Θρόμβωση Πυλαίας Φλέβας (ΘΠΦ):
ποιοι πρέπει να λαμβάνουν
&
ποια θεραπεία

Νικολέττα Μάθου

Γαστρεντερολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ

«Κωνσταντοπούλειο – Πατησίων» ΓΝΝ Ιωνίας

ΘΠΦ:

Όχι μία νόσος

αλλά …

ένα «σύνδρομο»!!!

Αιτιολογία ΘΠΦ

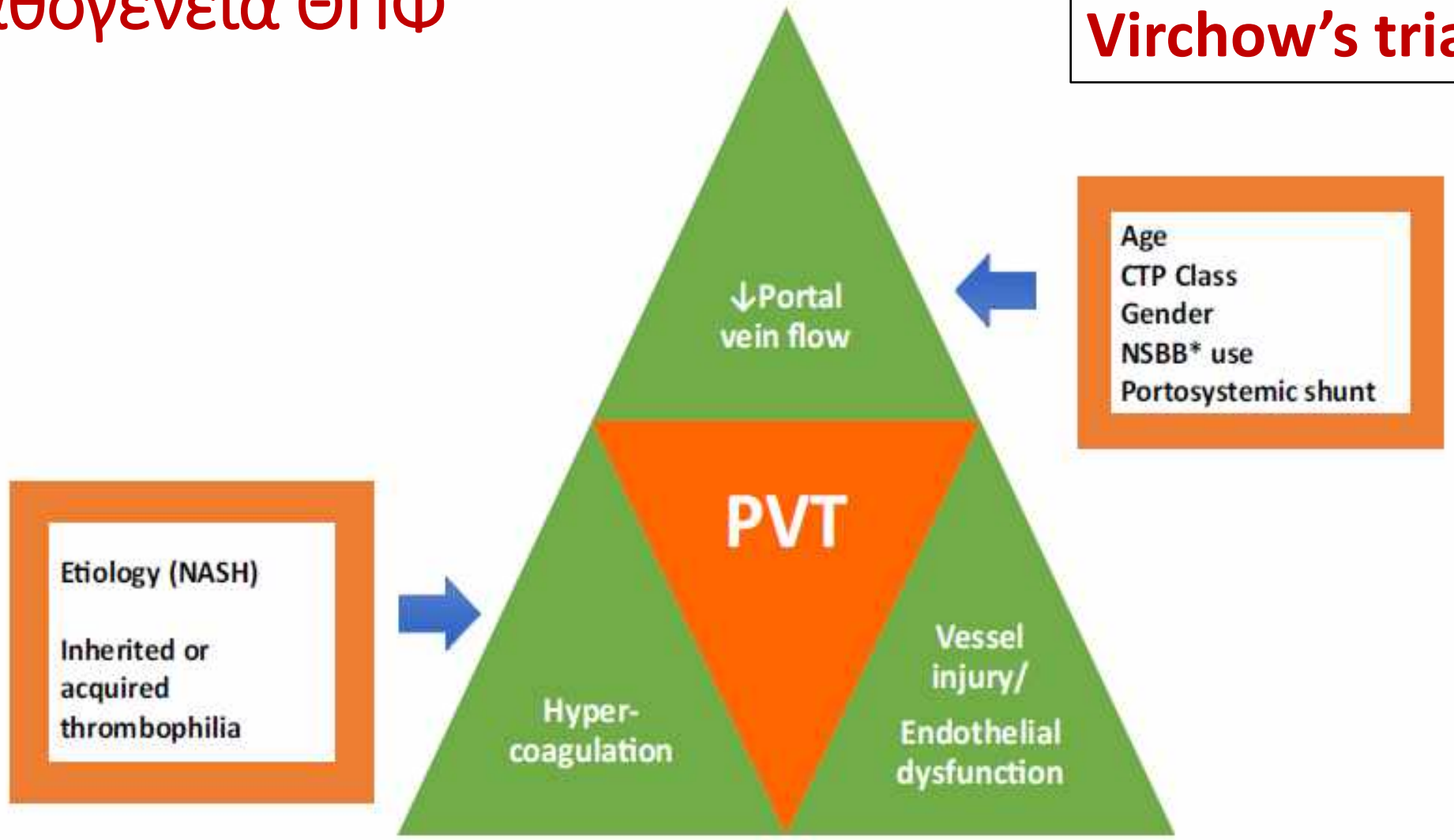
Cirrhosis	Neoplasms	Prothrombotic causes	Inflammatory diseases	Other
		Inherited prothrombotic disorders		
Any cause	Hepatocellular carcinoma/ Hepatobiliary cancer	*Factor V Leiden* mutation	Diverticulitis	Pregnancy
	Pancreatic cancer	*Factor II gene* mutation	Pancreatititis	Oral contraceptives
	Gastrointestinal cancer	*JAK 2* gene mutation	Appendicitis	Idiopathic
	Malignant lymphoma	Protein C deficiency	Inflammatory bowel disease	
	Other primary cancer	Protein S deficiency	Connective tissue disease	
		Antithrombin III deficiency	Cytomegalovirus/HIV infection	
		Acquired thrombophilic disorders	Tuberculus lymphadenitis	
		Primary myeloproliferative disorders	Abdominal surgery and trauma	
		Paroxysmal nocturnal hemoglobinemia	Omphalitis/neonatal umbilical sepsis	
		Antiphospholipid syndrome		
		Hyperhomocysteinemia		
		Increased factor VIII levels		
		Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor gene		

1. ΚΙΡΡΩΣΗ **2. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ** **3. ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ** **4. ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ**

Mantaka. Ann Gastroenterol 2018

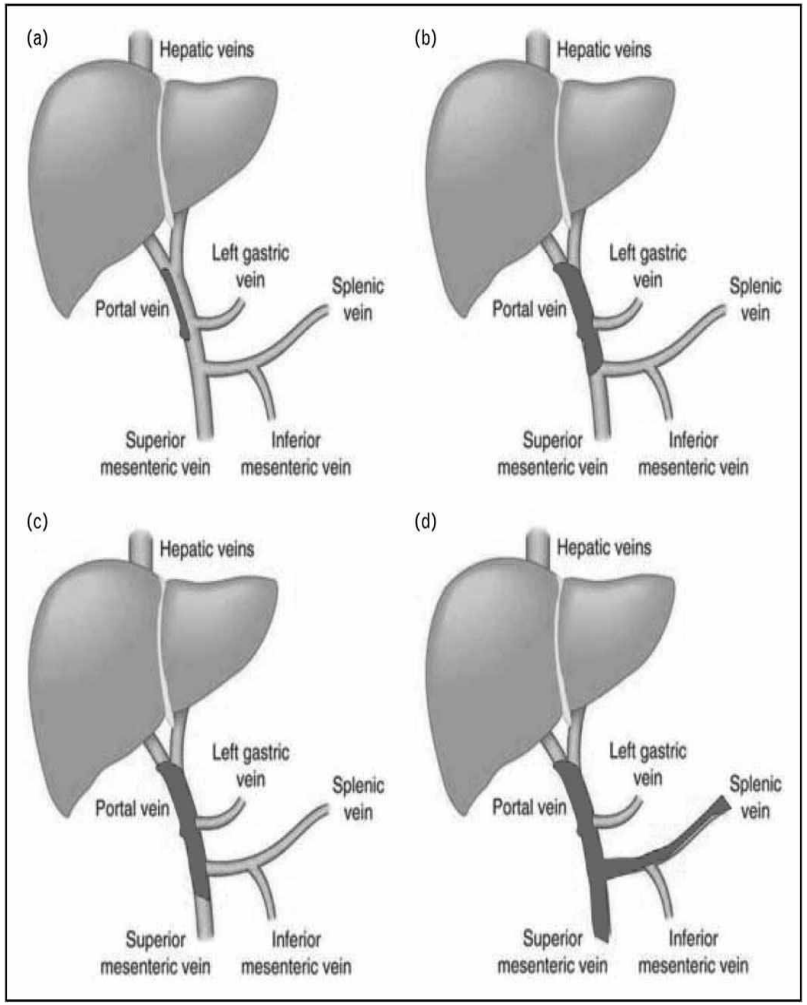
Παθογένεια ΘΠΦ

Virchow's triad



Zocco. J Hepatol 2009

… αναζήτηση νέας, πληρέστερης "ανατομικο – λειτουργικής" ταξινόμησης



Yerdel. Transplantation 2010

1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ

2. ΒΑΘΜΟΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ: (Ο vs ΝΟ)

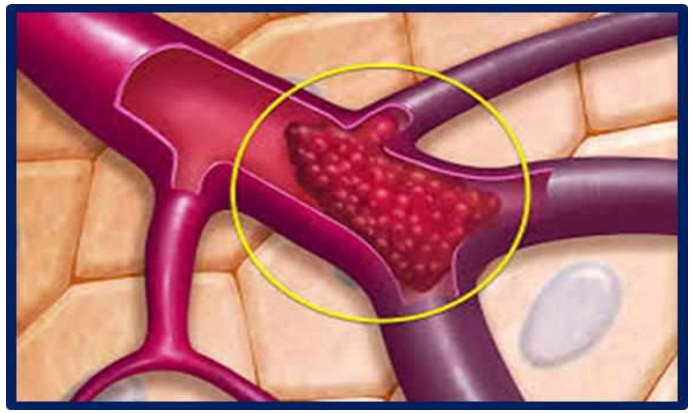
3. ΔΙΑΡΚΕΙΑ: ΟΞΕΙΑ (As vs S) ΧΡΟΝΙΑ (As vs S)

