

22 - 23
SETTEMBRE 2023

MEDICINA INTERNA 2.0:

la quiete dopo
la tempesta?

Prevenzione e trattamento del sanguinamento e della trombosi nel paziente cirrotico

Dott.ssa V. Rollo
U.O. Medicina Interna
P.O. Ostuni (BR)

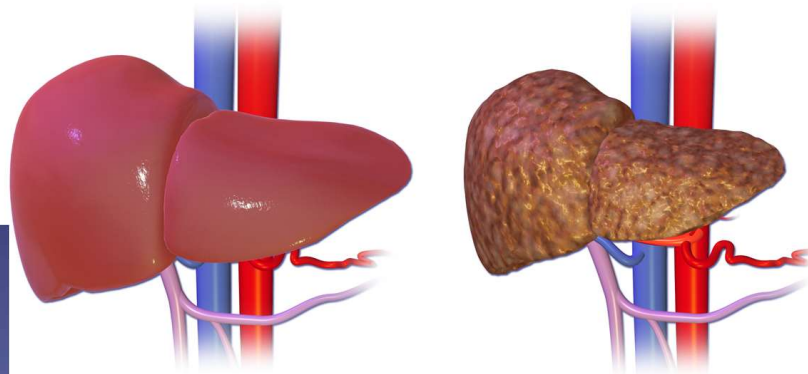


EASL™
The Home of Hepatology

EASL:

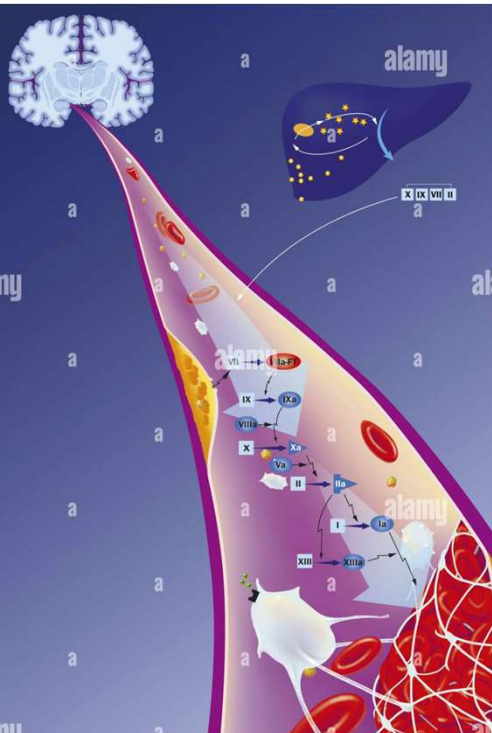
European Association for the Study of the Liver

La cirrosi epatica è una grave condizione medica che colpisce il fegato, causando danni progressivi e irreversibili al tessuto epatico sano.

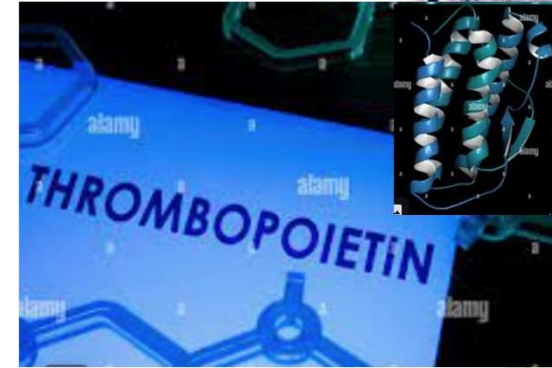
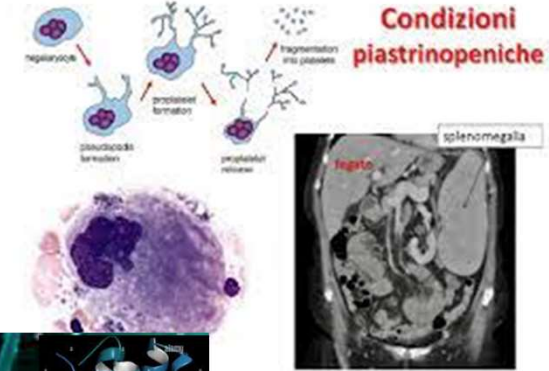


Normal Liver

Liver Cirrhosis



pazienti con cirrosi spesso acquisiscono alterazioni sostanziali nel loro sistema emostatico che sono evidenti durante lo screening con test di base dell'emostasi (principalmente **INR**, **tempo di tromboplastina parziale attivato [APTT]** e **conta piastrinica**) poiché la maggior parte dei fattori della coagulazione sono sintetizzati nel fegato



The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease

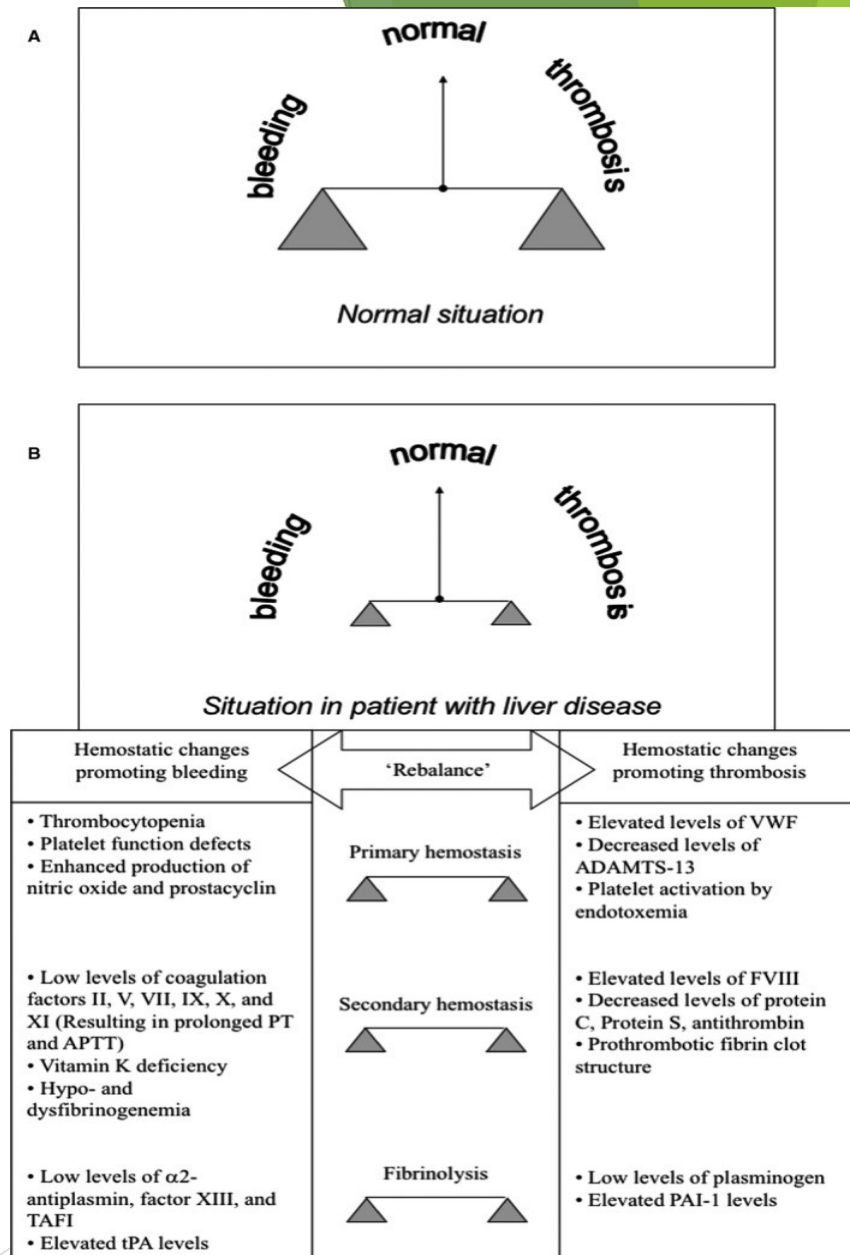
Ton Lisman¹ | Virginia Hernandez-Gea² | Maria Magnusson³ | Lara Roberts⁴ | Simon Stanworth^{5,6,7} | Jecko Thachil⁸ | Armando Tripodi⁹

Ad oggi è ormai accettato che I test di emostasi di base, come il tempo di protrombina e l'APTT, non rappresentano realmente il sistema emostatico operativo nei pazienti con malattia epatica

I **cambiamenti concomitanti** nelle vie sia pro che anti-emostatiche provocano uno **stato emostatico "riequilibrato"** nei pazienti con malattia epatica.

Il pannello A mostra l'equilibrio emostatico negli individui sani, il pannello B mostra l'equilibrio emostatico nei pazienti con malattia epatica insieme ai singoli cambiamenti nel sistema emostatico.

Il nuovo equilibrio emostatico nei pazienti con malattia epatica è molto meno stabile rispetto all'equilibrio negli individui sani, poiché c'è molto meno peso su ciascuna estremità della bilancia emostatica.





sebbene i pazienti con malattie epatiche possano manifestare complicazioni emorragiche, molti di questi sanguinamenti non sono correlati all'insufficienza emostatica, ma sono una conseguenza di ipertensione portale o lesioni meccaniche dei vasi, che potrebbero essere causate, ad esempio, da una puntura involontaria del vaso durante procedure invasive.

sanguinamenti spontanei

Table 1. Spontaneous bleeding events related to cirrhosis defined according to severity.⁶

Non-major bleeding

Skin haemorrhages
Bruises
Petechiae purpura
Ecchymosis

Mucosal bleeding

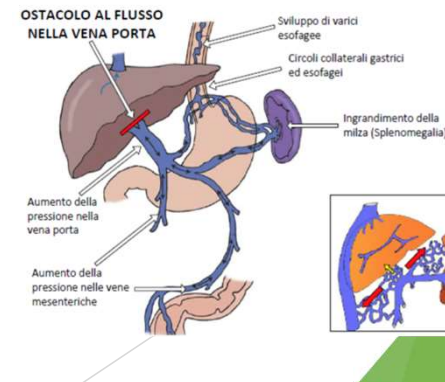
Gum bleeding
Epistaxis
Menometrorrhagia

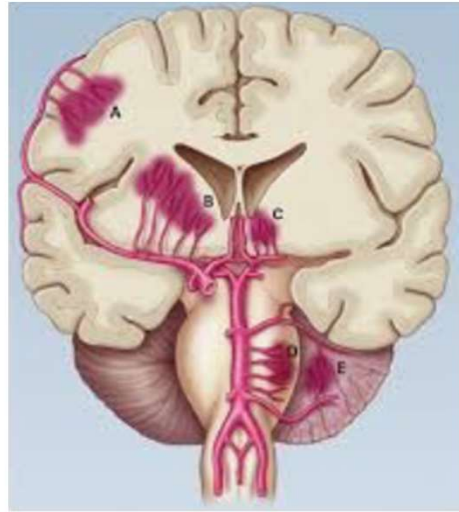
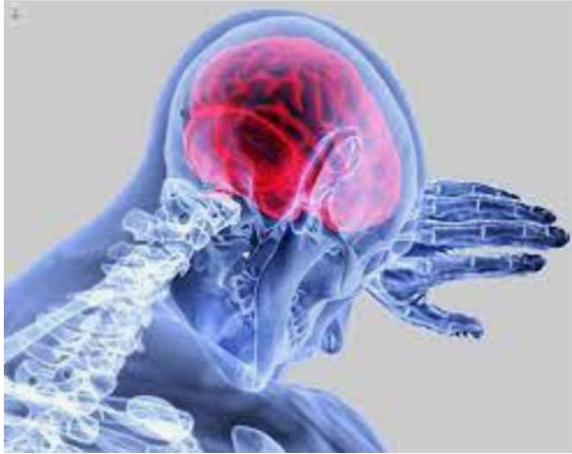
Dental root bleeding

Major bleeding

Massive spontaneous deep haematomas
Spontaneous intracranial haemorrhage
Spontaneous haemoperitoneum
Orbital haemorrhage

cause secondarie



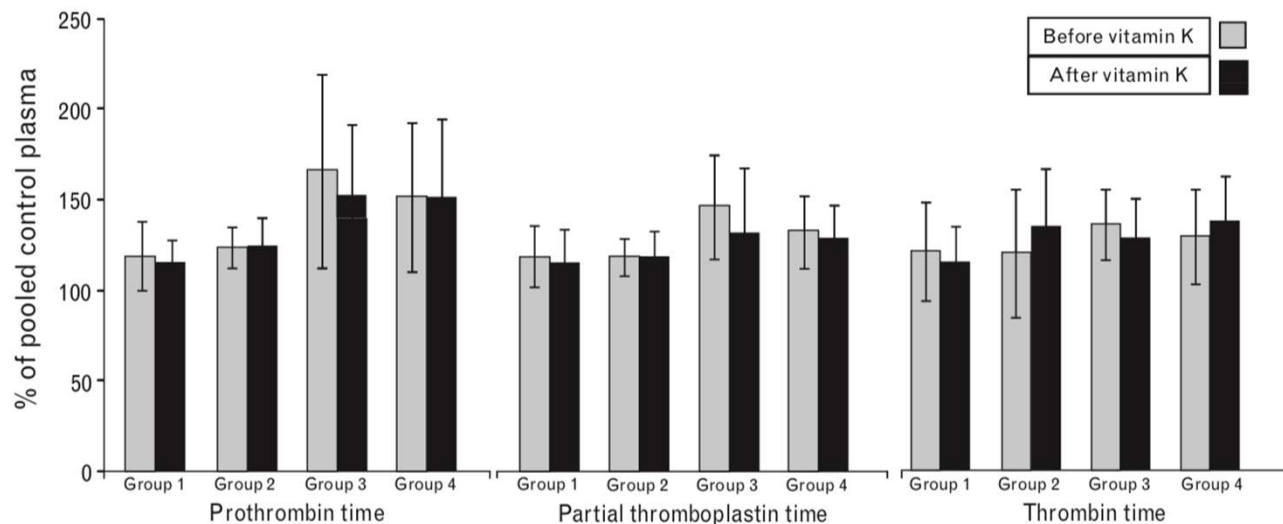


The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help?

