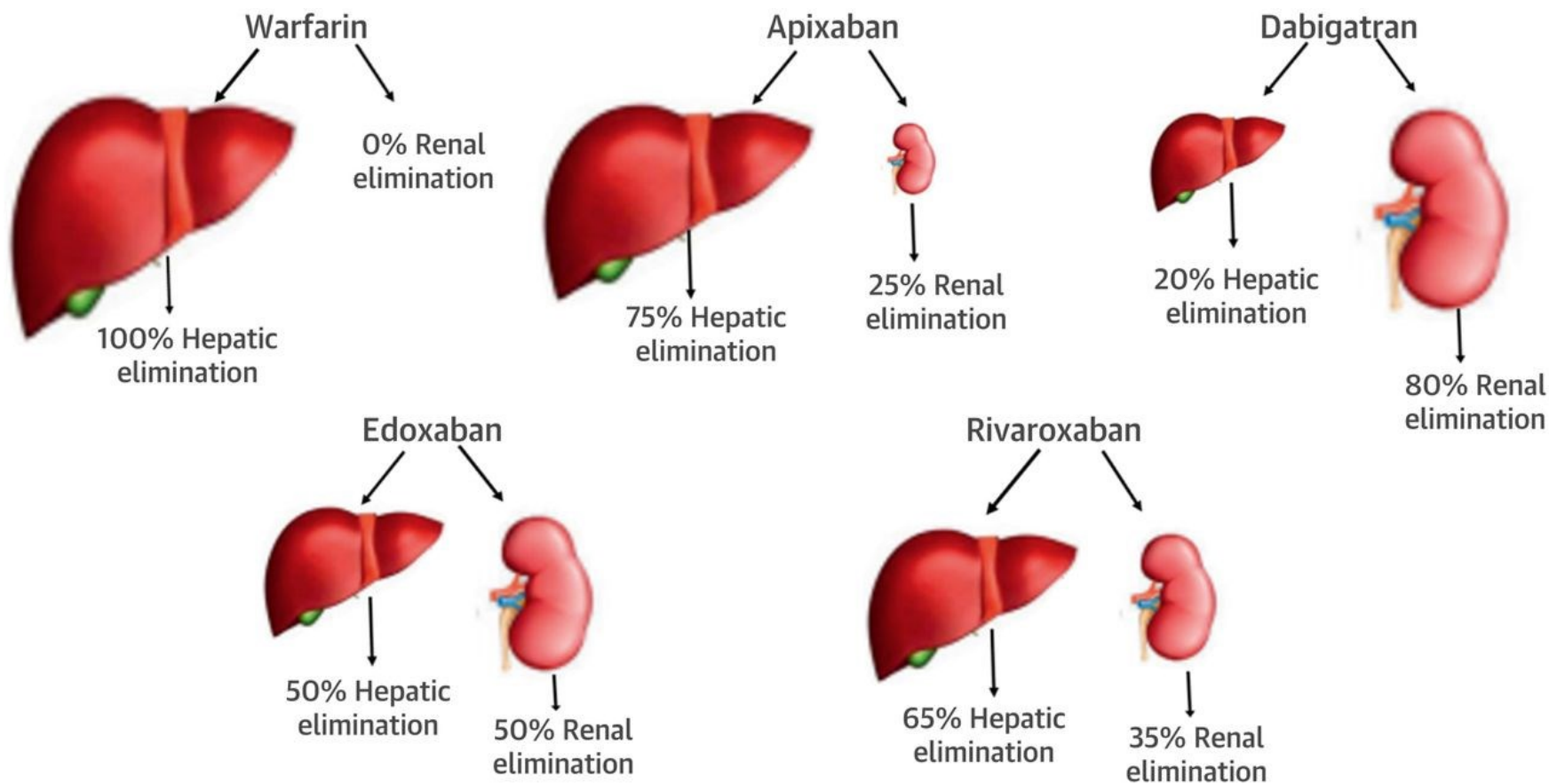
Ανταγωνιστές βιτ Κ και ηπατοπάθεια

- Πιο είναι το target INR????



Αλλά αντιπηκτικά

- Στης μελέτες δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ηπατικά νοσήματα !!



Κατευθυντήριες οδηγίες

	CPS	FDA Recommendations	EMA Recommendations
Warfarin	A,B,C	Therapeutic INR	Therapeutic INR
Apixaban	A	No dose adjustment	Use with caution
	B	Use with caution No dose adjustment	No dose adjustment
	C	Not recommended	Not recommended
Dabigatran	A	No dose adjustment	Not recommended if AST/ALT>2× ULN or Liver disease expected to affect survival
	B	Use with caution No dose adjustment	
	C	Not recommended	
Edoxaban	A	No dose adjustment	No dose adjustment
	B	Not recommended	Use with caution,
	C		Not recommended
Rivaroxaban	A	No dose adjustment	No dose adjustment
	B	Not recommended	Not recommended
	C		

Guidance for Coagulation Management in Patients With Acute or Chronic Liver Failure



Robert G. Gish, MD
Professor of Medicine
Loma Linda University Transplant
Institute – Las Vegas
Las Vegas, Nevada
Adjunct Professor
University of Nevada Reno
School of Medicine

Gastroenterology 2021;161:1615–1627

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis



Robert S. O'Shea,¹ Perica Davitkov,² Cynthia W. Ko,³ Anita Rajasekhar,⁴ Grace L. Su,^{5,6} Shahnaz Sultan,⁷ Alina M. Allen,⁸ and Yngve Falck-Ytter²

Clinical Practice Guidelines



JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Take home message

- Ηπατική νόσος – εύθραυστη ισορροπία μεταξύ αιμορραγική και θρομβωτική διάθεση
- PT/aPTT δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμα
- Αιμοπετάλια $> 60000 = \text{OK}$
- Δεν χρειάζεται διόρθωση INR και αρ. αιμοπεταλίων



Ευχαριστώ