4. ΕΠΕΚΤΑΣΗ: SMV SV

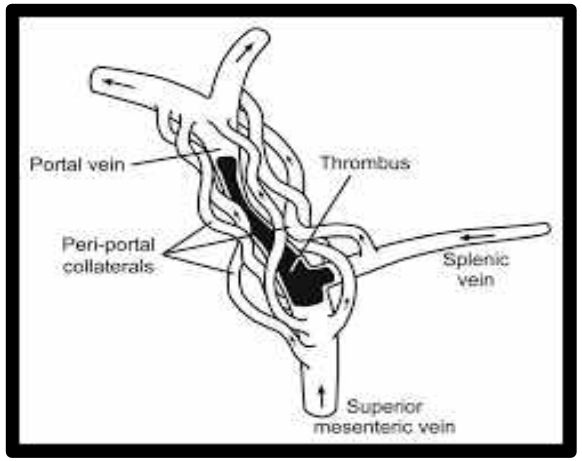
5. ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ Όχι ΚΙ ΚΙ ΝΕΟ

Sarin. Gastroenterology 2016

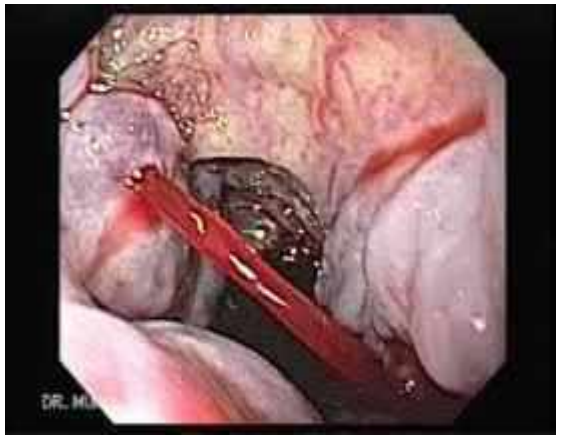
Γιατί θα πρέπει να θεραπεύουμε τη ΘΠΦ;



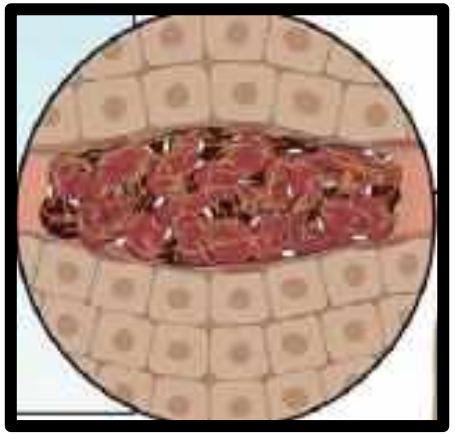
Μεσεντέριο ισχαιμία/ έμφρακτο



Σηραγγώδης σχηματισμός (Cavernoma)



Επιπλοκές Πυλαίας Υπέρτασης



«Παρεγχυματική Εξαφάνιση»

Anstee, Clin Liv Dis 2009

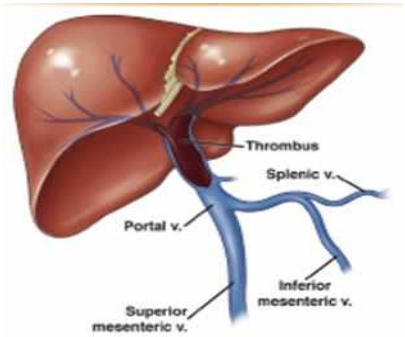
Ερωτήματα που χρήζουν απαντήσεων:

- *Υπάρχει ή όχι **κίρρωση**;*
- *Η ΘΠΦ είναι **οξεία** ή **χρόνια**;*
- *Εάν υπάρχει κίρρωση ο ασθενής είναι υποψήφιος για **μεταμόσχευση**;*
- *Υπάρχει **νεόπλασμα**; δ/δ «καλοήθους» / «κακοήθους» θρόμβου*
- *Υπάρχουν **συνδυασμοί**;*

- *ΘΠΦ μη κιρρωτικής αιτιολογίας*

οξεία

χρόνια



• Οξεία μη ΚΙ/ νεο ΘΠΦ

- Συνήθης κλινική εικόνα: κοιλιακός πόνος, πυρετός
- Συχνή, αλλά παροδική η παρουσία ήπιου ασκίτη (*δ/δ χρόνια*)

- Σπάνια η αυτόματη επανασηραγγοποίηση!!!
- Σκοπός θεραπείας:

✓ *Επανασηραγγοποίηση*

✓ *Αποφυγή επέκτασης θρόμβωσης*

Plessier. Hepatology 2010, Hall. W J Surg 2011, Kumar. Am J Gastroenterol 2003

• Οξεία μη KI/νεο ΘΠΦ

- Άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής

Study, first author, year	n	Period	Type	Therapy	Dose	Duration	Efficacy	Bleeding
Acute or recent PVT[a]								
Condat, 2000[77]	141 total PVT 33 acute PVT 31 anticoagulated	1983–1999	Retrospective	UFH, LMWH, VKA	NR	At least 4 mo	80.6% recanalization (complete 10, partial 15)	2 bleeding events (1 EV, 1 abdominal)
Amitrano, 2007[72]	121 total PVT 21 acute PVT 41 anticoagulated	1998–2005	Retrospective	LMWH followed by VKA	200 IU/kg	6 mo minimum	45.4% recanalization (complete 10)	2 minor bleeds (1 epistaxis, 1 gingival)
Plessier, 2010[5]	102 acute PVT 95 anticoagulated	2003–2005	Prospective	UFH, LMWH, VKA	NR	Median 234 d	38% recanalization of main PV, 61% SMV, 54% splenic	9 events (5%) (7 GI and nasal, 1 abdominal, 1 bone marrow biopsy)
Turnes, 2008[78]	38 acute PVT 27 anticoagulated	1995–2003	Retrospective	UFH/LMWH then VKA	NR; INR 2–3	6 mo minimum	44% recanalization (complete 6, partial 6)	1 major bleeding event

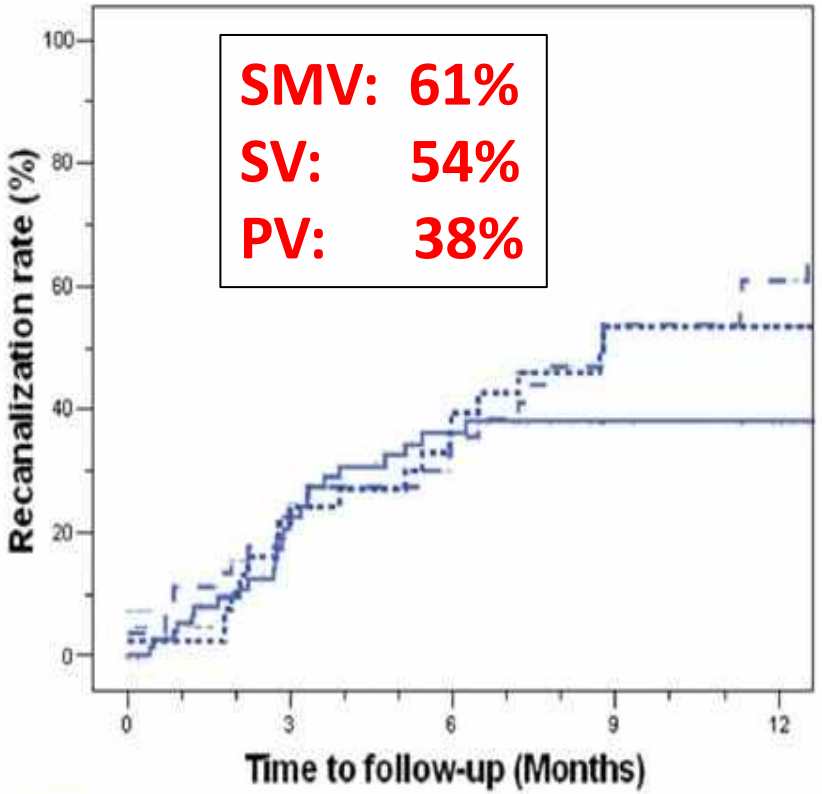
- UFH / LMWH κατόπιν VKA (INR: 2-3)
- Επαναστηραγγοποίηση: 40-45%
- Διάρκεια: > 6μ (EASL CPG 2016) – ίσως και δια βίου (*υποτροπιάζουσες θ.*)
- Αντιβίωση (2-6w) (*πυλαιοφλεβίτιδα*)