Maha F. Saja^a, Ayman A. Abdo^{b,d}, Faisal M. Sanai^{c,d}, Shaffi A. Shaikh^e and Abdel Galil M. Abdel Gader^{a,d}

fa parte della pratica clinica da molto tempo nei pazienti con malattia epatica cronica, allo scopo di correggere gli allungamenti dell' International Normalized Ratio (INR)

questa pratica non è supportata da alcuna evidenza, poiché la vitamina K, specialmente se somministrata per via orale o per via sottocutanea, non migliora l'INR



Levels of the coagulation screening tests in the four patient groups at baseline and after vitamin K administration. Light bars indicate baseline levels and dark bars indicate postvitamin K levels.

Saja et al. hanno dimostrato che 1 dose sottocutanea di vitamina K non ha modificato i parametri della coagulazione.

L'uso della vitamina K per prevenire il sanguinamento spontaneo non è stato valutato.

Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities

Omar I. Abdel-Wahab, Brian Healy, and Walter H. Dzik

Role of Fresh Frozen Plasma Infusion in Correction of Coagulopathy of Chronic Liver Disease: A Dual Phase Study

Wael I. Youssef, M.D., Fernando Salazar, M.D., Srinivasan Dasarathy, M.D., Timothy Beddow, M.D., and Kevin Daniel Mullen, M.D.

Multicenter Study > Crit Care Med. 2018 Apr;46(4):577-585.
doi: 10.1097/CCM.0000000000002948.

Contemporary Risk Factors and Outcomes of Transfusion-Associated Circulatory Overload

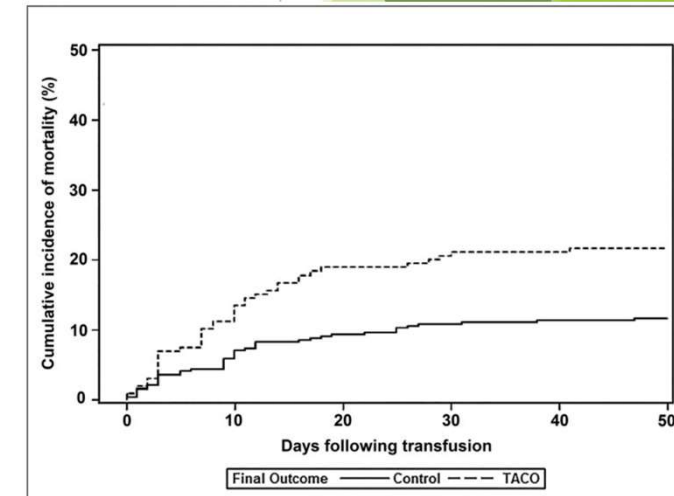
Nareg H Roubinian^{1 2 3}, Jeanne E Hendrickson⁴, Darrell J Triulzi⁵, Jerome L Gottschall⁶, Michael Michalkiewicz⁷, Dhuly Chowdhury⁸, Daryl J Kor⁹, Mark R Looney^{3 10}, Michael A Matthay³, Steven H Kleinman¹¹, Donald Brambilla⁸, Edward L Murphy^{1 3}; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III)

Collaborators, Affiliations + expand
PMID: 29300236 PMCID: PMC5851817 DOI: 10.1097/CCM.0000000000002948
Free PMC article



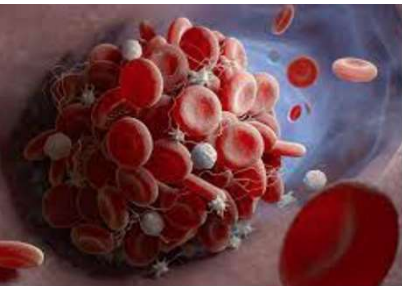
hanno dimostrato che solo una minoranza (14%) dei pazienti con cirrosi ha ottenuto una correzione completa

Considerando il danno potenziale derivante dalla trasfusione di PFC (costituito principalmente da sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione, ma anche da rare reazioni trasfusionali tra cui danno polmonare acuto correlato alla trasfusione), e il numero di unità necessarie per migliorare significativamente il tempo di protrombina la **somministrazione del PFC dovrebbe essere abbandonata**, soprattutto nel contesto della prevenzione del sanguinamento spontaneo.



See this image and copyright information in PMC

Figure 1 Cumulative incidence of in-hospital mortality (Figure 1a), being discharged alive from the intensive care unit (Figure 1b), and being discharged alive from the hospital (Figure 1c) for TACO cases (dotted line) and transfused controls without pulmonary edema (solid line). Analyses counted from the time of transfusion until death or discharge at 50 days.



LA PREVENZIONE DEL SANGUINAMENTO SPONTANEO MEDIANTE TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Controversa a causa del basso grado di prove esistenti in letteratura



> Am J Gastroenterol. 2018 Mar;113(3):368-375. doi: 10.1038/ajg.2017.457. Epub 2017 Dec 19.

Platelet Count Does Not Predict Bleeding in Cirrhotic Patients: Results from the PRO-LIVER Study

S Basili¹, V Raparelli², L Napoleone², G Talerico¹, G R Corazza³, F Perticone⁴, D Sacerdoti⁵, A Andriulli⁶, A Licata⁷, A Pietrangelo⁸, A Picardi⁹, G Raimondo¹⁰, F Violi¹; PRO-LIVER Collaborators

Attualmente non esistono prove chiare che suggeriscano che la correzione della conta piastrinica prevenga il sanguinamento spontaneo

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB

Richard M. Kaufman, MD; Benjamin Djulbegovic, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; Steven Kleinman, MD; Alan T. Tinmouth, MD; Kelley E. Capocelli, MD; Mark D. Cipolle, MD, PhD; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Paul D. Mintz, MD; Barbara A. O'Malley, MD; Deborah A. Sesok-Pizzini, MD; Aryeh Shander, MD; Gary E. Stack, MD, PhD; Kathryn E. Webert, MD, MSc; Robert Weinstein, MD; Babu G. Welch, MD; Glenn J. Whitman, MD; Edward C. Wong, MD; and Aaron A.R. Tobian, MD, PhD

Ann Intern Med. 2015;162:205-213. doi:10.7326/M14-1589 www.annals.org
For author affiliations, see end of text.
* This article was published online first at www.annals.org on 11 November 2014.

Recommendation 1: The AABB recommends that platelets should be transfused prophylactically to reduce the risk for spontaneous bleeding in hospitalized adult patients with therapy-induced hypoproliferative thrombocytopenia. The AABB recommends transfusing hospitalized adult patients with a platelet count of 10×10^9 cells/L or less to reduce the risk for spontaneous bleeding. The AABB recommends transfusing up to a single apheresis unit or equivalent. Greater doses are not more effective, and lower doses equal to one half of a standard apheresis unit are equally effective. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

Recommendation 2: The AABB suggests prophylactic platelet transfusion for patients having elective central venous catheter placement with a platelet count less than 20×10^9 cells/L. (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)

Recommendation 3: The AABB suggests prophylactic platelet transfusion for patients having elective diagnostic lumbar puncture with a platelet count less than 50×10^9 cells/L. (Grade: weak recommendation; very-low-quality evidence)

Recommendation 4: The AABB suggests prophylactic platelet transfusion for patients having major elective nonneuraxial surgery with a platelet count less than 50×10^9 cells/L. (Grade: weak recommendation; very-low-quality evidence)

Recommendation 5: The AABB recommends against routine prophylactic platelet transfusion for patients who are nonthrombocytopenic and have cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The AABB suggests platelet transfusion for patients having bypass who exhibit perioperative bleeding with thrombocytopenia and/or evidence of platelet dysfunction. (Grade: weak recommendation; very-low-quality evidence)

Recommendation 6: The AABB cannot recommend for or against platelet transfusion for patients receiving antiplatelet therapy who have intracranial hemorrhage (traumatic or spontaneous). (Grade: uncertain recommendation; very-low-quality evidence)

l'AABB (American Association of blood Banks) raccomanda la trasfusione profilattica di piastrine per ridurre il rischio di emorragia spontanea nei pazienti adulti ospedalizzati senza malattia epatica sottostante con una conta piastrinica di 10×10^9 cellule/L o inferiore. Trasfondere fino a una singola unità di aferesi o equivalente. Dosi maggiori non sono più efficaci (Grado: raccomandazione forte; evidenza di qualità moderata)

Raccomandazione

Nei pazienti con cirrosi e test di laboratorio anomali (INR, APTT, conta piastrinica, fibrinogeno), non è raccomandato tentare di correggere questi test mediante la somministrazione di emoderivati o concentrati di fattori, con l'obiettivo di prevenire sanguinamenti spontanei (LoE 3, **raccomandazione forte**).

Procedural bleeding prevention

Do traditional haemostasis tests (INR, APTT, platelet count, fibrinogen), or viscoelastic tests, predict bleeding in patients with cirrhosis undergoing invasive procedures at low or high risk of bleeding?



Raccomandazione

Nei pazienti con cirrosi, l'uso di test di emostasi tradizionali, o test viscoelastici, non può essere generalmente indicato per prevedere il rischio di sanguinamento procedurale, sebbene possano essere utilizzati per valutare la gravità della malattia o lo stato emostatico e per fornire un punto di riferimento iniziale per guidare la gestione in caso di sanguinamento post-procedurale (**LoE 3, forte raccomandazione**).

Prospettive future

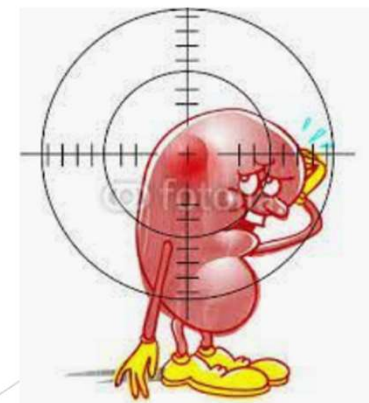
Sulla base delle prove iniziali fornite dai risultati dei test viscoelastici, il loro potenziale di prevedere il sanguinamento post-procedurale dovrebbe essere ulteriormente esplorato in studi prospettici e adeguatamente alimentati, tra cui diverse categorie di pazienti con cirrosi (compensata, scompensata, insufficienza epatica acuta su cronica) sottoposti a procedure ad alto rischio.



Table 2. Procedural bleeding risk in patients with cirrhosis.

Procedure	Bleeding rate (%)
Low bleeding risk (<1.5%)	
Paracentesis	
1,100 procedures ⁴⁷	None
4,729 procedures ⁷⁶	0.2
Thoracentesis	
215 procedures ⁴⁹	None
Trans-oesophageal echocardiography	
24 procedures ⁷⁷	None
Percutaneous liver biopsy	
68,276 procedures ⁷⁸ ; 3,357 procedure ⁸⁰	0.06–0.69
Transjugular liver biopsy	
7,493 procedures ⁵¹	0.07
HVPG measurement	
238 procedures ⁷⁹	None
Percutaneous ablation of liver cancer	
1,843 procedures ⁵³	0.5
High bleeding risk (≥1.5%)	
ERCP	
2,620 endoscopic biliary sphincterotomy ⁷⁴	3.5
581 endoscopic papillary balloon dilation	1.9
Endoscopic polypectomy	
814 procedures ⁵⁴	7.9 immediate, 1.2 delayed
Endoscopic oesophageal varices ligation	
886 procedures ⁵⁶	2.8
Dental extraction	
333 extractions ⁷⁵	6.3 intraoperative, 6.3 postoperative

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; HVPG, hepatic venous pressure gradient.



Gli studi disponibili finora non hanno dimostrato in maniera consistente una correlazione tra piastrinopenia, ipofibrinogenemia o risultati dei test viscoelastici e il rischio di sanguinamenti post-procedurali.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 October ; 8(10): 877–883. doi:10.1016/j.cgh.2010.03.025.

Received: 5 May 2020 | First decision: 3 June 2020 | Accepted: 17 August 2020
DOI: 10.1111/apt.16078

AP₂T Alimentary Pharmacology & Therapeutics WILEY

Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies among Persons with Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial

Leonard B. Seeff, MD¹, Gregory T. Everson, MD², Timothy R. Morgan, MD³, Teresa M. Curto, MSW, MPH⁴, William M. Lee, MD⁵, Marc G. Ghany, MD⁶, Mitchell L. Shiffman, M.D.⁷, Robert J. Fontana, M.D.⁸, Adrian M. Di Bisceglie, M.D.⁹, Herbert L. Bonkovsky, M.D.¹⁰, and Jules L. Dienstag, M.D.¹¹ the HALT-C Trial Group

> *Clin Radiol.* 2017 Aug;72(8):692.e9–692.e15. doi: 10.1016/j.crad.2017.03.001. Epub 2017 Mar 30.

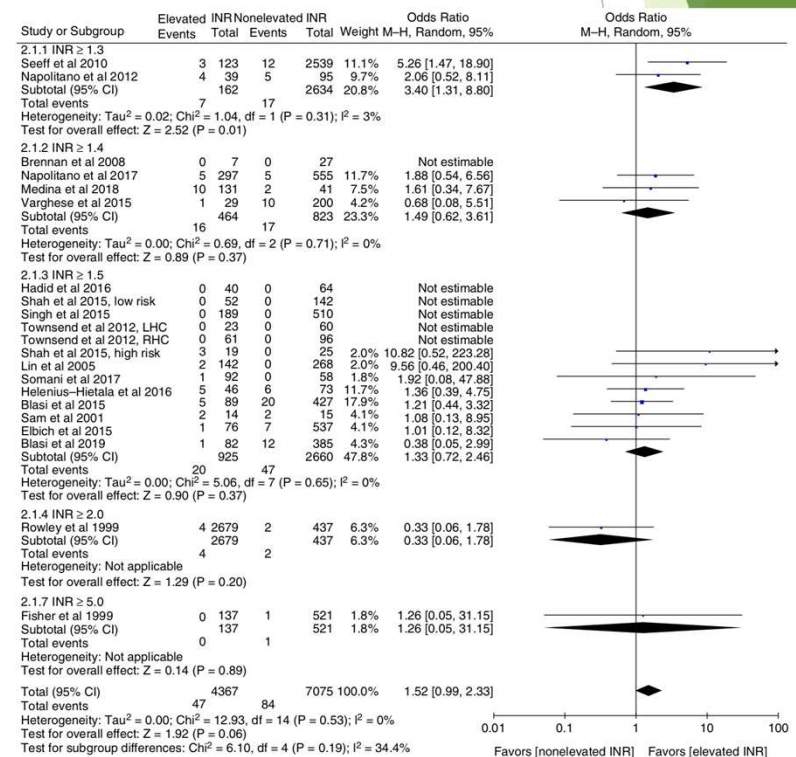
Systematic review with meta-analysis: abnormalities in the international normalised ratio do not correlate with periprocedural bleeding events among patients with cirrhosis

Alexander J. Kovalic¹ | Chaudry Nasir Majeed² | Naga Swetha Samji³ | Paul J. Thuluvath⁴ | Sanjaya K. Satapathy^{5,6}

Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years

J G Park¹, S Y Park², W Y Tak³, Y O Kweon⁴, S Y Jang⁴, Y R Lee⁴, K Hur⁵, H J Lee¹, H W Lee⁶

Alterazione dell'INR non sono significativamente correlate ad aumentato rischio di sanguinamento periprocedurale nei pazienti con cirrosi.



[Intervention Review]

Prophylactic plasma transfusion for patients without inherited bleeding disorders or anticoagulant use undergoing non-cardiac surgery or invasive procedures

Jonathan Huber¹, Simon J Stanworth², Carolyn Doree³, Patricia M Fortin⁴, Mariakana Trivella⁵, Susan J Brunskill³, Sally Hopewell⁶, Kirstin L Wilkinson⁷, Lise J Estcourt⁸

SOLO 2 STUDI HANNO VALUTATO L'EFFETTO DEL FFP RISPETTO A NESSUN INTERVENTO...

Correction of subclinical coagulation disorders before percutaneous dilatational tracheotomy. A randomised controlled trial

Denise P. Veelo^{1,2}, Alexander P. Vlaar^{1,3,5}, Dave A. Dongelmans¹, Jan M. Binnekade¹, Marcel Levi³, Frederique Paulus¹, Fenny Berends⁴, Marcus J. Schultz^{1,5}

¹Department of Intensive Care Medicine; ²Department of Anaesthesiology; ³Department of Internal Medicine; ⁴Laboratory of Clinical Chemistry; ⁵Laboratory of Experimental Intensive Care and Anaesthesiology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial

Marcella C. Müller,¹ M. Sesmu Arbous,² Angelique M. Spoelstra-de Man,³ Roel Vink,⁴ Atilla Karakus,⁵ Marleen Straat,¹ Jan M. Binnekade,¹ Evert de Jonge,² Margreth B. Vroom,¹ and Nicole P. Juffermans¹

entrambi gli studi non hanno mostrato differenze nel verificarsi di eventi di sanguinamento tra i pazienti che hanno ricevuto o meno il FFP.

TABLE 3. Bleeding rates in randomized patients

	FFP transfusion (n = 38)	No FFP transfusion (n = 38)
Fatal bleeding	0	0
Major bleeding	0	1
Minor bleeding	8	5
No bleeding	30	32

* Data are expressed as number.

Nessuno studio ha dimostrato l'efficacia della trasfusione profilattica di PFC nei pz cirrotici

Raccomandazione

Nei pazienti con cirrosi sottoposti a procedure invasive, la correzione di un INR prolungato con FFP non è raccomandata per ridurre il tasso di sanguinamento clinicamente rilevante correlato alla procedura (LoE 2, raccomandazione forte).



Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia☆

Grazia Napolitano ^a, Angelo Iacobellis ^{a,*}, Antonio Merla ^a, Grazia Niro ^a, Maria Rosa Valvano ^a, Fulvia Terracciano ^a, Domenico Siena ^a, Mariangela Caruso ^a, Antonio Ippolito ^a, Pier Mannucci Mannuccio ^b, Angelo Andriulli ^a

^a Division of Gastroenterology, "Casa Sollievo Sofferenza" Hospital, IRCCS, San Giovanni Rotondo, Italy

^b Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, IRCCS Cà Granda, Policlinico Maggiore Hospital Foundation and University of Milan, Italy

Table 3
Post-procedural bleeding events in cirrhotic patients in relation to platelets, INR values and CTP classes.

	n = 852 PLT ≤ 50/INR > 1.3 n = 41		n = 48 PLT ≤ 50/INR ≤ 1.3		n = 256 PLT > 50/INR > 1.3		n = 507 PLT > 50/INR ≤ 1.3	
	Bleeding		Bleeding		Bleeding		Bleeding	
	Yes n = 0	No n = 41	Yes n = 0	No n = 48	Yes n = 5	No n = 251	Yes n = 5	No n = 502
CHILD								
A	-	4 (10%)	-	22 (46%)	-	18 (7%)	1 (20%)	192 (38%)
B	-	19 (46%)	-	23 (48%)	2 (40%)	114 (46%)	3 (60%)	245 (49%)
C	-	18 (44%)	-	3 (6%)	3 (60%)	119 (47%)	1 (20%)	65 (13%)
MELD score								
<16	-	20 (49%)	-	43 (90%)	-	124 (49%)	5 (100%)	465 (93%)
≥16	-	21 (51%)	-	5 (10%)	5 (100%)	127 (51%)	-	37 (7%)

Nei pazienti cirrotici con bassa PLT e/o valori INR anormali sottoposti a indagini invasive, il sanguinamento post-procedurale è stato raro e non previsto dalla conta delle PLT o dai valori INR anormali. In particolare, la raccomandazione di infondere le piastrine quando le conte sono $<50 \times 10^3/\text{mL}$ non è suffragata da questa serie di casi di pazienti cirrotici.

Negli 89 pazienti con bassa conta delle PLT ($\leq 50 \times 10^3/\text{mL}$) (riportati nelle prime due colonne della Tabella 3), non si è verificato alcun sanguinamento indipendentemente da un INR normale o anormale, dalla classificazione CPT e dal punteggio MELD. Nei cirrotici con conta delle PLT $>50 \times 10^3 \text{ mL}$, si sono verificati 5 episodi di sanguinamento in quelli con valori normali di INR e altri 5 in quelli con valori elevati di INR. Inoltre, il sanguinamento non era più frequente nei cirrotici con compromissione funzionale epatica più grave, come quelli in classe C Child-Pugh-Turcotte o con punteggio MELD N16.

Nei pazienti con cirrosi sottoposti a procedure invasive, nessuno studio ha valutato specificamente se l'infusione di concentrati piastrinici o agonisti TPO-R (agonisti dei recettori della trombopoietina) riduca il tasso di sanguinamento clinicamente rilevante correlato alla procedura (LoE1)

Raccomandazione

Nei pz con cirrosi sottoposti a procedure invasive, l'infusione di concentrati piastrinici o l'uso di agonisti TPO-R non è raccomandato quando **la conta piastrinica è superiore a $50 \times 10^9/L$** o quando il sanguinamento può essere trattato con emostasi ematica locale (LoE 3/4 raccomandazione forte)

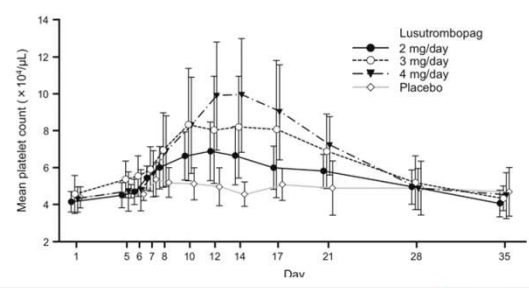
Nei pz sottoposti a procedure ad alto rischio in cui l'emostasi locale non è possibile e **la conta piastrinica è compresa tra $20 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$** , l'infusione di concentrati piastrinici o di agonisti TPO-R non deve essere eseguita di routine ma può essere presa in considerazione caso per caso (LoE 3/4 raccomandazione forte)

Nei pz sottoposti a procedure ad alto rischio in cui l'emostasi locale non è possibile e **la conta piastrinica è molto bassa ($<20 \times 10^9/L$)** l'infusione di concentrati piastrinici o agonisti TPO-R deve essere presa in considerazione caso per caso (LoE 3/4 raccomandazione forte)

Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures

Hisashi Hidaka,* Masayuki Kurosaki,† Hironori Tanaka,§ Masatoshi Kudo,|| Seigo Abiru,¶ Takumi Igura,¶ Toru Ishikawa,** Masataka Seike,†† Takayuki Katsube,§§ Toshimitsu Ochiai,§§ Kazuhiro Kimura,§§ Takahiro Fukuhara,§§ Takeshi Kano,§§ Tsutae Nagata,§§ Katsuaki Tanaka,|| Mineo Kurokawa,||†† Kazuhide Yamamoto,¶¶ Yukio Osaki,*** Namiki Izumi,† and Michio Imawari†††

Fig. 3 Time course of platelet count of patients without platelet transfusion. Error bars indicate standard deviation



Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2)

Markus Peck-Radosavljevic,¹ Krzysztof Simon,² Angelo Iacobellis,³ Tarek Hassanein,⁴ Zeid Kayali,⁵ Albert Tran,^{6,7} Mihalj Makara,⁸ Ziv Ben Ari,⁹ Marius Braun,¹⁰ Paul Mitrut,¹¹ Sheng-Shun Yang,¹² Meral Akdogan,¹³ Mario Pirisi,¹⁴ Ajay Duggal,¹⁵ Toshimitsu Ochiai,¹⁶ Tomoko Motomiya,¹⁶ Takeshi Kano,¹⁶ Tsutae Nagata,¹⁶ and Nezam Afdhal¹⁷

Avatrombopag e Lusutrombopag sono entrambi agonisti orali della TPO- R che hanno completato studi di fase III e sono ora approvati negli Stati Uniti e in Europa per l'uso nei pazienti trombocitopenici con malattia epatica sottoposti a procedura invasiva. Richiedono il completamento di un ciclo di trattamento da 5 a 7 giorni prima della procedura.

A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation

Ryosuke Tateishi¹ · Masataka Seike² · Masatoshi Kudo³ · Hideyuki Tamai^{4,13} · Seiji Kawazoe^{5,14} · Takayuki Katsube⁶ · Toshimitsu Ochiai⁶ · Takahiro Fukuhara⁶ · Takeshi Kano⁶ · Katsuaki Tanaka^{7,15} · Mineo Kurokawa⁸ · Kazuhide Yamamoto^{9,16} · Yukio Osaki^{10,17} · Namiki Izumi¹¹ · Michio Imawari¹²

Received: 28 December 2017 / Accepted: 31 July 2018 / Published online: 13 August 2018
© The Author(s) 2018

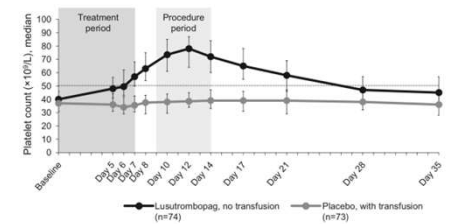


FIG. 5. Median PCs over time for patients treated with lusutrombopag (without platelet transfusion) or placebo (with platelet transfusion). Error bars indicate 25th percentile and 75th percentile.

The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis

Ingrid Lindquist, Sven R. Olson, Ang Li, Hanny Al-Samkari, Janice H. Jou, Owen J. T. McCarty & Joseph J. Shatzel

To cite this article: Ingrid Lindquist, Sven R. Olson, Ang Li, Hanny Al-Samkari, Janice H. Jou, Owen J. T. McCarty & Joseph J. Shatzel (2021): The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis, *Platelets*, DOI: [10.1080/09537104.2020.1859102](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1859102)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1859102>

Bleeding event	Placebo (events)	Tpo-RA (events)	No. studies
Total (events/patients)	80/512 (15.6%)	83/717 (11.6%)	8
<i>Anemia*</i>	1	10	3
<i>Contusion</i>	6	6	
<i>Hematoma</i>	8	3	
<i>Subcutaneous bleeding</i>	7	9	
<i>Hematuria</i>	10	2	3
<i>Mucosal bleeding (non-GI)</i>	24	11	
<i>Gastrointestinal bleeding</i>	9	23	
<i>Hemorrhage NOS</i>	15	19	

Thrombotic events	Placebo	Tpo-RA	No. studies
Total (events/patients)	9/512 (1.8%)	16/717 (2.2%)	8
<i>Studies without PVT screening</i>	3/163	7/196	4
<i>Studies with PVT screening</i>	6/246	8/330	2
<i>Studies with no thromboses</i>	0/103	0/191	2

Il sanguinamento totale periprocedurale è diminuito nei pazienti che hanno ricevuto i TPO-RA (11,6% vs 15,6%, RR 0,64, 95% CI 0,5-0,9 p = .01. NNT 24,7) e non c'è stato un aumento del tasso di trombosi (2,2% vs 1,8% RR 1,25, 95% CI 0,6-2,9 p = .60. NNH 211,1). Nei pazienti con CLD (chronic liver disease), l'uso di TPO-RA pre-procedurali ha determinato un aumento significativo della conta piastrinica e ha ridotto l'incidenza di trasfusioni di piastrine rispetto al placebo.

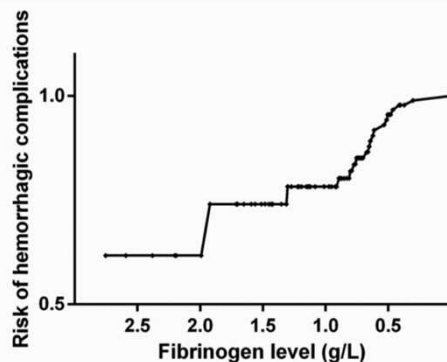
I livelli di **fibrinogeno** sono solitamente normali nella cirrosi compensata mentre sono spesso ridotti nella malattia epatica allo stadio terminale ove oltre ad alterazioni quantitative la disfunzione epatica può anche indurre alterazioni qualitative del fibrinogeno

Hemorrhagic Complications Following Abdominal Paracentesis in Acute on Chronic Liver Failure

A Propensity Score Analysis

Su Lin, MD, Mingfang Wang, MD, Yueyong Zhu, MD, PhD, Jing Dong, MD, PhD, Zhiyuan Weng, MD, Lingyun Shao, MD, PhD, Jing Chen, MD, and Jiayi Jiang, MD, PhD

Medicine • Volume 94, Number 49, December 2015



Le complicanze emorragiche gravi si verificano più comunemente nei pazienti con **insufficienza epatica acuta** (ALCF) di quanto si pensasse in precedenza. Un basso livello di fibrinogeno è un fattore predittivo indipendente di eventi emorragici in pazienti con **MELD >25**. Pertanto, il potenziale pericolo emorragico di questa procedura deve essere sottolineato per i pazienti con ALCF.