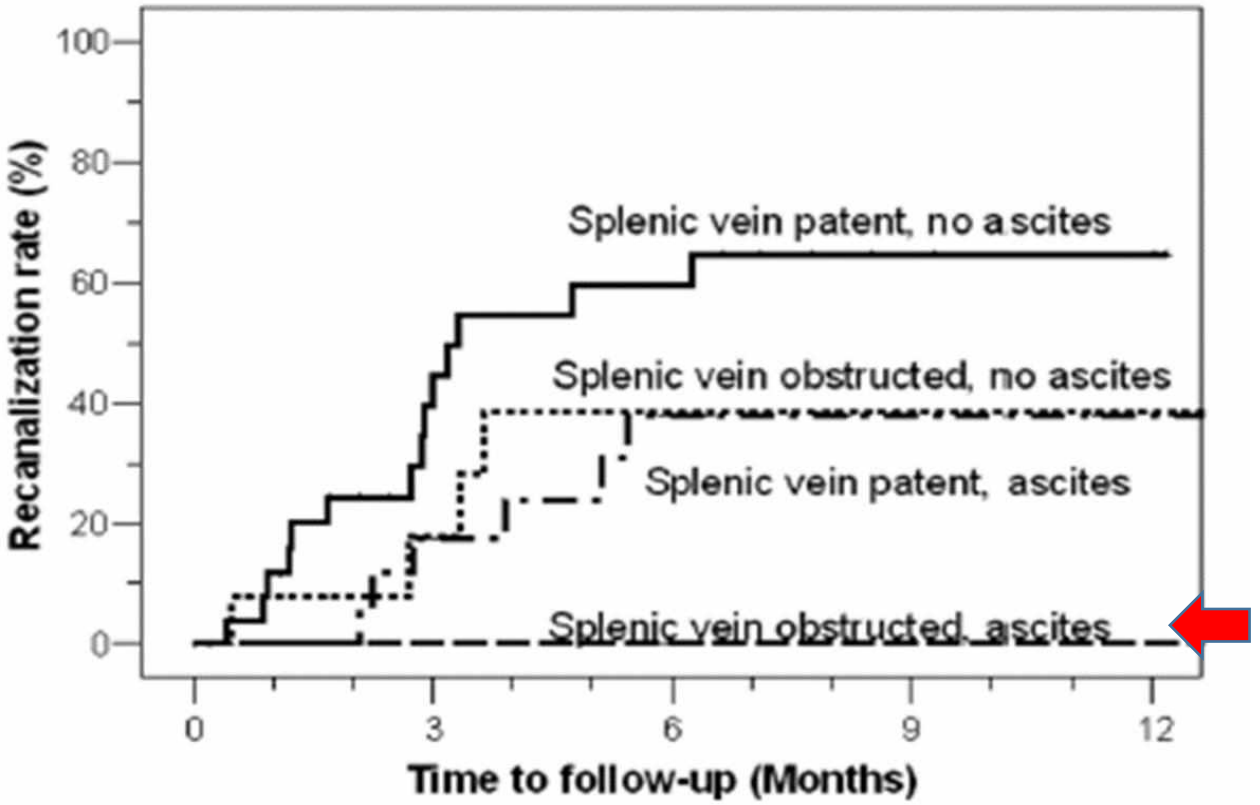
Turnes. Clin Gastroenterol Hepatol 2008, EASL CPG 2016

Acute Portal Vein Thrombosis Unrelated to Cirrhosis: A Prospective Multicenter Follow-up Study

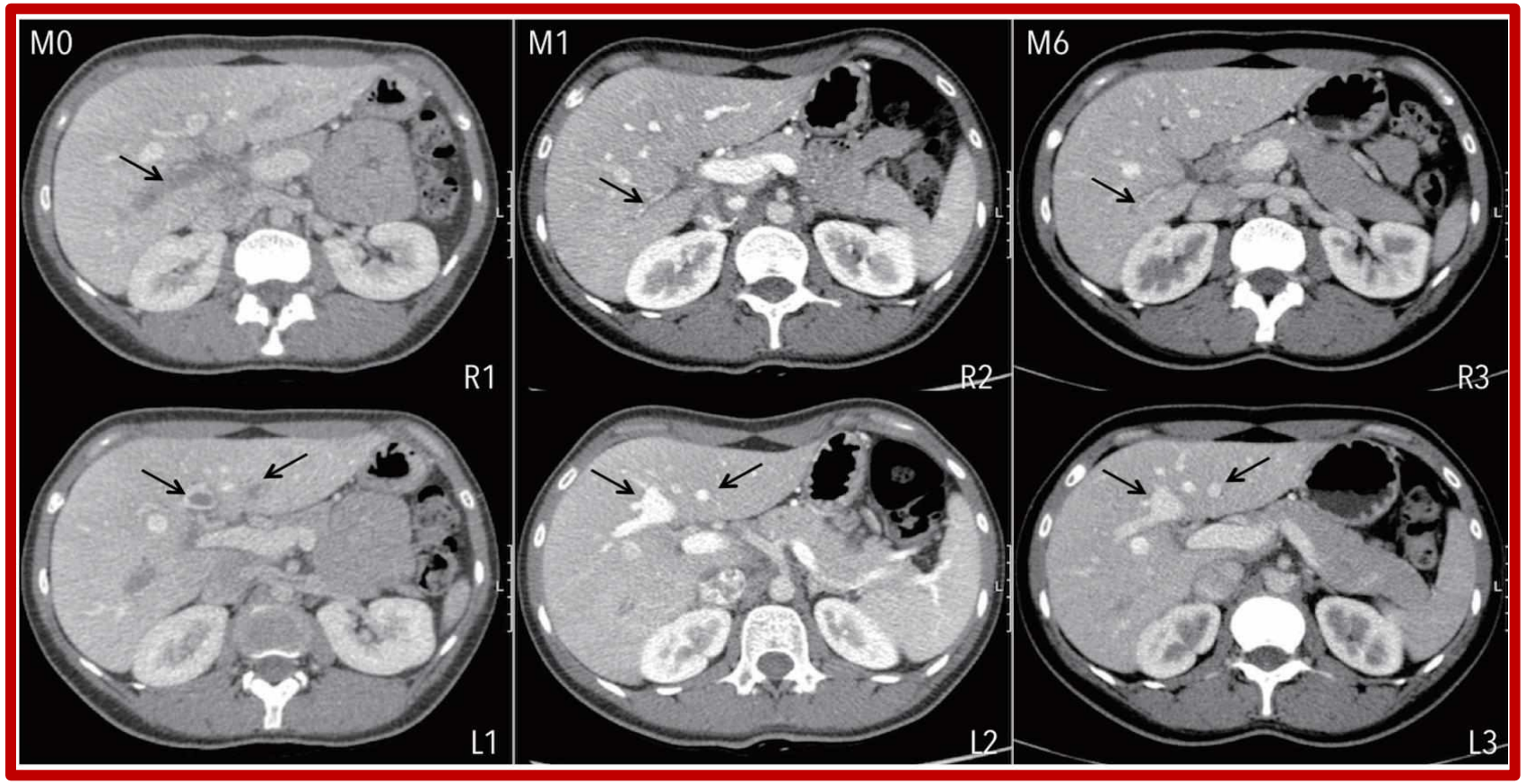
PLESSIER ET AL. HEPATOLOGY, Vol. 51, No. 1, 2010

Multicenter, EU
95pts
F/U: 242d





DOACs & οξεία ΘΠΦ



CASE REPORT

προ θεραπείας

μετά θεραπεία με rivaroxaban

Nery. Gastroenterolog Res 2017

Rivaroxaban and Apixaban for Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism of Atypical Location (VTE-AL)

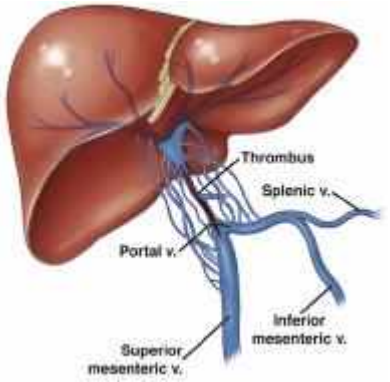
Janczak. Mayo Proc 2018

EXCEPT:
Extremities
PE

Mayo Thrombophilia Clinic Registry, **623pts**, 2013-2017

Conclusion:

The VTE recurrence and bleeding rates for rivaroxaban and apixaban used in VTE-AL are not different from those in patients with VTE-TL and similar to that for enoxaparin



- Χρόνια μη ΚΙ/νεο ΘΠΦ

- **Cavernoma**
- Συνήθως καλή πρόγνωση
- Survival 5yrs: 70-96%
- Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση: κιρσορραγία!!!
- Πιθανότητα ανάπτυξης κιρσών: 2% στο 1ο έτος, 22% στο 5ο έτος
- Ανάπτυξη πυλαίας χολοπάθειας: συνήθως ασυμπτωματική

Noronha. Hepatology 2016, Plessier. J Hepatol 2012, Llop. Gut 2011

- Χρόνια μη ΚΙ/ νεο ΘΠΦ

- EASL / Baveno VI

…indefinite anticoagulation… after prophylaxis of gastrointestinal bleeding

Chronic PVT[b]								
Condat, 2001[33]	136 total PVT 103 chronic PVT 84 anticoagulated	1983–1998	Retrospective	UFH, LMWH and VKA	NR	Median 46 mo	Incidence rate thrombosis 5.5% (2 recurrent mesenteric thrombosis on	Incidence rate 35% (84 episodes of GI bleed in 42 patients)
	71 chronic PVT 33 anticoagulated			and VKA			(HR, 0.2; $P = .1$)	patients on AC; 2 deaths from bleeding in AC patients
Noronha Ferreira, 2016[92]	178 total PVT 141 chronic PVT 127 anticoagulated	1983–2014	Retrospective	LMWH VKA	NR	NR	NR	15 patients on AC with GI bleed (57 total initial GI bleed)

…Patients with underlying thrombotic disorders who did not receive anticoagulation were more likely to develop thrombosis, and anticoagulation did not increase the risk of bleeding….

- *Registry data: ετερογενείς πληθυσμοί, ? Οξεία/χρόνια*

EASL CPG 2016, de Franchis. J Hepatol 2015, Ageno. JAMA Intern Med 2015, Riva. J Thromb Haemostat 2015

Αντιμετώπιση κιρσών

Πρωτογενή	Δευτερογενή	Ανθεκτική
NSBB or EBL	NSBB and EBL	TIPS or Surg

EASL .J Hepatol 2016, de Francis. J Hepatology 2015, Garcia-Tsao. Hepatology 2017

Συμπέρασμα (1): *μη ΚΙ/νεο ΘΠΦ*

- Οξεία

Άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής

Διάρκεια: > 6μήνες

Αυξανόμενα δεδομένα για DOACs

- Χρόνια

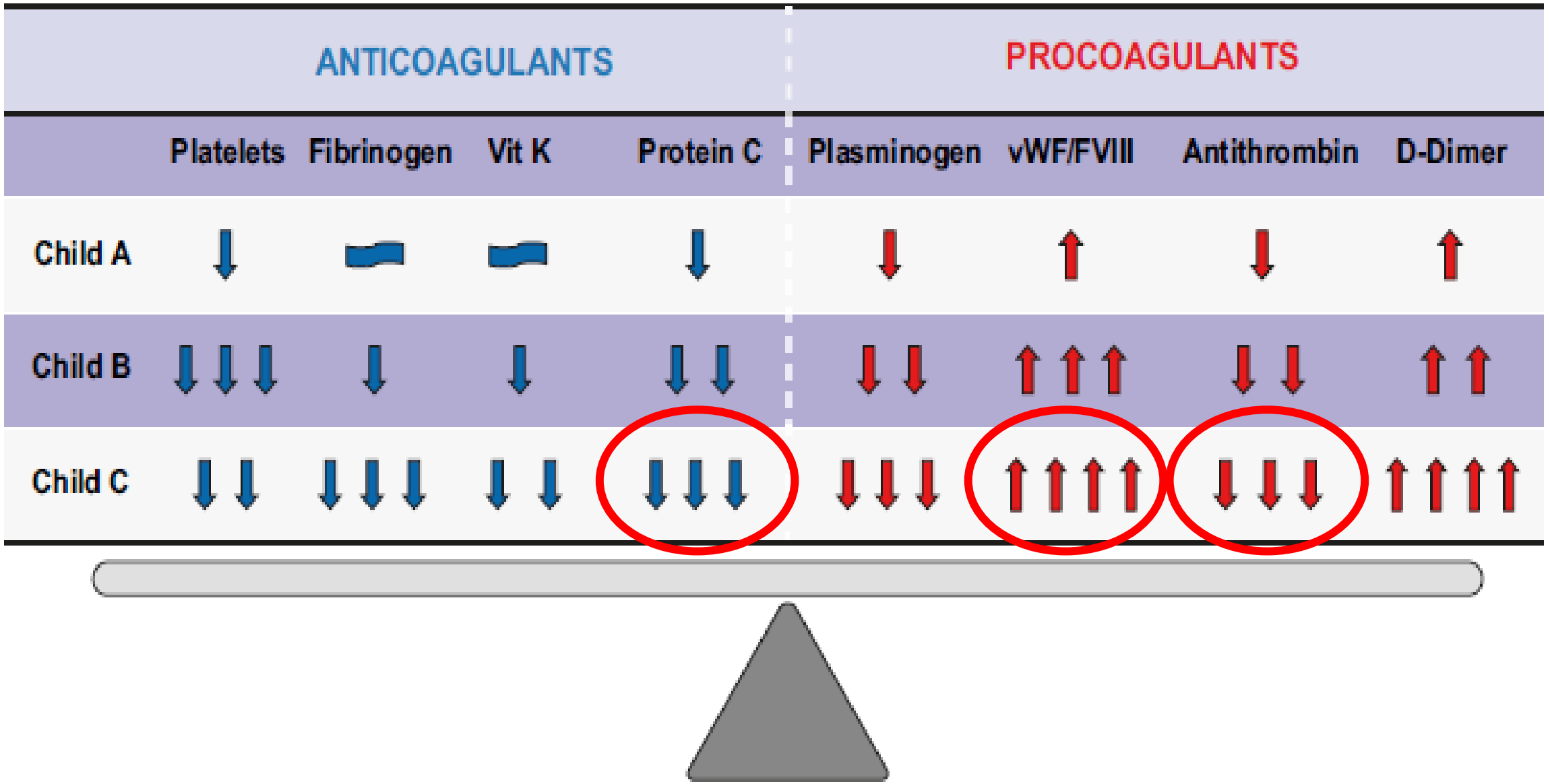
Μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή

Προφύλαξη από κιρσορραγία

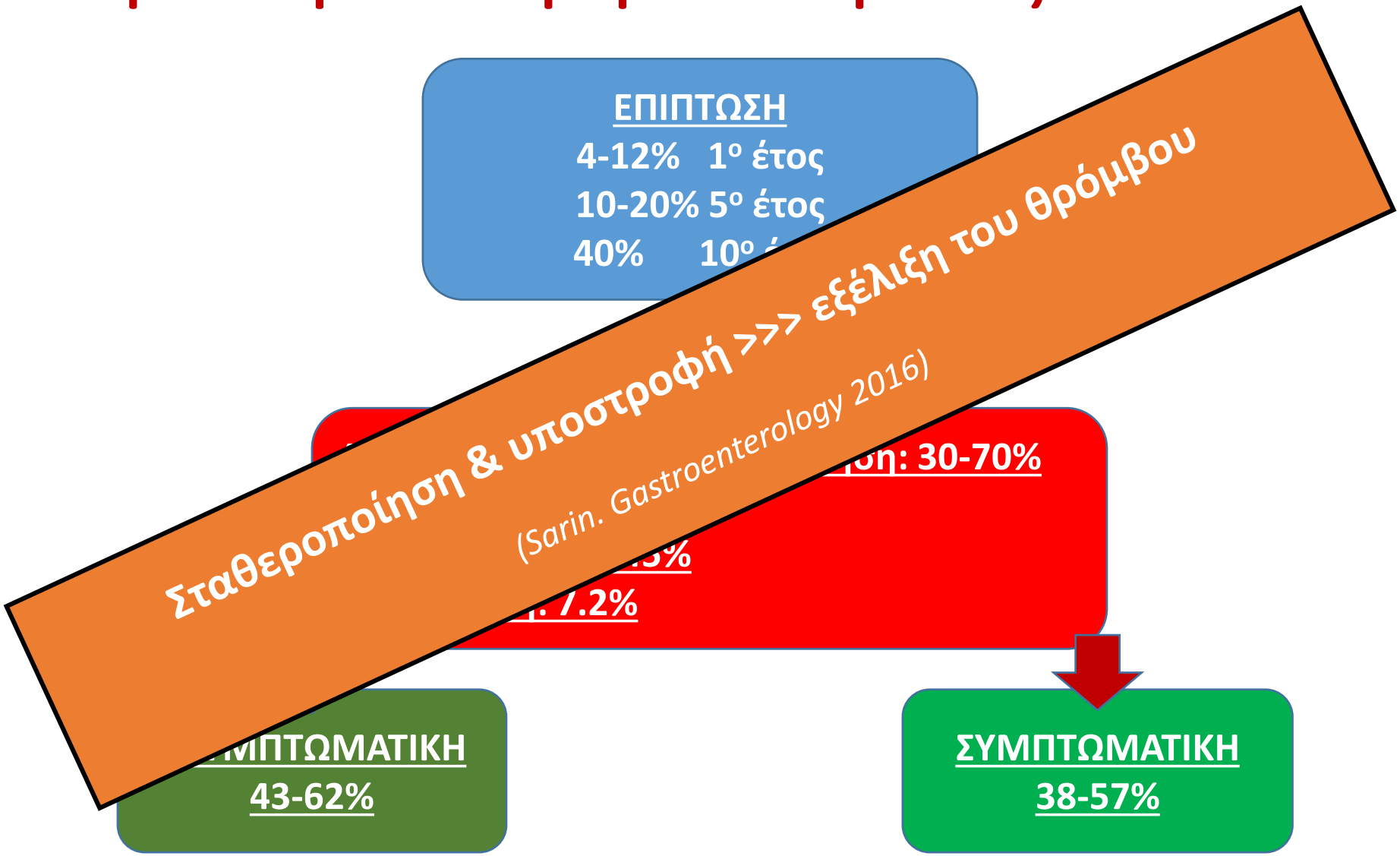
- *ΘΠΦ κιρρωτικής αιτιολογίας (ΚΙ ΘΠΦ)*

1. **Η κίρρωση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής**
2. **Οι κιρρωτικοί ασθενείς με παράταση του INR δεν είναι «auto anticoagulated”**

Tripodi. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. Am J Gastroenterol 2017


ANTICOAGULANTS
PROCOAGULANTS
Platelets
Fibrinogen
Vit K
Protein C
Plasminogen
vWF/FVIII
Antithrombin
D-Dimer
Child A
Child B
Child C

Φυσική ιστορία ΚΙ-μη κακοήθους-ΘΠΦ



Sarin. Gastroenterology 2016, Nery. Hepatology 2015, Qi. BMC Med 2018, Matuyama. Am J Gastroenterology 2013

Η παρουσία ΘΠΦ:

- Δεν αυξάνει θνητότητα σε ασθενείς στη λίστα μεταμόσχευσης

- Αυξάνει χειρουργική πολυπλοκότητα
  (Στόχος: η διατήρηση φυσιολογικής ροής στο μόσχευμα)

- Μειώνει επιβίωση μετά από μεταμόσχευση – *(1ο τρίμηνο!!!)*

- Ασαφής ο ρόλος στην άρση αντιρρόπησης & θνητότητα στην KI

Chen. Liver Transpl 2016, Englesbe. Liver Transpl 2010, Hibi. Ann Surg 2014, Nery. Hepatol 2015, Werner. Dig Dis Sci 2013, Villa. Gastroenterology 2012

Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis.