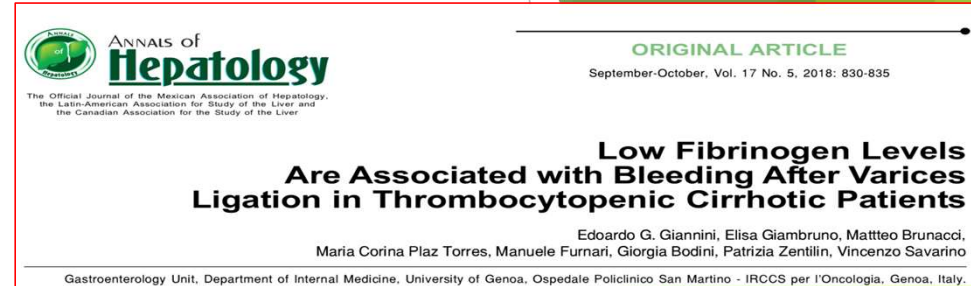


Table 3. Main biochemical, haematological, and coagulation parameters of the study population sub-divided according to post-variceal banding bleeding.

Parameter	Unit	Non bleeders (n = 103)	Bleeders (n = 6)	P
Albumin	g/dL	3.6 (2.2 - 4.6)	3.3 (2.1 - 3.8)	0.213
Bilirubin	mg/dL	1.36 (0.27 - 9.12)	1.09 (0.84 - 4.22)	0.091
Creatinine	mg/dL	0.90 (0.50 - 2.34)	0.90 (0.60 - 1.20)	0.639
MELD score		13 (7 - 21)	11 (8 - 19)	0.397
Child-Pugh class				
	A	56 (54.4)	1 (16.7)	
	B and C	47 (45.6)	5 (83.3)	0.101
Haemoglobin	g/dL	10.9 (7.0 - 15.0)	12.0 (8.1 - 14.1)	0.402
Haematocrit	%	33.3 (21.0 - 45.0)	36.1 (24.3 - 42.3)	0.567
White blood cells	n x 10 ⁹ /L	3.21 (1.00 - 8.50)	2.70 (1.35 - 8.86)	0.217
Platelets	n x 10 ⁹ /L	58 (14 - 148)	57 (31 - 105)	0.413
INR		1.36 (0.98 - 2.01)	1.41 (1.11 - 1.79)	0.198
Fibrinogen	mg/dL	230 (104 - 638)	146 (98 - 262)	0.009

Bassi livelli di fibrinogeno sono associati a **un aumento del rischio di sanguinamento** in seguito a **EVBL** (endoscopic variceal band ligation) profilattica nei pazienti cirrotici e potrebbero essere utilizzati per stratificare il rischio dei pazienti. Tuttavia, a causa della loro natura preliminare, questi risultati devono essere confermati in popolazioni più ampie.

Nella cirrosi è stata raccomandata una soglia di fibrinogeno compresa tra 100 e 200 mg/dl (cut off concordato nel paziente cirrotico sanguinante è > 120 mg/dl)



Quindi....

Nel complesso, le prove disponibili sembrano suggerire che anche nei pazienti sottoposti a procedure associate ad un alto rischio di sanguinamento, fattori tecnici o complicanze della malattia epatica sono migliori predittori di sanguinamento post- procedurale rispetto alle anomalie dei test di coagulazione.





Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension

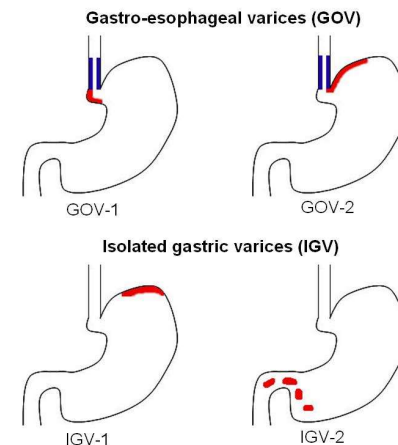
Roberto de Franchis*, on behalf of the Baveno VI Faculty†

Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Gastroenterology Unit, Luigi Sacco University Hospital, Milan, Italy

La legatura profilattica delle varici è parte dello standard di cura dei pazienti cirrotici con varici

Come **profilassi primaria** i pz dovrebbero ricevere beta bloccanti non selettivi o legatura delle varici

Nella **profilassi del risanguinamento** beta bloccanti non selettivi e legatura delle varici dovrebbero essere combinati



Raccomandazione

Nei pazienti con **cirrosi stabile e test di laboratorio anomali** (tempo di protrombina, APTT, conta piastrinica, fibrinogeno) **sottoposti a legatura profilattica delle varici**, non è raccomandata la somministrazione di emoderivati o concentrati di fattori con l'obiettivo di evitare il sanguinamento post-legatura (LoE 5, raccomandazione forte).



Observational Study > Dig Liver Dis. 2020 Jan;52(1):79-83. doi: 10.1016/j.dld.2019.06.019.

Epub 2019 Aug 6.

Ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices: Risk factors and prognosis

Eva Dueñas¹, Alba Cachero¹, Alberto Amador¹, Rosa Rota¹, Silvia Salord¹, Joan Gornals¹, Xavier Xiol¹, José Castellote²

Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study

G. Vanbiervliet^{*†}, S. Giudicelli-Bornard^{*†}, T. Piche^{*†‡}, F. Berthier^{†§}, E. Gelsi^{*†}, J. Filippi^{*†}, R. Anty^{*†‡}, K. Arab^{*†}, P. M. Huet^{*†}, X. Hebuterne^{*†} & A. Tran^{*†‡}



Il sanguinamento dell'ulcera post legatura rappresenta una complicanza clinica grave che può verificarsi dopo 10-14 giorni dal posizionamento delle bande ed è associato ad elevata mortalità 25%-50%

Diversi studi hanno associato il sanguinamento dell'ulcera post legatura ad anomalie della coagulazione (es. bassi livelli di fibrinogeno o protrombina. Nessuno studio ha dimostrato l'effetto della somministrazione di emoderivati sull'incidenza del sanguinamento dell'ulcera post bendaggio)

A multicenter analysis of the role of prophylactic transfusion of blood products in patients with cirrhosis and esophageal varices undergoing endoscopic band ligation



Annabel Blasi,^{1,7,9,†} Salvador Machlab,^{2,†} Raquel Risco,¹ Joao Pedro Costa-Freixas,² Geovanny Hernández-Cely,^{3,5} Diana Horta,⁴ Alex Bofill,⁵ Pablo Ruiz-Ramirez,⁴ Joaquim Profitos,⁶ Josep Marti Sanahuja,^{1,9} Alejandro Fernandez-Simon,⁵ Mercedes Vergara Gómez,^{2,7} Jordi Sánchez-Delgado,^{2,7} Andrés Cardenas^{7,8,9,*}

¹Anesthesia Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ²Digestive Diseases Department, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; ³Fundación Cardioinfantil, Gastroenterology and Hepatology Department, Colombia; ⁴Gastroenterology Department, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Spain; ⁵GI Unit, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁶Gastroenterology Department, Consorci Sanitari de Terrassa, Spain; ⁷Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Spain; ⁸GI & Liver Transplant Unit, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ⁹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Barcelona Spain

JHEP Reports 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100363>

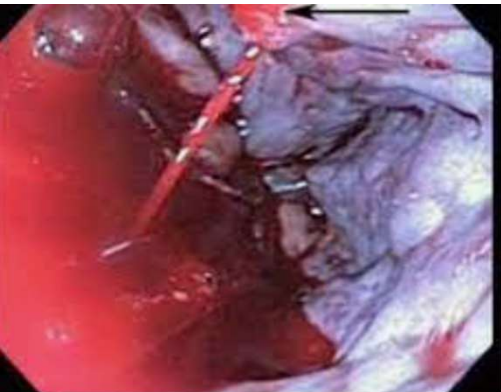
	Bleeding			Bleeding n, %		
	n	Yes		Number	Yes (n = 26)	No (n = 510)
INR ≥1.5	108	n = 3 2.7%	FFP transfusion	17 (16%)	1	16
			No FFP transfusion	91 (84%)	2	89
Platelet ≤50x10 ⁹ /L	85	n = 6 7%	Platelet transfusion	24 (28%)	4	20
			No platelet transfusion	61 (72%)	2	59

L'incidenza di emorragie post-EBL è bassa ed è associata a una malattia epatica avanzata.

L'emorragia post-EBL non è correlata all'INR basale/alla conta piastrinica.

Non sono state osservate differenze nella frequenza degli episodi di sanguinamento post EBL in relazione alla precedente somministrazione di emoderivati.

Fig. 1. Patients with INR ≥1.5 and platelet counts ≤50,000/μl and the number of patients who bled and who underwent prophylactic transfusions. FFP, fresh frozen plasma; INR, international normalized ratio.



Raccomandazioni

Nei pazienti con **cirrosi e sanguinamento da varici attive**, se l'emostasi viene ottenuta con farmaci che abbassano l'ipertensione portale e trattamento endoscopico, la correzione delle anomalie emostatiche non è indicata (LoE 3, raccomandazione forte).

In caso di mancato controllo dell'emorragia, la decisione di correggere l'emostasi dovrebbe essere considerata caso per caso (LoE 3, raccomandazione forte).

Nei pazienti con cirrosi e sanguinamento da varici attive, l'acido tranexamico non deve essere utilizzato (LoE 2, raccomandazione forte).

La terapia standard per il sanguinamento da varici prevede l'inizio tempestivo, prima ancora dell'endoscopia, di terapia vasoattiva (terlipressina, somatostatina o octreotide), antibiotici e legatura



Activated recombinant factor VIIa should not be used in patients with refractory variceal bleeding: It is mostly ineffective, is expensive, and may rarely cause serious adverse events

Margaret S. Sozio M.D., Naga Chalasani M.D.

First published: 13 August 2014 | <https://doi.org/10.1002/hep.27363> | Citations: 7

Table 1. Summary of the Two Trials and Meta-analysis

	Bosch et al., 2004 (n = 121 placebo, n = 121 rFVIIa)	Bosch et al., 2008 (n = 86 placebo, n = 85 rFVIIa 600 µg/kg)	Bendtsen et al., 2014 (n = 205 placebo, n = 287 rFVIIa)
Population	Child Pugh < 13 upper GI bleed w/in 24 hours	Child Pugh > 8 active variceal bleeding	All patients in the two studies (including those dosed with 300 µg/kg in the 2008 study)
Failure on primary endpoint (placebo vs. rFVIIa)	16% vs. 14%, <i>P</i> = 0.72	(see below)	23% vs. 16%, <i>P</i> = 0.04
Failure on primary endpoint Child- Pugh B/C and variceal bleeding	23% vs. 8%, <i>P</i> = 0.03	23% vs. 20%, <i>P</i> = 0.37	28% vs. 16%, <i>P</i> = 0.01
24-hr failure to control bleeding	11% vs. 0%, <i>P</i> = 0.01	9% vs. 9%, <i>P</i> = 1.00	13% vs. 9% <i>P</i> = 0.30
5 day rebleeding	13% vs. 5%, <i>P</i> = 0.13	9% vs. 4%, <i>P</i> = 0.26	10% vs. 3%, <i>P</i> = 0.006
5-day/42-day mortality	3% vs. 6%, <i>P</i> = 0.38 9% vs. 14%, <i>P</i> = 0.31	13% vs. 12%, <i>P</i> = 0.22 29% vs. 15%, <i>P</i> = 0.004	13% vs. 8%, <i>P</i> = 0.16 28% vs. 22%, NS
Adverse events	2 cerebrovascular accidents in rFVIIa group	3 Myocardial infarctions (including one in 300 µg/kg dosed group)	See other studies

Note that values for 24-hour control of bleeding and 5 day rebleeding represent the results from the population of active variceal bleeders with Child-Pugh class B or C. All values are listed in the order of placebo vs. rFVIIa.

La meta-analisi mostra un effetto benefico del rFVIIa sull'endpoint primario composto del controllo dell'emorragia acuta, della prevenzione delle recidive dal giorno 1 al giorno 5 e riduzione della mortalità a 5 giorni nei pazienti con cirrosi avanzata e sanguinamento attivo da varici esofagee all'endoscopia. Uno dei principali svantaggi del trattamento è il potenziale aumento del rischio di eventi trombo-embolici arteriosi. Questo trattamento potrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con mancato controllo del sanguinamento dopo il trattamento standard.

Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial

The HALT-IT Trial Collaborators*

Lancet 2020; 395: 1927-36

	Tranexamic acid	Placebo	Outcomes
Complications			
Any thromboembolic event	86/5952 (1.4%)	72/5977 (1.2%)	1.20 (0.88 to 1.64)
Venous events (deep vein thrombosis, pulmonary embolism)	48/5952 (0.8%)	26/5977 (0.4%)	1.85 (1.15 to 2.98)
Deep vein thrombosis	23/5952 (0.4%)	12/5977 (0.2%)	1.92 (0.96 to 3.86)
Pulmonary embolism	28/5952 (0.5%)	16/5977 (0.3%)	1.76 (0.95 to 3.24)
Arterial events (myocardial infarction, stroke)	42/5952 (0.7%)	46/5977 (0.8%)	0.92 (0.60 to 1.39)
Myocardial infarction	24/5952 (0.4%)	28/5977 (0.5%)	0.86 (0.50 to 1.48)
Stroke	19/5952 (0.3%)	18/5977 (0.3%)	1.06 (0.56 to 2.02)
Renal failure	142/5952 (2.4%)	157/5978 (2.6%)	0.91 (0.73 to 1.14)
Liver failure	196/5952 (3.3%)	184/5977 (3.1%)	1.07 (0.88 to 1.30)
Respiratory failure	105/5952 (1.8%)	131/5978 (2.2%)	0.81 (0.62 to 1.04)
Cardiac event	100/5952 (1.7%)	89/5977 (1.5%)	1.13 (0.85 to 1.50)
Sepsis	210/5952 (3.5%)	216/5977 (3.6%)	0.98 (0.81 to 1.18)
Pneumonia	193/5952 (3.2%)	174/5978 (2.9%)	1.11 (0.91 to 1.36)
Seizure	38/5952 (0.6%)	22/5977 (0.4%)	1.73 (1.03 to 2.93)
Self-care capacity			
Days in ICU	0.4 (1.8)	0.4 (2.0)	-0.06 (0.01 to -0.13)
Katz score	5.5 (1.5)	5.5 (1.4)	-0.03 (0.02 to -0.09)

Data for complications are n/N (%) and risk ratio (95% CI); data for self-care capacity are mean (SD) and difference in means (95% CI). Thromboembolic events and complications are not mutually exclusive. ICU=intensive care unit.