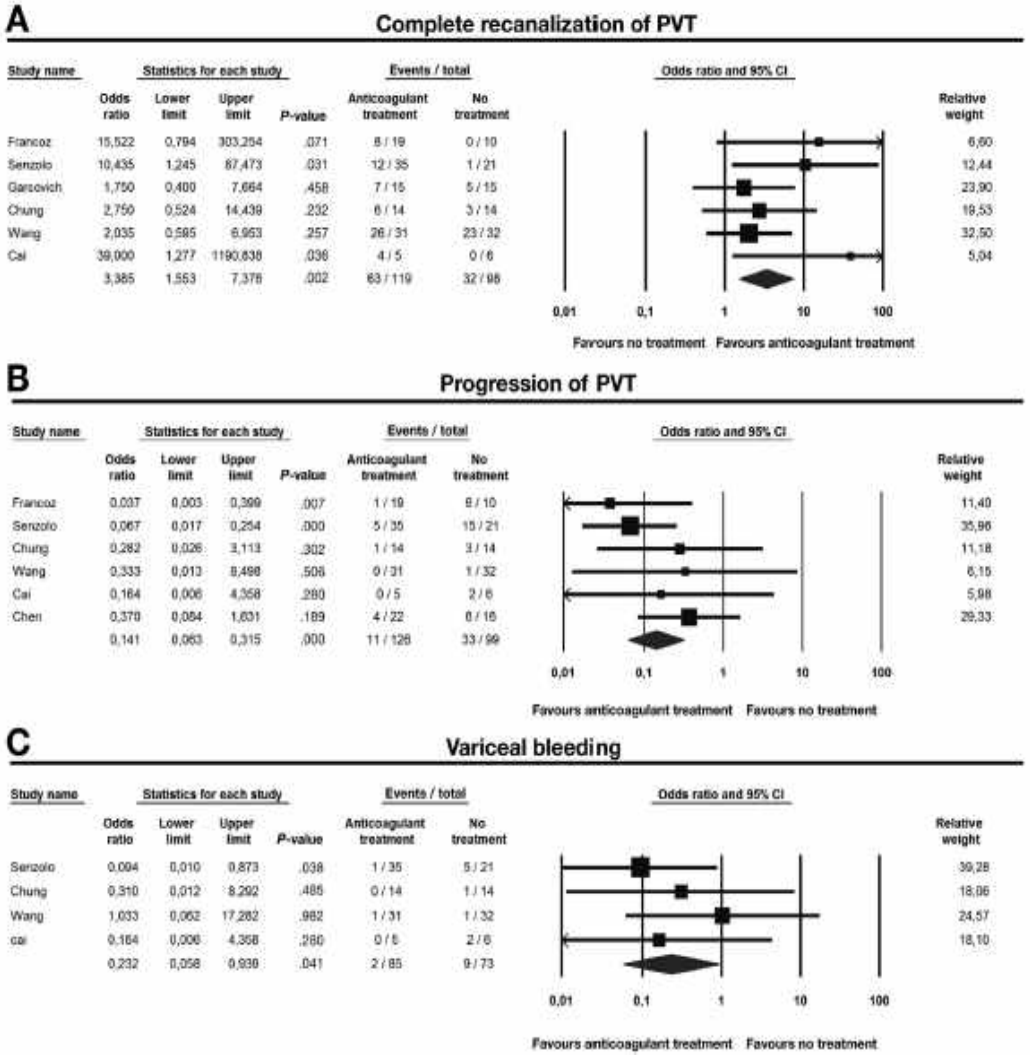
Loffredo. Gastroenterology 2017

8 μελέτες, 353 ασθενείς

- **Πλήρης επανασηραγγοποίηση**
  (53% vs 33% , p:.002)

- **Χαμηλότερη επέκταση θρόμβωσης**
  (9% vs 33%, p<.001)

- **Ίδια αιμορραγικά συμβάματα** *(11%)*
- **Μικρότερο ποσοστό κιρσορραγίας**
  (2% vs 12% p:0.04)



Η επανασηραγγοποίηση επιτυγχάνει:

- Μείωση επιπλοκών ΠΥ
- Μείωση ανάγκης μεταμόσχευσης

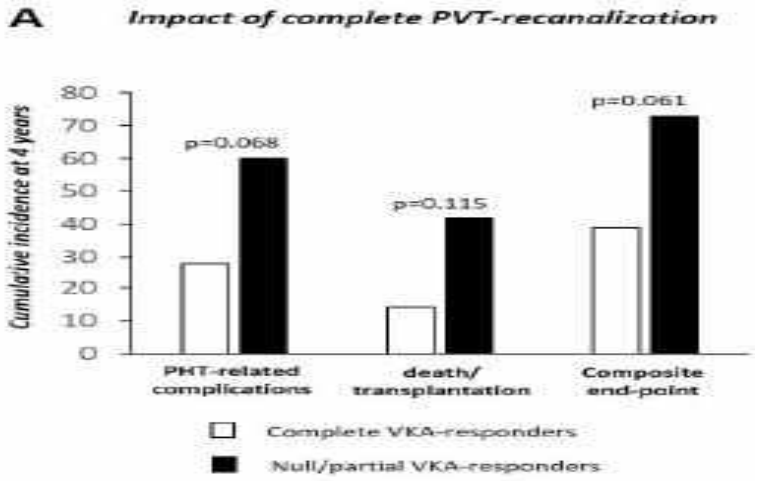
(La Mura. Clin Gastroenterol Hepatol 2018)

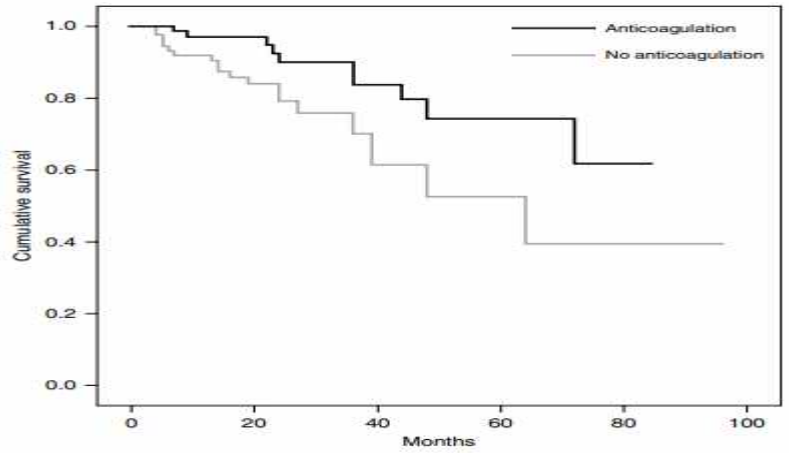
- Βελτίωση επιβίωσης σε ΚΙ ασθενείς
- Υποτροπή της ΘΠΦ μετά διακοπή ΑC

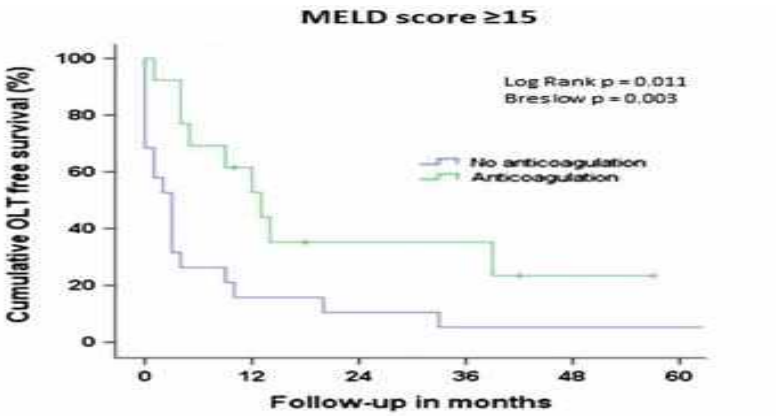
(Pettinari. Am J Gastroenterol 2019)

- Βελτίωση επιβίωσης σε ασθενείς με MELD>15
- Διατήρηση των ΑC μετά την επανασηραγγοποίηση λόγω επαναθρόμβωσης

(Noronha Ferreira. Dig Dis Sci 2019)







1. Πότε;

- Επιβεβαίωση μη αυτόματης επαναση**ρ**αγγοποίησης
  (1-3μ επανέλεγχος με απεικόνιση)

- Εκτίμηση αιμορραγικού κινδύνου

- Γαστροσκόπηση
  (πρωτογενής προφύλαξη)

Intagliata. Gastroenterology 2019

2. Ποιον;

- *Οξεία ή πρόσφατη ΘΠΦ σε υποψήφιους για ΜΕΤΑ*
- *ΘΠΦ σε ασθενείς σε λίστα ΜΕΤΑ*

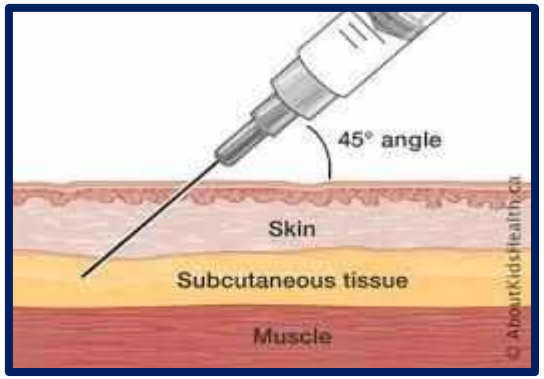
- *Συμπτωματική οξεία αποφρακτική ΘΠΦ (ΠΥ)*

- *Επιδεινούμενη ΘΠΦ στην απεικόνιση*

- *Ασθενείς σε κίνδυνο μεσεντερίου ισχαιμίας*

Intagliata. Gastroenterology 2019, EASL CPG 2016

3. Με τι;



ΗΠΑΡΙΝΗ

VKAs

DOACs

LMWH

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- **Σταθερή δόση**
- **Γρήγορη αναστροφή**
- **Δε χρειάζεται παρακολούθηση**
- **Δεν παρατείνει το INR**
- **Δεδομένα και στην πρόληψη!!!**
  (Villa. Gastroenterology 2012)

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Υποδόρια χορήγηση
- Χαμηλή αντιθρομβίνη: ? Ανενεργής στην KI
- **Αποφυγή χορήγησης σε GFR<30ml/min**
- **Μείωση δόσης PLT<50.000/mm^3**

- ***Απάντηση στη θεραπεία: 2/3***
- ***Πλήρης: 1/3***
- ***LMWH vs VKA: ίδια ή μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα***
- ***λιγότερες αιμορραγίες***
- ***LMWH vs no therapy: Σημαντικά χαμηλότερος κίνδυνος εξέλιξης θρόμβωσης***

Delgado et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017, Senzolo et al. Liver Int 2012

VKAs

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Χαμηλό κόστος
- Peros χορήγηση
- Αναστροφή δράσης
- **Επιτρέπονται στην ΚΙ**

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- **INR έλεγχος**
- INR παράμετρος MELD
- Cytochrome 450 dependent metabolism
- DDIs - diet

- **Πλήρης απάντηση: 20%-45%**
- **Αιμορραγία: 29%**

Loffredo . Gastroenterology, 2017, La Mura. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, Tripodi. Dig Liv Dis, 2016

Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study

Cerini. Hepatology 2015

52pts cirrhosis with UGIB on AT
38 VKA – 14 LMWH
104 matched pts

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
Variable	OR (95% CI)	*P* Value	OR (95% CI)	*P* Value
Age, years	0.95 (0.91-.99)	0.018		
Anticoagulation	1.59 (0.7-3.8)	0.290		
Reason for anticoagulation		0.571		
Nonanticoagulation	1 (Reference)			
Anticoagulation for PVT	1.6 (0.4-6.48)			
Anticoagulation for CVD	1.58 (0.6-4.1)			
Source of bleeding		0.078		0.040
Peptic lesions	1 (Reference)		1 (Reference)	
PH	3.7 (1.04-13.2)		5.1 (1.01-23.4)	
Vascular lesions	6.3 (1.05-37.6)		13.8 (1.71-110.3)	
SOFA score	1.17 (0.8-1.6)	0.031	1.3 (1.0-1.6)	0.047
Child score	1.03 (0.8-1.3)	0.836		
MELD XI	1.02 (0.9-1.11)	0.640		
CCI	.8 (0.6-1.09)	0.171		
PVT (%)	3.3 (1.2-9.5)	0.018	3.6 (1.3-9.7)	0.013
Shock	2.6 (0.9-7.2)	0.062		

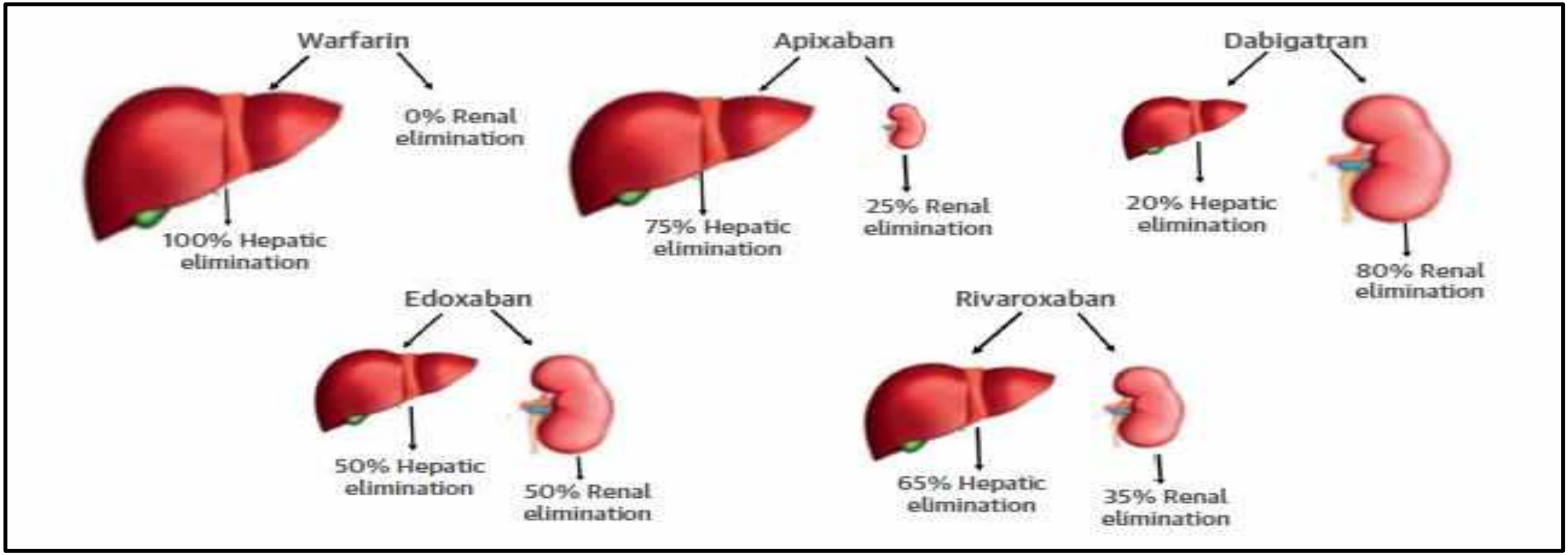
CONCLUSION

The degree of multiorgan dysfunction and comorbidities, but not AT per se, are factors associated with an increased morbidity/mortality in patients with cirrhosis and UGIB.

DOACs

Θεωρητικό πλεονέκτημα από VKAs / LMWH στην KI:

- *δε χρειάζονται αντιθρομβίνη (μειωμένη στην KI)(LMWH)*
- *δε μειώνουν protein C (μειωμένη στη KI)(VKA)*



Qamar. JACC, 2018

TABLE 2 Summary of the U.S. FDA and EMA Recommendations for Use of Warfarin and NOACs in Patients With AF or VTE on the Basis of the Severity of Underlying Liver Disease

Oral Anticoagulant Agent	Child-Pugh Class	FDA Recommendations	EMA Recommendations
Warfarin	A	Therapeutic INR	Therapeutic INR
	B		
	C		
Apixaban	A	No dose adjustment	Use with caution No dose adjustment
	B	Use with caution	
			ded
Dabigatran			ded if AST/ or Liver ed to affect
Edoxaban	A	No dose adjustment	No dose adjustment Use with caution, particularly if AST/ALT>2× ULN or total bilirubin>1.5× ULN
	B	Not recommended	
	C		Not recommended
Rivaroxaban	A	No dose adjustment	No dose adjustment
	B	Not recommended	Not recommended
	C		

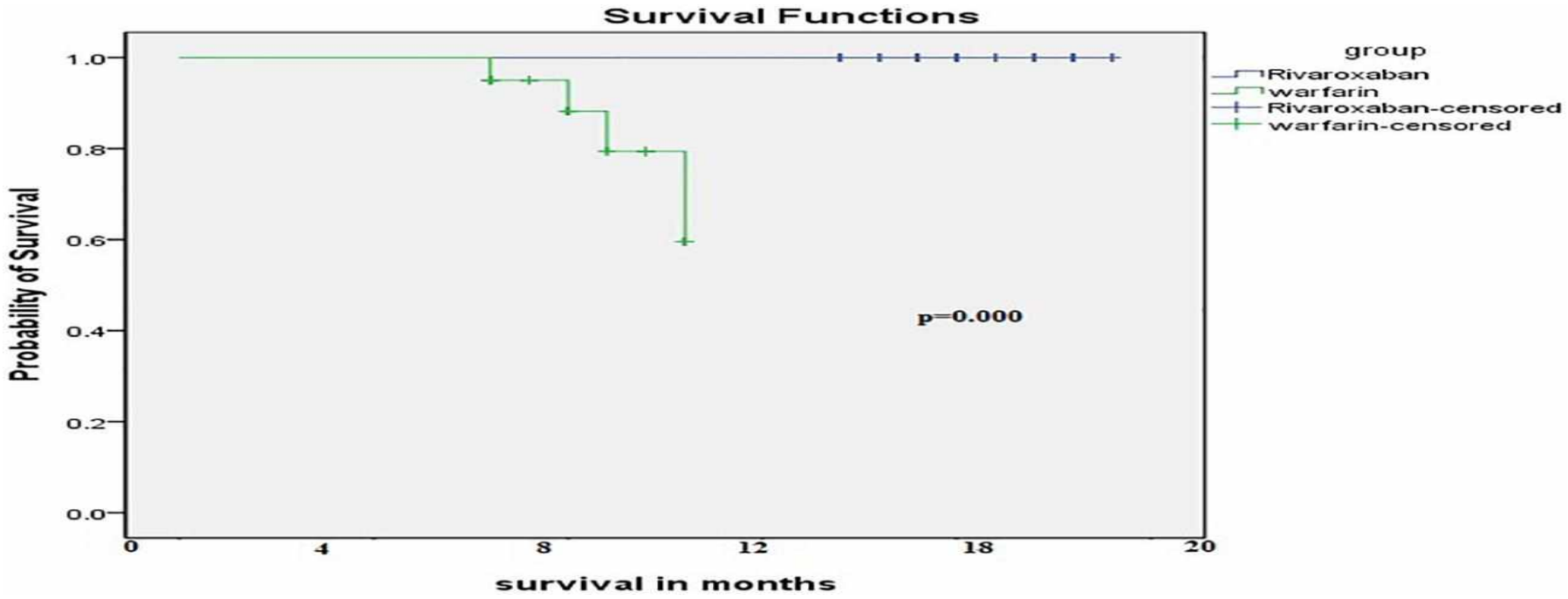
CHILD PUGH A: all DOACs
CHILD PUGH B: apixaban, dabigatran
CHILD PUGH C: no DOACs