	Tranexamic acid (n=5956)	Placebo (n=5981)	Risk ratio (95% CI)
Death due to bleeding within 24 h	124 (2.1%)	120 (2.0%)	1.04 (0.81-1.33)
Death due to bleeding within 5 days	222 (3.7%)	226 (3.8%)	0.99 (0.82-1.18)
Death due to bleeding within 28 days	253 (4.2%)	262 (4.4%)	0.97 (0.82-1.15)
Rebleeding within 24 h*	41 (0.7%)	41 (0.7%)	1.00 (0.65-1.55)
Rebleeding within 5 days*	287 (4.8%)	315 (5.3%)	0.91 (0.78-1.07)
Rebleeding within 28 days*	410 (6.8%)	448 (7.5%)	0.92 (0.81-1.05)

Data are n (%) and risk ratio (95% CI). Death or rebleeding in hospital during follow-up. *Excludes 13 patients missing data on rebleed status or rebleed date.

Table 2: Effect of tranexamic acid on death due to bleeding and rebleeding

Nei pazienti con cirrosi e sanguinamento da varici attive, l'acido tranexamico non deve essere utilizzato (LoE 2, raccomandazione forte).

Non sono disponibili studi che valutino la correzione dell'emostasi in pazienti con cirrosi e sanguinamento attivo correlato all'ipertensione portale, ma non da varici (ad esempio, gastropatia ipertensiva portale)

Raccomandazioni

Nei pazienti con **cirrosi e sanguinamento attivo correlato all'ipertensione portale, ma non alle varici** (p. es., gastropatia ipertensiva portale), il sanguinamento deve essere gestito con misure di riduzione dell'ipertensione portale (LoE 5, raccomandazione debole).

In caso di mancato controllo dell'emorragia con farmaci che abbassano l'ipertensione portale, la decisione di correggere l'emostasi dovrebbe essere considerata caso per caso (LoE 5, raccomandazione debole).



CONTROL OF BLEEDING IN PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPATHY

Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: A controlled study

YONGNING ZHOU,* LIANG QIAO,+§ JING WU,+ HAIWEN HU‡ AND CAIPU XU*

Characteristics	Octreotide	Vasopressin	Omeprazole	P-value
No. patients	24	22	22	NS
Mean age (years)	44.2 ± 12.6	43.8 ± 12.1	43.2 ± 13.4	NS
Sex (M/F)	18/6	15/7	16/6	NS
Child's classification				
A	1			
B	20	20	19	NS
C	3	2	3	NS
Severity of bleeding				
Mild	6	6	5	NS
Moderate	13	13	14	NS
Severe	5	3	3	NS
Initial hemoglobin (g/L)	79.6 ± 16.5	78.7 ± 16.5	79.1 ± 16.0	NS

NS, not significant.

Table 2 Summary of treatment results

Results	Octreotide	Vasopressin	Omeprazole
24 h			
Complete control	20 (83%)	10 (45%)*	11 (50%)‡
Control failure (n)	4	12	11
48 h			
Complete control	24 (100%)	14 (64%)†	13 (59%)§
Control failure (n)	0	8	9
Recurrent bleeding	1	0	0

* $\chi^2 = 7.26, P < 0.01$; † $\chi^2 = 10.56, P < 0.005$; ‡ $\chi^2 = 5.8, P < 0.025$; § $\chi^2 = 12.20, P < 0.005$.

Table 3 Average requirements for blood transfusion

	Octreotide	Vasopressin	Omeprazole
Total number of patients	24	22	22
Number of patients transfused	8	14	13
Average transfusion requirement (mL)	488.4 ± 326.8	684.7 ± 442.9*	619.5 ± 468.1†

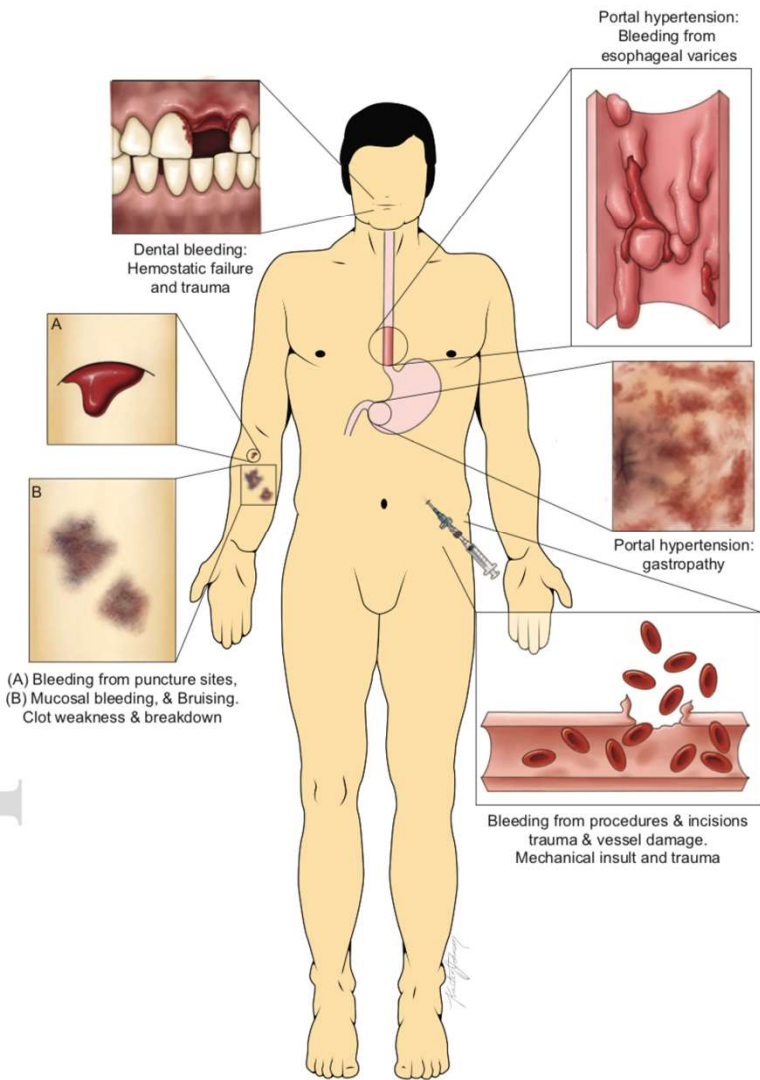
* $t = 2.96, P < 0.05$; † $t = 2.52, P < 0.05$.

L'octreotide è apparso più efficace nel controllo dell'emorragia acuta nei pazienti con gastropatia ipertensiva, con un'azione significativamente rapida, minore necessità di trasfusioni ed effetti collaterali minori. La somministrazione contemporanea di vasopressina e omeprazolo sembra avere effetti additivi.

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,¹ Juan Carlos Garcia-Pagan,² Guadalupe Garcia-Tsao,³ Nicolas M. Intagliata,¹ Riccardo A. Superina,⁴ Lara N. Roberts,⁵ Ton Lisman,⁶ and Dominique C. Valla⁷

From the ¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Center for the Study of Hemostasis in Liver Disease, University of Virginia, Charlottesville, VA; ²Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd); Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN RARE-Liver), Barcelona, Spain; ³Department of Internal Medicine, Section of Digestive Diseases, Yale University, New Haven, CT; ⁴Department of



Nei pazienti con cirrosi possono esserci almeno 3 cause alla base del sanguinamento

- SANGUINAMENTO DIRETTAMENTE CORRELATO ALL'IPERTENSIONE PORTALE
- SANGUINAMENTO DA PUNTURA INVOLONTARIA O DA LACERAZIONE DEI VASI DURANTE PROCEDURE INVASIVE
- SANGUINAMENTI CORRELATI AD INSUFFICIENZA EMOSTATICA



Misure farmacologiche per ridurre la pressione portale

Riparazione del vaso mediante sutura se accessibile o per via endoscopica

Misure locali o correzione dei fattori sottostanti: anemia, infezioni, sepsi, insuf. renale

Raccomandazioni

Nei pazienti con **cirrosi che sanguinano attivamente per una causa ipertensiva non portale**, il sanguinamento attivo dovrebbe essere prima affrontato con misure locali e/o procedure radiologiche interventistiche, (raccomandazione forte).

In quei pazienti in cui le misure locali non riescono ad arrestare il sanguinamento, il trattamento dei fattori che contribuiscono (insufficienza renale, infezione o sepsi e anemia) può ridurre il sanguinamento mentre può essere presa in considerazione la correzione delle anomalie emostatiche caso per caso (LoE 5, raccomandazione debole).

INFECTION, COAGULATION, AND VARICEAL BLEEDING IN CIRRHOSIS

Recent advances in clinical practice

U Thalheimer, C K Triantos, D N Samonakis, D Patch, A K Burroughs

Gut 2005;54:556-563. doi: 10.1136/gut.2004.048181

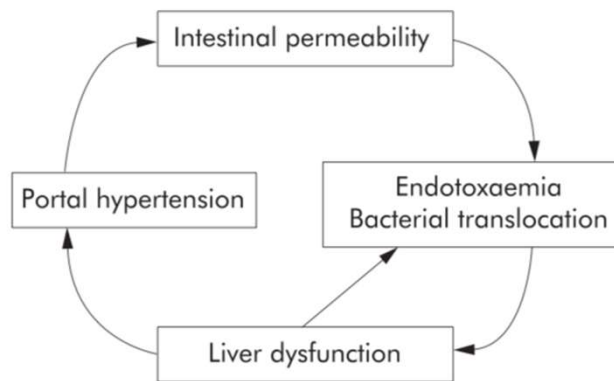


Figure 1 Damage to the intestinal barrier leads to bacterial translocation and endotoxaemia and thus to impairment of liver function and increase in portal pressure, possibly causing further damage to the gut: a vicious circle.

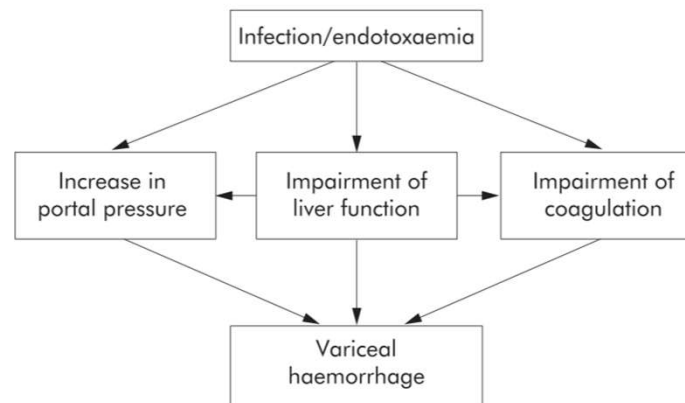


Figure 3 Possible pathophysiological pathways through which bacterial infection can trigger variceal haemorrhage.

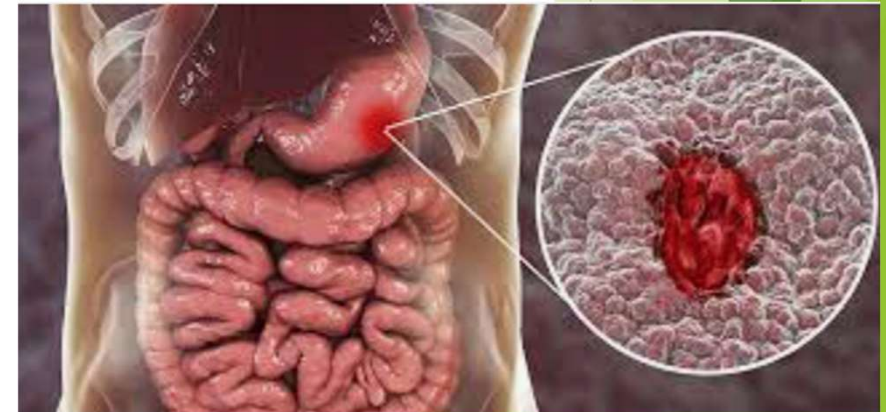
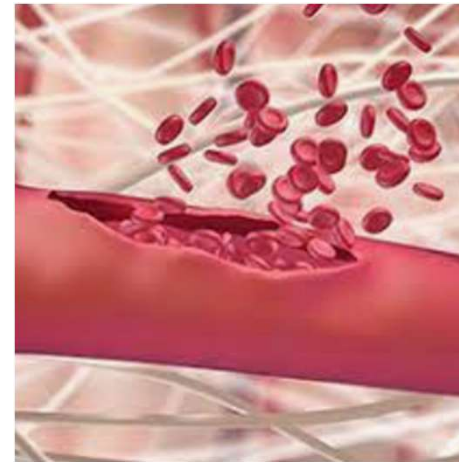
Box 2 Clinical evidence linking infection to variceal bleeding in cirrhotics

- ▶ Bacterial infections are common in cirrhotic patients with variceal haemorrhage
- ▶ Infection is independently associated with gastrointestinal haemorrhage in cirrhotics
- ▶ Infection is associated with failure to control variceal bleeding and early variceal rebleeding in these patients
- ▶ Prophylactic antibiotics prevent early rebleeding after acute variceal haemorrhage

Gli effetti dell'infezione batterica e dei prodotti batterici sull'emodinamica portale e sistemica nella cirrosi e i dati clinici sull'infezione, dimostrano l'importanza dell'infezione nei meccanismi fisiologici della cirrosi. A ciò ha fatto seguito la recente evidenza clinica che la **terapia antibiotica** inverte la vasodilatazione sistemica e previene la ricomparsa precoce delle varici.

Le infezioni batteriche nei pazienti cirrotici sono comuni. La traslocazione batterica è il probabile meccanismo di alcune delle infezioni più comuni nella cirrosi, come la peritonite batterica spontanea, ma è anche la fonte di sottoprodotti batterici come l'endotossina, che può causare un aumento della pressione portale, una compromissione della funzione epatica e un peggioramento dell'emostasi.

Gli agenti antiplastrinici e/o anticoagulanti dovrebbero essere interrotti nei pazienti con cirrosi prima delle procedure invasive per ridurre il tasso di sanguinamento clinicamente rilevante correlato alla procedura?