Qamar. JACC, 2018

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

Hanafy. Vasc Pharma 2018

80pts
CHILD A/B
Acute PVT

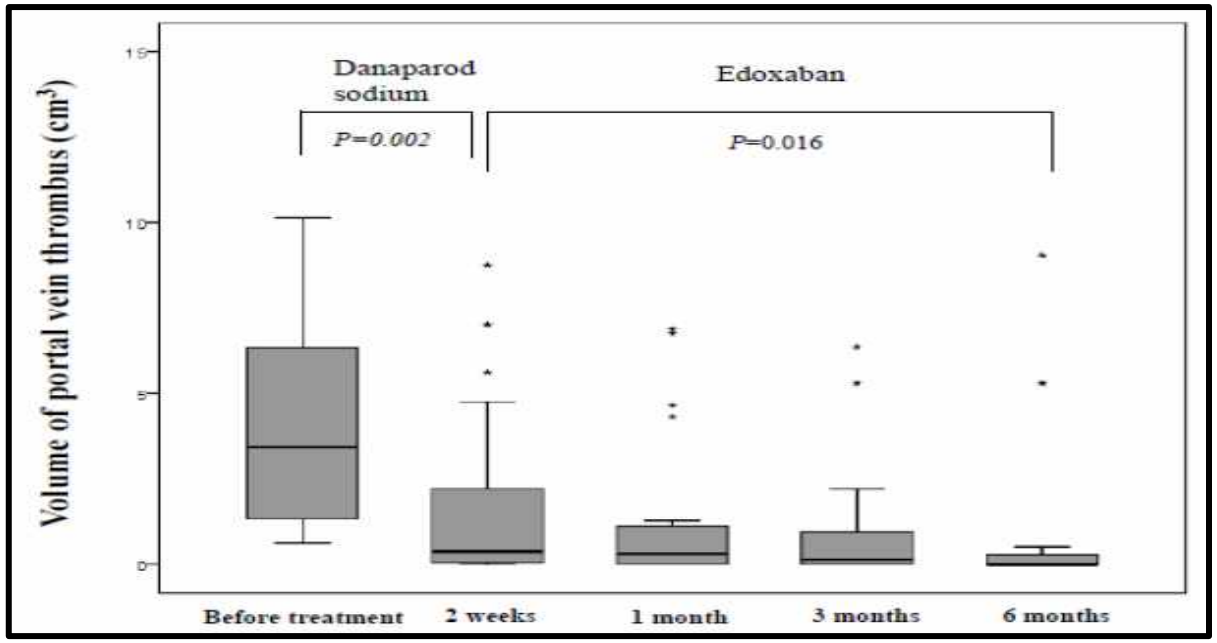


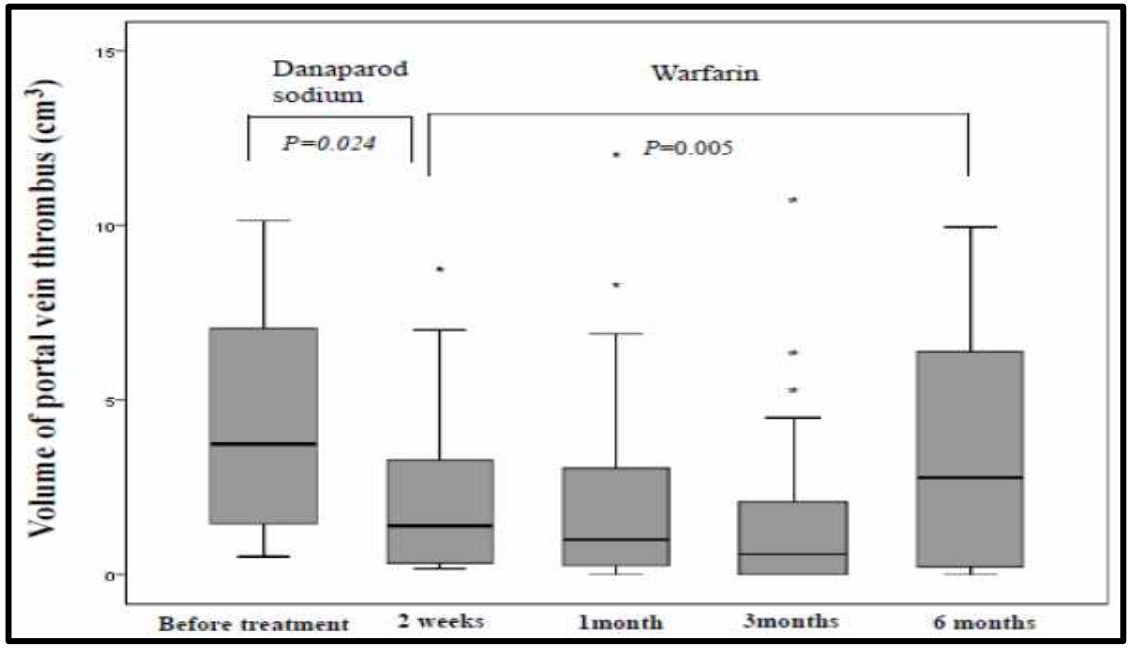
	PVT RESOLUTION	RECURRENCE	BLEEDING	MORTALITY
RIVAROXABAN 10mg bd	85%	NO	NO	NO
WARFARIN	45%	10%	43%	20%

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

Nagaoki. Hepatol Res, 2018

50pts





	PVT VOLUME (2W)	PVT VOLUME (6M)	BLEEDING
ENDOXABAN	1.42 cm^3	0.42 cm^3	15%
WARFARIN	1.73 cm^3	2.85 cm^3	7%

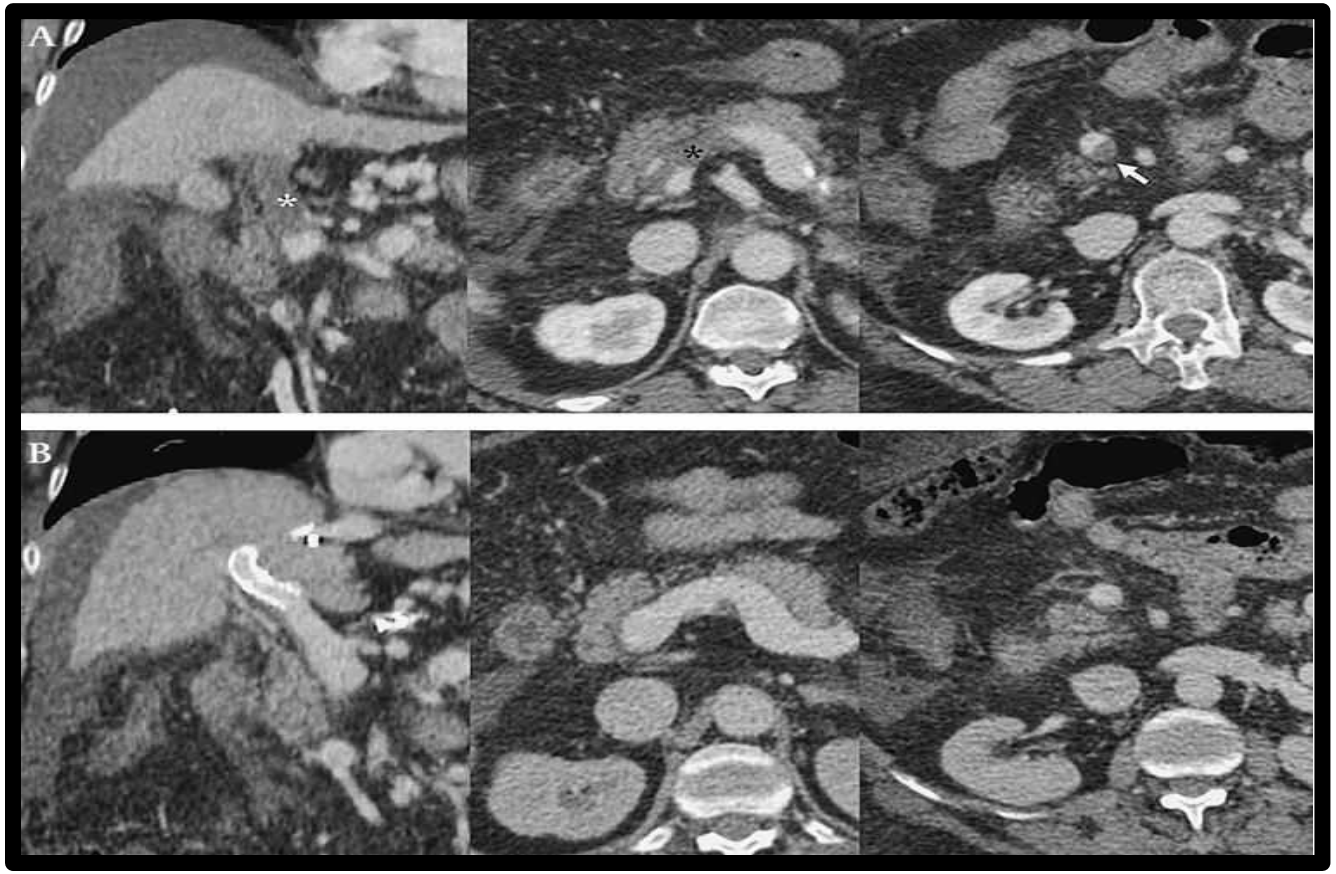
DOACs σε ΚΙ ΘΠΦ:
συγκεντρωτικά δεδομένα

- Κύρια προοπτικές μελέτες
- Πλήρης ανταπόκριση: 70-100%
- Αιμορραγία: 5.5% (κιρσορραγία 0%)
- **DOACs vs LMWH/VKA**: πιο αποτελεσματικά
- **DOACs vs LMWH**: ίδιος αιμορραγικός κίνδυνος
- ? Ίσως αλλάζει αντιπηκτική δράση στην ΚΙ…

Nagaoke. Clin Res 2017, Hanafy. Vasc Pharmacol, 2018, Intagliata. Dig Dis Sci 2016
Hum. Eur J Haematol 2017, De Cottardi. Liver Int 2017, Potze. PLoS One 2014

Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis

Luca. Gut 2011



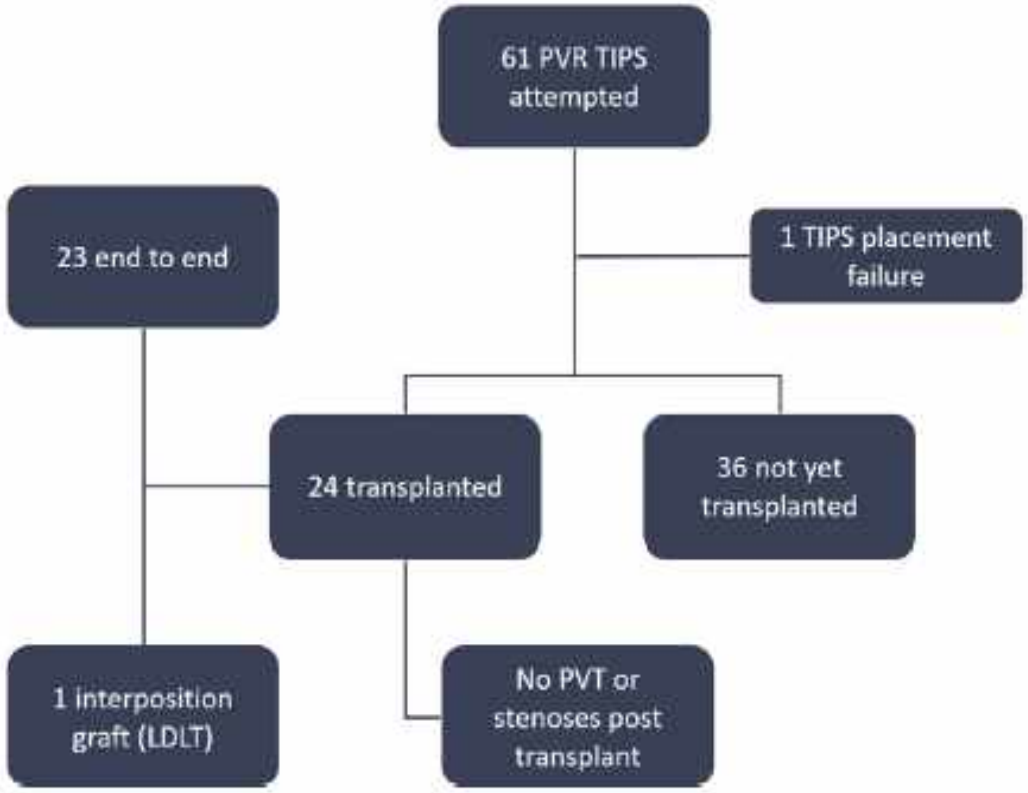
70pts

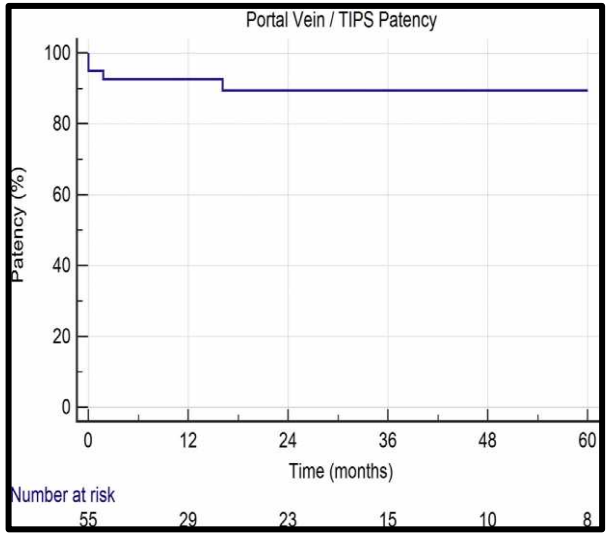
CR	57%
PR	30%
NO IMROVEMENT	13%
ENCEPHALOPATHY 12M / 24M	27% / 31%
SURVIVAL 12M / 24M	89% / 81%

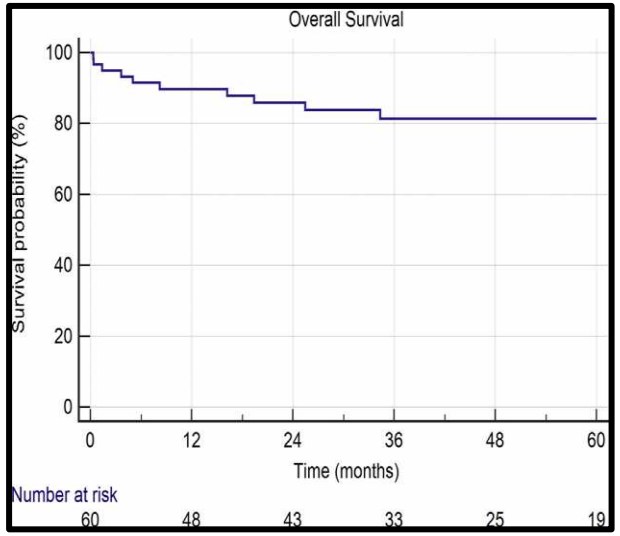
Pretransplantation Portal Vein Recanalization and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Chronic Portal Vein Thrombosis: Final Analysis of a 61-Patient Cohort

Thornburg. J Vasc Interv Radiol 2017

***the goal of treatment**: PV recanalization before transplantation, which permits an end-to-end anastomosis*







PV/TIPS PATENCY: 92%
MEDIAN F/U: 19.2mo

5 year SURVIVAL: 82%

Νεοπλασματική ΘΠΦ

- Σημαντική η δ/δ – απεικονιστικά κριτήρια νεοπλασματικού θρόμβου

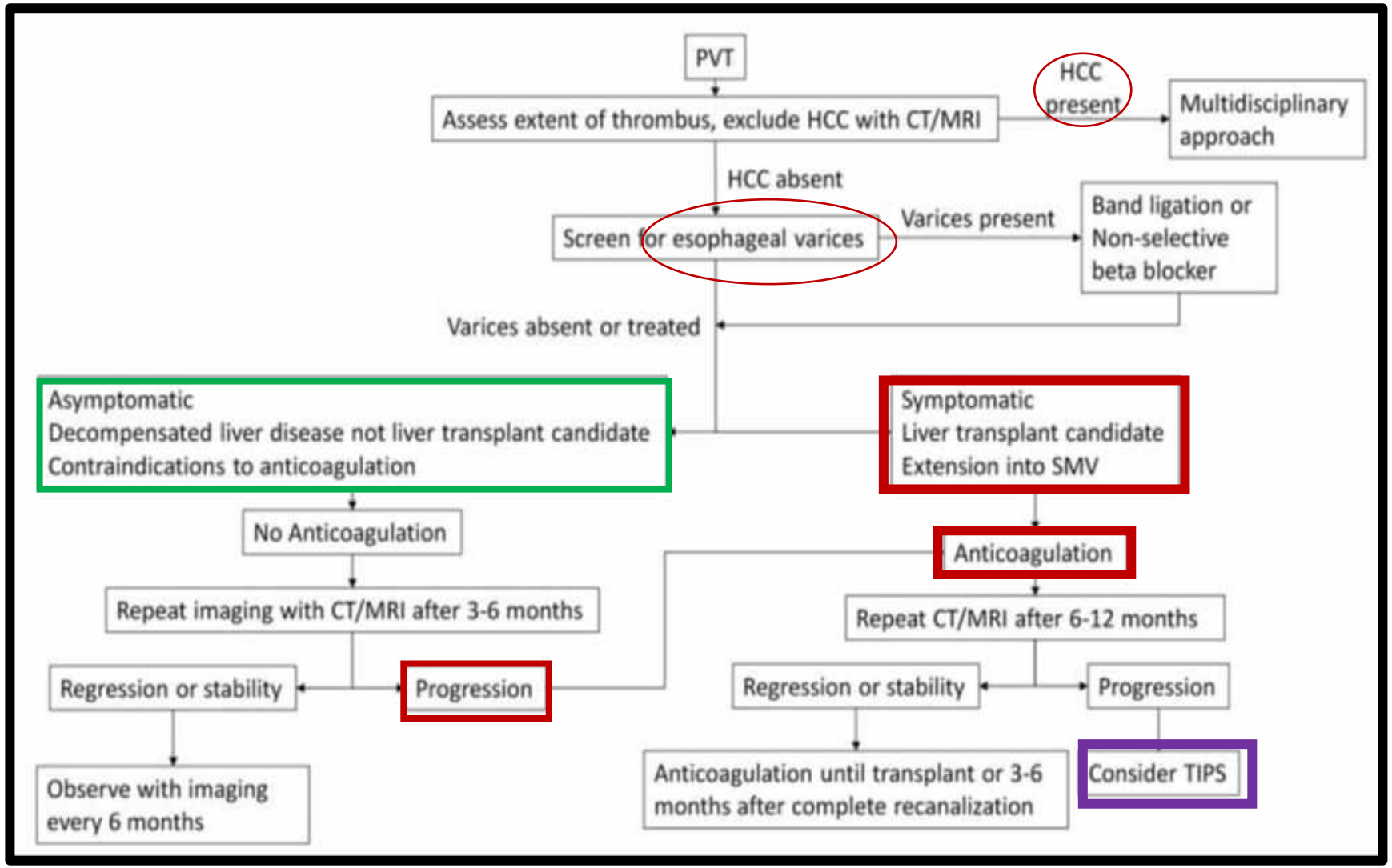
- <u>EASL / AASLD HKK CPG</u>
  Συστηματική αγωγή (sorafenib)

- Πλήρης θεραπευτική δόση LMWH (1mg/kg bd) για 1 μήνα
  Μείωση στο 75% για 3-6 μήνες τουλάχιστον


NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov
Home > Study Record Detail
Saved Studies (0)
Save this study
Impact on Morbidity and Mortality of Prophylactic Dosing of Low Molecular Weight Heparin in Child-Pugh B Cirrhotic Patients: a Randomized Controlled Study (Childbenox)
This study is currently recruiting participants.


NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov
Home > Study Record Detail
Saved Studies (0)
Save this study
Multicenter Prospective Randomized Trial of the Effect of Rivaroxaban on Survival and Development of Complications of Portal Hypertension in Patients With Cirrhosis (CIRROXABAN)
This study is currently recruiting participants.

Συμπέρασμα (1): *ΚΙ ΘΠΦ*



Loudin et al. J Clin Gastroenterology , 2017