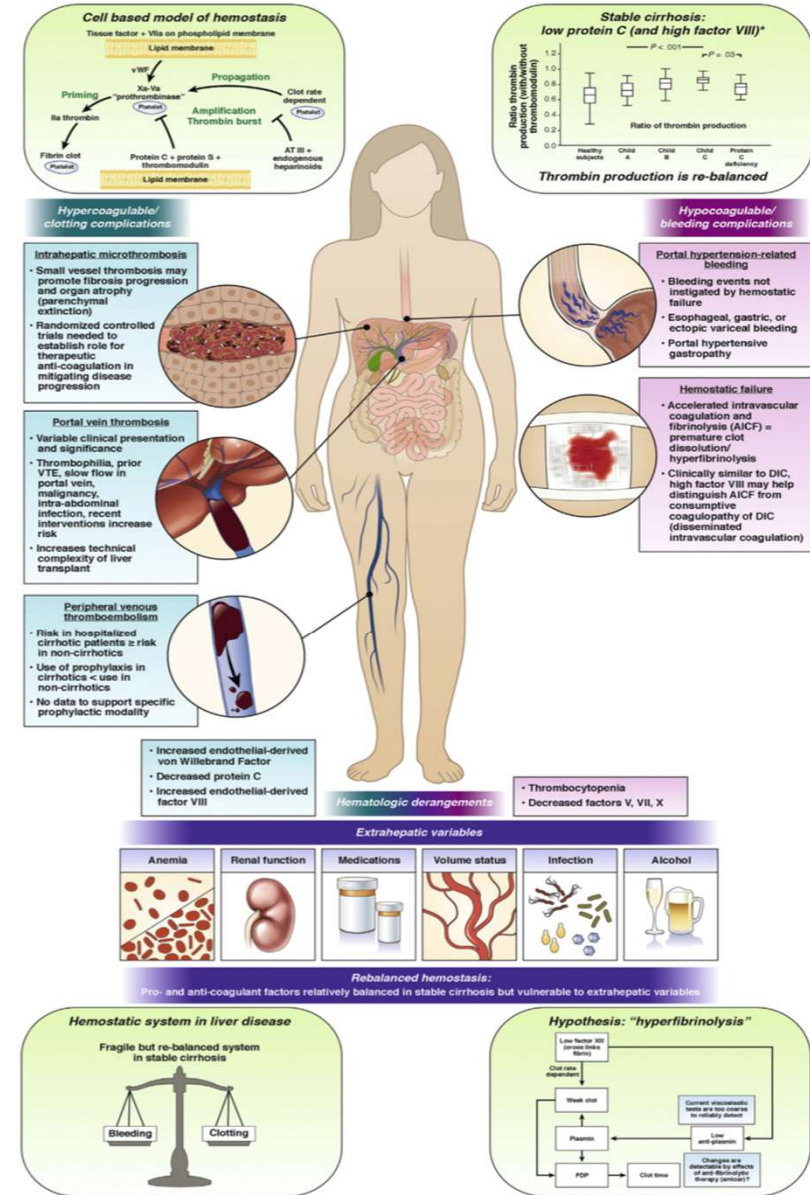




CONSIDERARE:

- RISCHIO DI SANGUINAMENTO PROCEDURALE
- RISCHIO INTRINSECO DI TROMBOSI ASSOCIATO ALLA MALATTIA DI BASE
- VALUTARE SE LA PROCEDURA E' ELETTIVA O D'URGENZA

Le linee guida internazionali utilizzano un approccio molto pratico per quanto riguarda la gestione della terapia anticoagulante e antiplastrinica prima delle procedure percutanee o endoscopiche nei pazienti con cirrosi, poiché raccomandano le stesse regole per i pazienti con e senza cirrosi.



Research Paper | **Free Access**

Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombin-dependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis

Wilma Potze, Freeha Arshad, Jelle Adelmeijer, Hans Blokzijl, Arie P. van den Berg, Robert J. Porte, Ton Lisman

First published: 08 October 2013 | <https://doi.org/10.1111/bjh.12593> | Citations: 62

0.3 mcg/ml Dabigatran

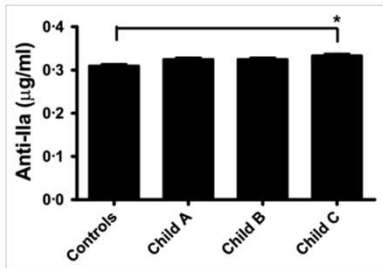
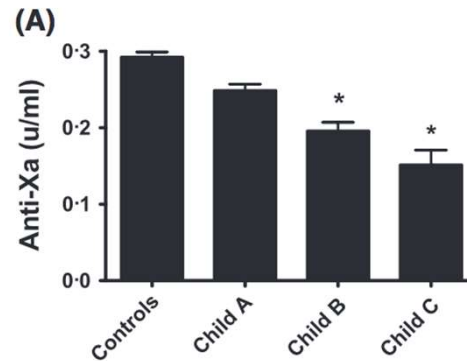


Figure 6 [Open in figure viewer](#) | [PowerPoint](#)
Mean anti-IIa activity in plasma from healthy controls and patients with Child A, Child B, and Child C cirrhosis after addition of 0.3 µg/ml dabigatran. Shown are means. Error bars indicate the standard error of the mean (SEM). *P < 0.05.

0.3 U/ml Eparina non frazionata (UFH)



100 ng/ml Rivaroxaban

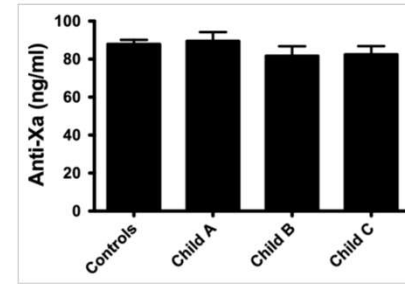
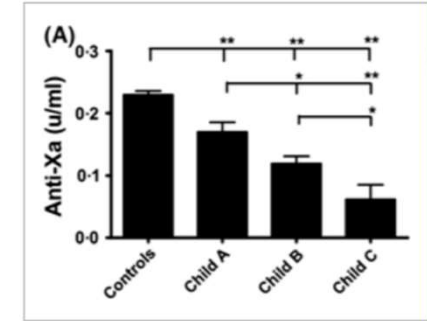


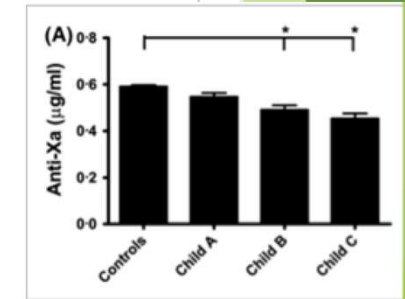
Figure 5 [Open in figure viewer](#) | [PowerPoint](#)
Mean anti-Xa activity in plasma from healthy controls and patients with Child A, Child B, and Child C cirrhosis after addition of 100 ng/ml rivaroxaban. Error bars indicate the standard error of the mean (SEM).

0.2 U/ml EBPM



(A) Mean anti-Xa activity in plasma from healthy controls and patients with Child A, Child B, and Child C cirrhosis after addition of 0.2 U/ml low molecular weight heparin (LMWH).

0.5 mcg/ml Fondaparinux

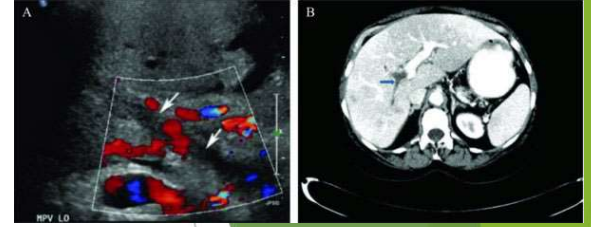


(A) Mean anti-Xa activity in plasma from healthy controls and patients with Child A, Child B, and Child C cirrhosis after addition of 0.5 µg/ml fondaparinux. Error bars indicate the standard error of the mean (SEM).

Non è chiaro se utilizzare lo stesso timing per l'interruzione della terapia nei pazienti con cirrosi in quanto

- la clearance degli anticoagulanti può essere ritardata poiché spesso metabolizzati dal fegato e/o dai reni
- l'efficacia degli anticoagulanti potrebbe essere alterata nei pazienti con cirrosi come suggerito da studi in vitro

E' stato inoltre accertato che i pazienti affetti da cirrosi non sono protetti dall'insorgenza di **trombosi** e possono richiedere una terapia anticoagulante per la prevenzione o il trattamento degli episodi trombotici.



AJG The American Journal of GASTROENTEROLOGY

Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Liver Disease: A Nationwide Population-Based Case-Control Study
Søgaard, Kirstine Kobberø MD^{1,2}; Horváth-Puhó, Erzsébet MSc¹; Grønbaek, Henning MD, PhD³; Jepsen, Peter MD¹; Vilstrup, Hendrik MD, PhD, DMSc³; Sørensen, Henrik Toft MD, PhD, DMSc^{1,2}

Risk and Outcome of Venous and Arterial Thrombosis in Patients With Cirrhosis: A Danish Nation-wide Cohort Study

Peter Jepsen ✉, Elliot B. Tapper, Thomas Deleuran, Konstantin Kazankov, Gro Askgaard, Henrik Toft Sørensen, Hendrik Vilstrup, Joe West

Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Cirrhosis Patients

David Gulley, Evgenia Teal, Attaya Suvannasankha, Naga Chalasani & Suthat Liangpunsaku ✉

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16: 2003–2007

ORIGINAL ARTICLE

Venous thromboembolism in patients with liver diseases

R. BARBA,* ASUNCION GONZALVEZ-GASCH,† D. JOYA SEIJO,* J. MARCO,‡ J. CAMERON,§ S. PLAZA,¶ M. ANGELINA GARCÍA* and A. ZAPATERO§

Review > Liver Int. 2012 Nov;32(10):1465–76. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839.x. Epub 2012 Jun 27.

Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis

Kryssia I Rodriguez-Castro¹, Paolo Simioni, Patrizia Burra, Marco Senzolo

Affiliations + expand
PMID: 22734713 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839.x

The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis

A systematic review and meta-analysis

Pasquale Ambrosino¹; Luciano Tarantino²; Giovanni Di Minno¹; Mariano Paternoster³; Vincenzo Graziano²; Maurizio Petitto¹; Aurelio Nasto⁴; Matteo Nicola Dario Di Minno^{5,6}

Review Article

Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.

Venous Thromboembolism in Patients with Liver Cirrhosis: Findings from the RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica) Registry

Behnood Bikhdeli, David ...
DOI: 10.1111/jth.14255

Guadalupe Garcia-Tsao, Raquel Barba, Carme Font, María del Carmen Díaz, Henry Wallace Little, Antonella Tufano, Alfonso J. Tafur, Deborah Siegal, for the RIETE Investigators

Frequency of Venous Thromboembolism in Patients with Liver Cirrhosis

Muhammad Omer Sultan ¹, Umar Farooque ², Muhammad Inam Khan ¹, Sundas Karimi ³, Omer Cheema ⁴, Ali Jaan ⁵, Farhan Khalid ⁵, Muhammad Taimur ⁴, Fahham Asghar ⁶, Rafay Javed ⁷, Komal Girdhari ⁸

Cureus 2020;12(8):e9594.

Il tromboembolismo venoso non solo è una complicanza frequente nei pazienti cirrotici, ma svolge anche un ruolo importante nella patogenesi e nella progressione della cirrosi. Pertanto, deve essere tenuto presente quando si tratta di pazienti cirrotici, soprattutto quelli di sesso maschile, con obesità e classe Child-Pugh B o C, per prevenire conseguenze letali. I fattori che possono predire la sua comparsa sono una bassa albumina sierica e un aumento del PTT. Tuttavia, sono necessarie ulteriori analisi su scala più ampia per scoprire la sua esatta frequenza e gli strumenti prognostici per prevenirla.

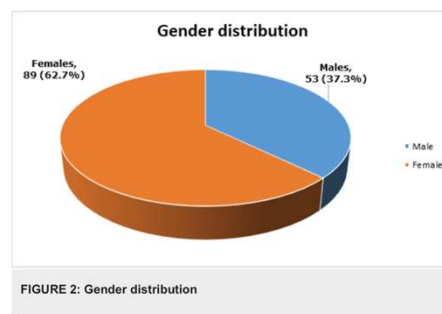


FIGURE 2: Gender distribution

The mean weight of the patients was 60.15 ± 5.11 kg, as shown in Table 2.

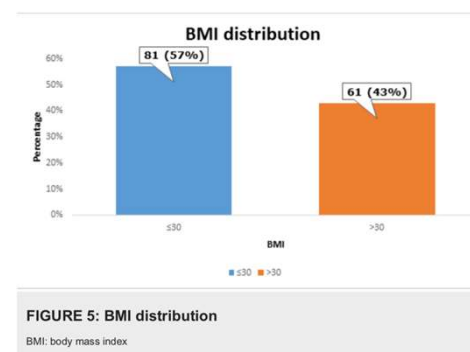


FIGURE 5: BMI distribution

BMI: body mass index

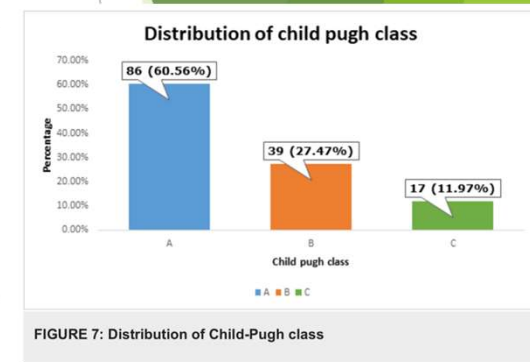


FIGURE 7: Distribution of Child-Pugh class

Venous thrombosis was found in 10 (7%) of the patients, as shown in Figure 8.

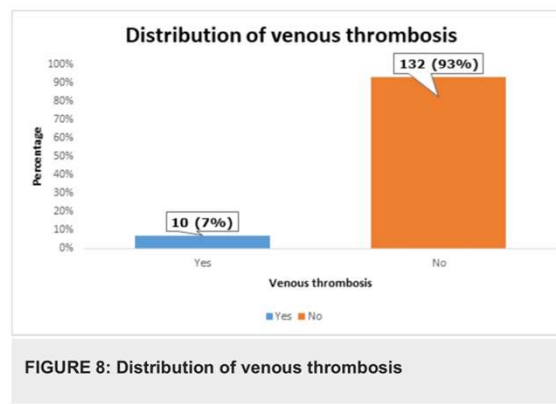


FIGURE 8: Distribution of venous thrombosis

Stratification of age, gender, obesity, Child-Pugh class, and duration of symptoms was done with venous thrombosis and a significant linear relationship was found with gender (p-value= 0.040), obesity (p-value= 0.043), and Child-Pugh class (p-value= 0.001), as shown in Table 6.

Parameters	Venous thrombosis		p-value
	Yes	No	
Age (years)	≤60	2	0.497
	>60	8	
Gender	Male	7	0.040
	Female	3	
Obesity	Yes	9	0.043
	No	1	
Duration of symptoms (months)	≤6	4	0.192
	>6	6	
Child-Pugh class	A	1	0.001
	B	3	
	C	6	

TABLE 6: Stratification of age, gender, obesity, duration of symptoms, and Child-Pugh class with venous thrombosis

Risk-assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease

Hanin Bogari ¹, Asad E Patanwala ², Richard Cosgrove ³, Michael Katz ⁴

Affiliations + expand

PMID: 25294587 DOI: 10.1016/j.thromres.2014.09.031

> J Pharm Pract. 2017 Feb;30(1):58-63. doi: 10.1177/0897190015611570. Epub 2016 Jul 9.

A Retrospective Cohort Analysis of Pharmacologic VTE Prophylaxis and Padua Prediction Score in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease

Kaitlyn J Moorehead ¹, Meghan N Jeffres ², Scott W Mueller ²

Punteggio >3 rischio più elevato di sviluppare TEV

Punteggio > 4 rischio più elevato di sviluppare TEV

Overuse of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized patients with liver disease
[Jessica P.E. Davis](#), [Kelsey E. O'Leary](#), Nicolas M. Intagliata. 03 December 2019

A Retrospective Cohort Analysis of Pharmacologic VTE Prophylaxis and Padua Prediction Score in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease [Kaitlyn J, Moorehead et al.](#) July, 2016

Tabella 1.a. Padua Prediction Score - PPS²

Fattori di rischio	Punteggio
Cancro attivo*	3
Pregresso TEV (con l'esclusione della trombosi venosa superficiale)	3
Mobilità ridotta**	3
Trombofilia maggiore***	3
Trauma e/o chirurgia recente (≤ 1 mese)	2
Età ≥ 70 anni	1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	1
Infarto miocardico acuto o ictus cerebrale ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatologica	1
Obesità (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	1
Terapia ormonale in corso	1
Punteggio complessivo	
N.	Rischio TEV
<4	Basso
≥4	Alto

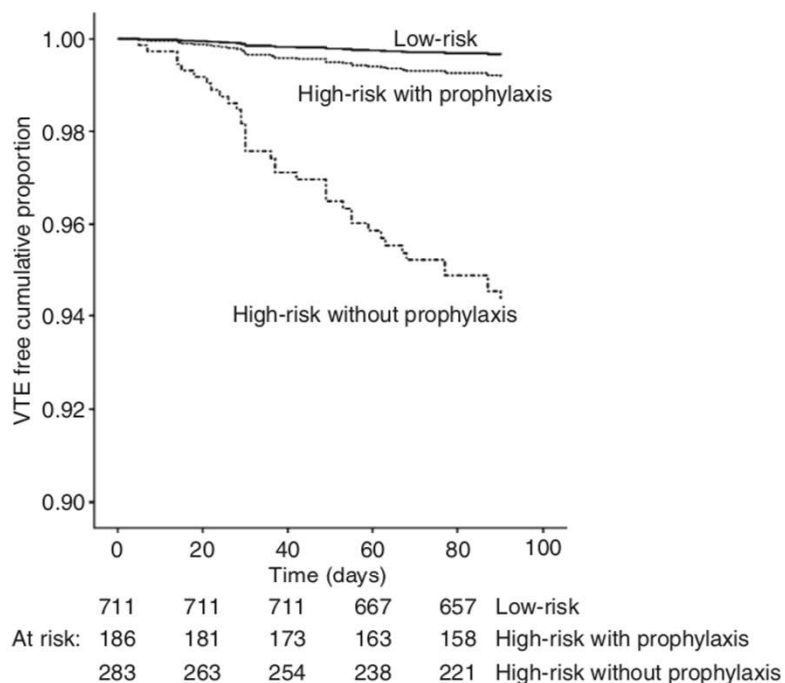
* metastasi locali o distanti e/o chemioterapia o radioterapia effettuata negli ultimi 6 mesi
 ** immobilizzazione a letto o possibilità di accedere solo al bagno (sia per limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni
 *** portatori di difetto di anitrombina, Proteina C, Proteina S, FV Leiden, mutazione G20210A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Tabella 1.b. IMPROVE integrata Bleeding Risk Assessment Score^{11,3,5}

Fattori di rischio	Punteggio
Insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m ²)	1,0
Sesso maschile	1,0
Età 40-84 anni (vs < 40 anni)	1,5
Cancro attivo	2,0
Malattia reumatologica	2,0
Catetere venoso centrale	2,0
Ricovero in unità di terapia intensiva /area critica	2,5
Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/m ²)	2,5
Insufficienza epatica (INR > 1,5)	2,5
Età ≥ 85 anni (vs < 40 anni)	3,5
Conta piastrinica < 50 X 10 ⁹ /L	4,0
Emorragia recente (entro 3 mesi)	4,0
Ulcera gastroduodenale in fase attiva	4,5
Punteggio complessivo	
N.	Rischio Sanguinamento
≥7	Aumentato

A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score

S. BARBAR,* F. NOVENTA,† V. ROSSETTO,* A. FERRARI,* B. BRANDOLIN,* M. PERLATI,* E. DE BON,* D. TORMENE,* A. PAGNAN* and P. PRANDONI*



Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

DOI: 10.4254/wjh.v11.i4.379

World J Hepatol 2019 April 27; 11(4): 379-39

ISSN 1948-5182 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective Study

Effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis in patients with liver disease

La profilassi farmacologica del TEV non è stata associata a una riduzione significativa del tasso di TEV nei pazienti con malattia epatica, sebbene non sia stato osservato un aumento degli eventi emorragici maggiori.

L'utilizzo di un'adeguata tromboprofilassi nei pazienti ad alto rischio (secondo il punteggio di Padua) durante il ricovero ospedaliero porta a una protezione di lunga durata contro gli eventi tromboembolici con un basso rischio di sanguinamento.

WJG 20th Anniversary Special Issues (11): Cirrhosis

Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: Systematic review

Ashish Aggarwal, Kanika Puri, Suthat Liangpunsakul

La **malattia epatica cronica** e la **cirrosi** rappresentano uno stato di riduzione complessiva della funzione sintetica del fegato, che comprende una **diminuzione bilanciata della sintesi dei fattori anticoagulanti** trombotici come l'antitrombina III, la proteina C e la proteina S e dei fattori procoagulanti dipendenti dalla vitamina K II, VII, IX e X, oltre alla trombocitopenia e/o alla trombocitopatia. **Sebbene il rischio di emorragia nella malattia epatica avanzata rimanga la complicanza più temuta della cascata procoagulante e anticoagulante in precario equilibrio, le complicanze da TEV non possono certo essere ignorate.** Lo stato trombotico nei pazienti cirrotici è responsabile **non solo di trombosi portale o non portale [trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (PE)]; è stato anche associato alla progressione della fibrosi epatica.** Queste complicanze sono associate a un aumento della durata della degenza ospedaliera e dei costi, con conseguente aumento dell'onere sanitario, oltre a esiti peggiori per il paziente.

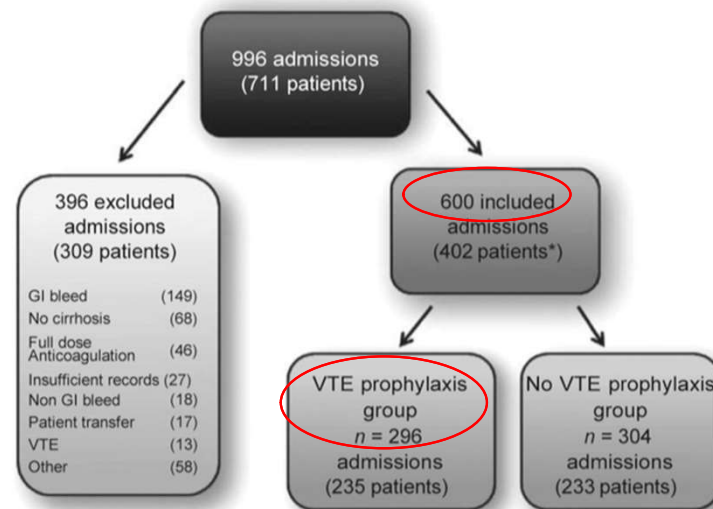
In tutti questi pazienti, la tromboprofilassi contro il TEV deve essere considerata con molta cautela in un colloquio incrociato tra esperti di coagulazione ed epatologia.

In assenza di controindicazioni assolute, la terapia anticoagulante dovrebbe essere offerta naturalmente a tutti i pazienti cirrotici con TEV confermato.

Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study

J. SHATZEL*, P. S. DULAI*, D. HARBIN†, H. CHEUNG†, T. N. REID†, J. KIM†, S. L. JAMES†, H. KHINE†, S. BATMAN†, J. WHYMAN*, R. C. DICKSON*,†, D. L. ORNSTEIN*,†,‡

*Department of Medicine, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon



134 trattati con LMWH
(eparina a basso peso
molecolare)
141 con UFH (eparina non
frazionata)

In questa review **non** è stato documentato né un **aumento degli episodi di sanguinamento** né una **diminuzione degli eventi di TEV** nei pazienti con cirrosi che hanno ricevuto l'anticoagulazione profilattica.

L'**eparina non frazionata** è stata associata a un **aumento del rischio di emorragia** ospedaliera, suggerendo che se è indicata la tromboprofilassi, può essere favorita l'eparina a basso peso molecolare.

Review Article

Direct Oral Anticoagulants in Cirrhotic Patients: Current Evidence and Clinical Observations

Sherif Elhosseiny ¹, Hassan Al Moussawi, ¹ Jean M. Chalhoub, ¹ James Lafferty, ² and Liliane Deeb ³

¹The Department of Medicine at Staten Island University Hospital, Northwell Health, USA

²The Department of Cardiology at Staten Island University Hospital, Northwell Health, USA

³The Department of Gastroenterology at Staten Island University Hospital, Northwell Health, USA

Correspondence should be addressed to Sherif Elhosseiny; selhossein@northwell.edu

Received 22 July 2018; Revised 17 December 2018; Accepted 26 December 2018; Published 8 January 2019

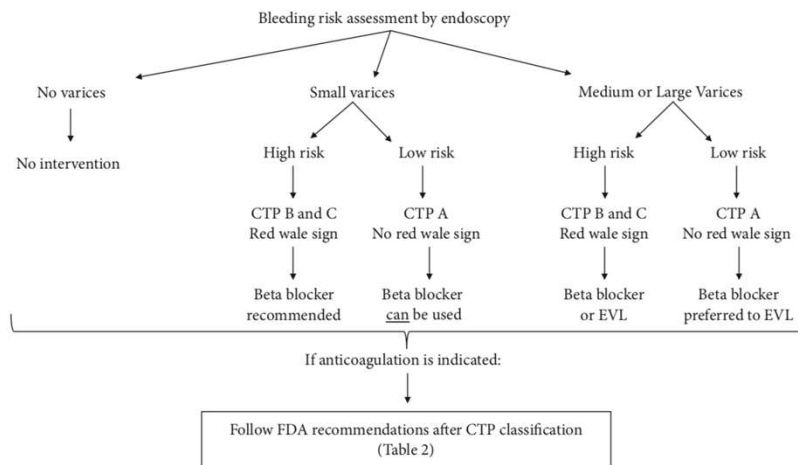


FIGURE 2: Recommended algorithm for DOACs therapy initiation in cirrhosis. CTP: Child Turcotte Pugh score. EVL: Endoscopic Variceal Ablation (see Table 2).

TABLE 2: FDA recommendation for DOACs usage in liver disease according to Child-Pugh class.

Child-Pugh class A	Child-Pugh class B	Child-Pugh class C
Dabigatran (no dose adjustment)	Use with caution (no dose adjustment)	Not recommended
Apixaban (no dose adjustment)	Use with caution (no dose adjustment)	Not recommended
Edoxaban (no dose adjustment)	Not recommended	Not recommended
Rivaroxaban (no dose adjustment)	Not recommended	Not recommended

TABLE 1: Route of elimination of DOACs.

DOAC	Liver elimination	Renal elimination
Apixaban	75%	25%
Rivaroxaban	65%	35%
Edoxaban	50%	50%
Dabigatran	20%	80%

L'uso dei DOAC nei pazienti con cirrosi deve essere valutato caso per caso. Per ridurre il rischio di possibili emorragie, si deve cercare di controllare le varici sottostanti, se presenti. Ad oggi, le indicazioni all'uso dei DOAC in popolazioni specifiche di pazienti, compresi i cirrotici, sono ancora notevolmente contrastanti. Sono necessari studi controllati e randomizzati per esaminare l'efficacia, la farmacodinamica e la sicurezza dei DOAC, soprattutto nella cirrosi moderata o grave.

Esistono pochi dati sull'efficacia e la sicurezza dei DOAC nei pazienti con cirrosi.

Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review

Evert Willian Hoolwerf¹, Noémie Kraaiipoel², Harry Roger Büller³, Nick van Es⁴

Study	Type of anticoagulant treatment	Age, years (median/mean)	Male (%)	Study	Recurrent VTE in patients with VTE, n/N (%)	VTE clot progression in patients with VTE, n/N (%)	Recurrent SVT in patients with SVT, n/N (%)	SVT clot progression in patients with SVT, n/N (%)	Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation, n/N (%)	Major bleeding in all patients, n/N (%)	All-cause mortality in all patients, n/N (%)	Treatment regimen (median dose)			
												Treatment duration, months (n/median)	LMWH/VKA		
													Type, n (%)	Dose	Treatment duration, months (mean/median)
De Gottardi et al.'16 [28]	DOAC (n=36)**	65	21 (58)	De Gottardi et al.'16 [28] DOAC (n=36)*	-	-	1/27 (4)	-	-	1/36 (6)	1/36 (6)	7	N/A	N/A	N/A
Kunk et al.'16 [29]	DOAC (n=69)	73	53 (77)	Kunk et al.'16 [29] DOAC (n=69)	-	3/47 (6)**	-	3/47 (6)**	0/22 (0)	8/69 (12)	-	6	N/A	N/A	N/A
Intagliata et al.'16 [30]	DOAC (n=20)	57	10 (50)	Intagliata et al.'16 [30] DOAC (n=20) LMWH/VKA (n=19)	-	-	-	-	-	1/20 (5)	-	9	LMWH: 6 (32)	1 mg/kg or 40 mg bid	16
	LMWH/VKA (n=19)	60	12 (63)		-	-	-	-	-	2/19 (11)	-		VKA: 13 (68)	target INR unknown	
Hum et al.'17 [31]	DOAC (n=27)	61	18 (67)	Hum et al.'17 [31] DOAC (n=27) LMWH/VKA (n=18)	0/12 (0)	1/12 (8)	0/4 (0)	0/4 (0)	0/15 (0)	1/27 (4)	-	7	LMWH: 3 (17)	1 mg/kg bid or 1.5 mg/kg od	10
	LMWH/VKA (n=18)	58	14 (78)		0/8 (0)	1/8 (13)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/9 (0)	5/18 (28)	-		VKA: 15 (83)	target INR 2-3 or an INR 1 unit greater than at baseline	
Nagaoki et al.'17 [32]	DOAC (n=20)	69	13 (65)	Nagaoki et al.'17 [32] DOAC (n=20) LMWH/VKA (n=30)	-	-	-	1/20 (5)	N/A	3/20 (15)	-	6	VKA: 30 (100)	warfarin target INR of 1.5 - 2.0***	6
	VKA (n=30)	67	17 (57)		-	-	-	14/30 (47)	N/A	2/30 (7)	-				

Questa analisi suggerisce che i DOAC possono essere efficaci e sicuri per il trattamento di TEV, TVS (splanchnic vein thrombosis) e FA in questi pazienti.

Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review

Yonghui Fu ¹, Wengen Zhu ², Yue Zhou ³, He Chen ⁴, Lan Yan ¹, Wenfeng He ⁵

European Journal of
Clinical Investigation



REVIEW

Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: A systematic review and meta-analysis

Daniilo Menichelli, Vincenzo Ronca, Arianna Di Rocco, Pasquale Pignatelli, Gian Marco Podda  on behalf of CAR

First published: 07 September 2020 | <https://doi.org/10.1111/eci.13397> | Citations: 16

In questa meta-analisi sono stati inclusi in totale sei studi con 41.954 partecipanti. Nei pazienti affetti da fibrillazione atriale con malattia epatica, rispetto all'uso del warfarin, l'uso dei NOAC è stato associato a rischi ridotti di morte per tutte le cause, emorragie maggiori ed emorragie intracraniche, ma aveva rischi comparabili di ictus o embolia sistemica e di emorragia gastrointestinale.

Nei pazienti con fibrillazione atriale e cirrosi, i NOAC hanno ridotto significativamente i rischi di emorragia maggiore, emorragia gastrointestinale ed emorragia intracranica rispetto al warfarin.

Conclusioni: Sulla base delle pubblicazioni attuali, l'uso dei NOAC è almeno non-inferiore al warfarin nei pazienti con FA e malattia epatica.

12 studi sono stati inclusi nella meta-analisi: un totale di 43 532 pazienti con ALD (advanced liver disease) o cirrosi, di cui 27 574 (63,3%) in trattamento con DOAC e 15 958 in warfarin/eparina a basso peso molecolare. I DOAC hanno ridotto l'incidenza di emorragie maggiori del 61%, ICH (intracranial haemorrhage) del 52%, mentre non sono state osservate differenze nella riduzione di emorragie qualsiasi e gastrointestinali. I DOAC hanno ridotto anche la rDVT (recurrence/progression of vein thrombosis) dell'82%, ma non hanno ridotto la morte e la IS/SE (ischaemic stroke/systemic embolism). Non è stata evidenziata alcuna differenza in base alle varici esofagee e al punteggio di Child Pugh nell'analisi di meta-regressione tra warfarin/eparina e DOAC eseguita su ciascun esito.

I DOAC sono associati a una minore incidenza di emorragie e possono rappresentare un'opzione terapeutica interessante nei pazienti con cirrosi.

I DOAC non sono stati ampiamente studiati nei pazienti con cirrosi.

Mentre non ci sono controindicazioni formali nei pazienti con cirrosi Child-Pugh di classe A o B, i DOAC non dovrebbero essere somministrati nei pazienti Child-Pugh C e la loro dose deve essere adattata in caso di insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min)

Tabella 4. Adattamento della dose di DOAC nell'insufficienza epatica o renale.

	DOAC			
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funzione renale				
CrCl >50 ml/min	Nessuna azione necessaria	Nessuna azione necessaria	Nessuna azione necessaria	Nessuna azione necessaria
Cr Cl 30–50 ml/min	Considera la terapia modifica (riduzione)	Nessuna azione necessaria	Considera la terapia modifica (riduzione)	Considera la terapia modifica (riduzione)
Cr Cl 15–30 ml/min	Non prescrivere	Considera la terapia modifica (riduzione)	Considera la terapia modifica (riduzione)	Considera la terapia modifica (riduzione)
CrCl <15 ml/min	Non prescrivere	Non prescrivere	Non prescrivere	Non prescrivere
Funzionalità epatica				
Child-Pugh A	Nessuna azione necessaria	Nessuna azione necessaria	Nessuna azione necessaria	Nessuna azione necessaria
Child-Pugh B	Considera la terapia modifica (riduzione)	Considera la terapia modifica (riduzione)	Considera la terapia modifica (riduzione)	Non prescrivere
Child-Pugh C	Non prescrivere	Non prescrivere	Non prescrivere	Non prescrivere

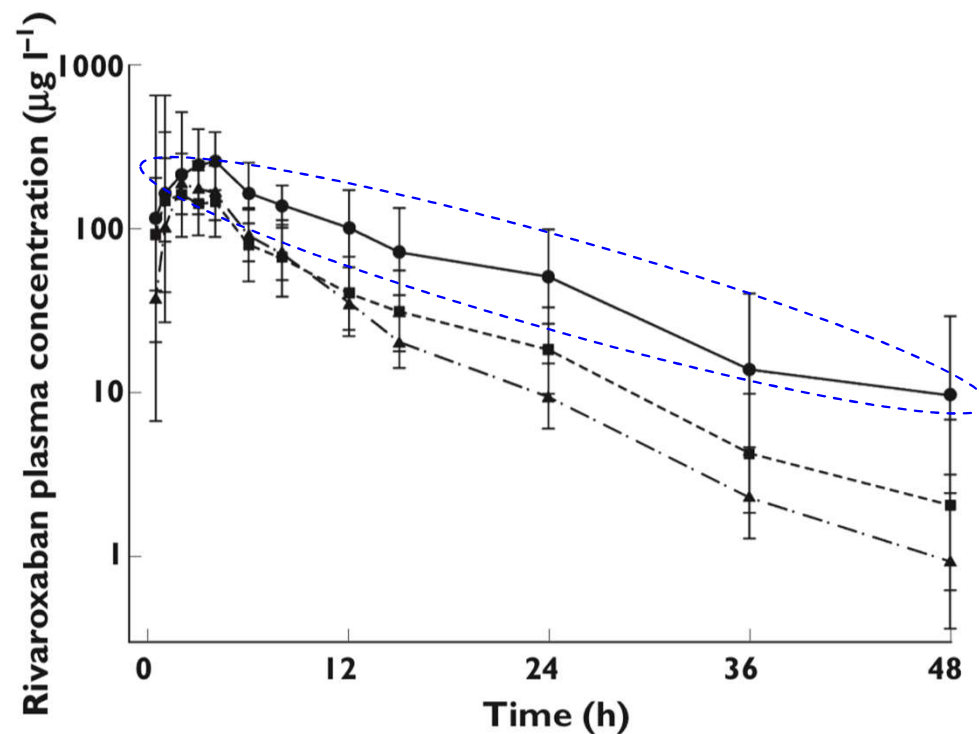
Cr Cl, clearance della creatinina; DOAC, anticoagulanti orali diretti.

Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor

Dagmar Kubitzka,¹ Angelika Roth,¹ Michael Becka,² Abir Alatrach,³
Atef Halabi,³ Holger Hinrichsen⁴ & Wolfgang Mueck¹

¹Clinical Pharmacology, Bayer Pharma AG, 42096 Wuppertal, ²Department of Biometry, Pharmacometry, Bayer Pharma AG, Wuppertal, ³Clinical Research Services (CRS) Kiel GmbH, 24105 Kiel and ⁴Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel, 24105 Kiel, Germany

Un piccolo studio ha rivelato un' aumentata esposizione al farmaco rivaroxaban in pazienti con cirrosi classe Child-Pugh B rispetto a quelli con classe A e controlli sani.



results are shown as mean values \pm SD. -▲-, healthy subjects; -■-, mild hepatic impairment; -●-, moderate hepatic impairment

Curve di concentrazione plasmatica di rivaroxaban su scala semilogica in soggetti sani e in soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh grado A, n = 8) o moderata (Child-Pugh grado B, n = 8) dopo la somministrazione di una singola dose da 10 mg di rivaroxaban.

Diapositiva 44

1

valeria; 10/09/2023

> [Hepatol Res.](#) 2018 Jan;48(1):51-58. doi: 10.1111/hepr.12895. Epub 2017 Apr 27.

Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis

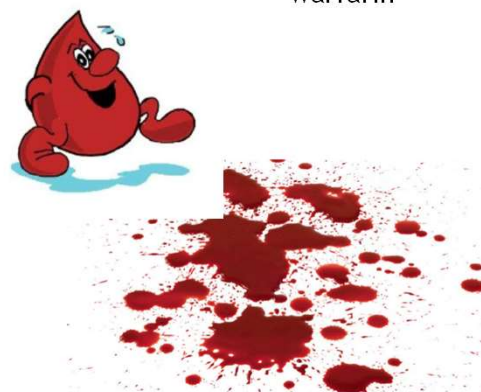
Yuko Nagaoki¹, Hiroshi Aikata^{1 2}, Kana Daijyo¹, Yuji Teraoka¹, Fumi Shinohara¹, Yuki Nakamura¹, Masahiro Hatooka¹, Kei Morio¹, Takashi Nakahara^{1 2}, Tomokazu Kawaoka^{1 2}, Masataka Tsuge^{1 2 3}, Akira Hiramatsu^{1 2}, Michio Imamura^{1 2}, Yoshiiku Kawakami^{1 2}, Hidenori Ochi^{1 2 4}, Kazuaki Chayama^{1 2 4}

Randomized Controlled Trial > [Vascul Pharmacol.](#) 2019 Feb;113:86-91.

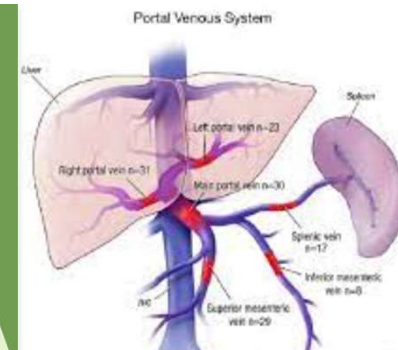
doi: 10.1016/j.vph.2018.05.002. Epub 2018 Jun 7.

Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis

Amr Shaaban Hanafy¹, Sherief Abd-Elsalam², Mohammed M Dawoud³



il trattamento con DOAc efficace nella ricanalizzazione della vena porta a livelli molto più elevati rispetto a warfarin



L'incidenza delle complicanze emorragiche è stata simile o inferiore in pazienti trattati con DOAC

Tuttavia, cautela è necessaria in particolare quando si usano rivaroxaban e dabigatran

- aumento incidenza di sanguinamento gastrointestinale maggiore
- dose deve essere adeguata nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
- prestare attenzione anche alle interazioni farmaco-farmaco



La somministrazione di tromboprolifassi con LMWH o DOAC è indicata per ridurre l'incidenza della TVP degli arti inferiori (TVP/EP) nei pazienti ad alto rischio con cirrosi?

Raccomandazioni

Nei pazienti con cirrosi a rischio di TVP/EP, la tromboprolifassi con LMWH può essere raccomandata poiché ha un profilo di sicurezza ragionevole, ma l'efficacia non è chiara sulla base dei dati disponibili (LoE 3, raccomandazione debole).

Nei pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh A e B a rischio di TVP/EP, la tromboprolifassi con DOAC può essere raccomandata poiché i DOAC hanno un profilo di sicurezza ragionevole in questi pazienti, ma i dati di efficacia sono ancora limitati. Nei pazienti con cirrosi Child-Pugh C, i DOAC non sono raccomandati (sicurezza: LoE2; efficacia: raccomandazioni deboli).

Secondo questi dati, la tromboprolifassi sembrerebbe un'opzione sensata da offrire ai pazienti con cirrosi e fattori di rischio per TVP/EP (quali ospedalizzazione e immobilizzazione prolungata, intervento chirurgico, sesso maschile). Tuttavia, ad oggi, la tromboprolifassi per la TEV non è stata ampiamente utilizzata nei pazienti con cirrosi a causa del percepito aumento del rischio di sanguinamento associato alla coagulopatia della cirrosi.

Gli agonisti della vitamina K o le LMWH possono essere utilizzati nel trattamento della TVP/EP nei pazienti con cirrosi?

Raccomandazioni

Per il trattamento della TVP/EP, gli antagonisti della vitamina K devono essere usati con cautela nei pazienti con cirrosi, poiché questi pazienti possono avere un INR alterato al basale e quindi l'INR target rimane sconosciuto.

Nei pazienti con **Child-Pugh A**, le **LMWH** e gli **antagonisti della vitamina K** sono opzioni ragionevoli. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, le **LMWH** sono raccomandate per il trattamento della TVP/EP nei pazienti con cirrosi **Child-Pugh B e Child-Pugh C**, mentre **l'UFH** è il trattamento di scelta in caso di **insufficienza renale** (LoE 4, raccomandazione debole).

Raccomandazioni

Per il trattamento della TVP/EP in pazienti con cirrosi, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono importanti preoccupazioni riguardanti la sicurezza dei **DOAC** nei pazienti con Cirrosi di **Child-Pugh di classe A**.

A causa della possibilità di accumulo, i DOAC devono essere usati con cautela nei pazienti **Child Pugh di classe B**, così come nei pazienti con clearance creatinina inferiore a 30 ml/min.

L'uso dei DOAC nei pazienti **Child Pugh di classe C** non è raccomandato (LoE 4, forte raccomandazione).



*Grazie per la **vostra attenzione!!!***

