

Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis and coagulopathy: effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin-modified thrombin generation

Rassi AB, d'Amico EA, Tripodi A, Rocha TRFD, Migita BY, Ferreira CM, Carrilho FJ, Farias AQ.

J Hepatol. 2019 Sep 16. pii: S0168-8278(19)30544-6

Περίληψη

Εισαγωγή/Στόχος: Είναι πλέον γνωστό ότι στην κίρρωση διατηρείται λεπτή ισορροπία μεταξύ προθρομβωτικών και αντιπηκτικών παραγόντων μέσω σύνθετων μηχανισμών. Παρά τη σταθερή παραγωγή θρομβίνης, αυτή η ισορροπία συχνά διαταράσσεται οδηγώντας σε αιμορραγικά επεισόδια ή θρομβώσεις. Στη συγκεκριμένη μελέτη εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα χορήγησης FFP στην προαγωγή της παραγωγής θρομβίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς με διαταραχή στις συμβατικές εξετάσεις πήξης.

Μέθοδοι: Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 53 κίρρωτικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Σάο Πάολο από τον Αύγουστο του 2014 μέχρι τον Ιανουάριο του 2018. Οι ασθενείς έλαβαν την ενδεδειγμένη δόση FFP (10-20 ml/Kg) προς έλεγχο επεισοδίου αιμορραγίας ή και προφυλακτικά πριν από επεμβατικές διαδικασίες αν το INR ήταν ≥ 1.5 . Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση του ενδογενούς δυναμικού θρομβίνης (ETP) με θρομβομοντουλίνη (TM) όπως αυτό μετρήθηκε πριν και μετά

τη χορήγηση FFP. Ως ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ορίζεται η περιοχή κάτω από την καμπύλη παραγωγής θρομβίνης και μετράται σε nMol x min.

Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν : 1) η βελτίωση άλλων παραμέτρων παραγωγής θρομβίνης αλλά και των συμβατικών εξετάσεων πήξης (INR/PR και aPTT) έπειτα από τη χορήγηση FFP, 2) τα περιστατικά αιμορραγίας και 3) ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίστηκαν με τη χορήγηση FFP (και εξ ορισμού συνέβησαν εντός 6 ωρών από τη μετάγγιση.)

Αποτελέσματα: Στη μελέτη εντάχθησαν αρχικά 276 ασθενείς, από τους οποίους όμως 205 αποκλείστηκαν στην αρχική διαδικασία screening και 18 στη συνέχεια εφόσον δεν παρουσίαζαν σταθερές καμπύλες παραγωγής θρομβίνης. Η πλειοψηφία των εναπομείναντων ασθενών ήταν άνδρες (n=37, 69.8%) με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας στην πλειοψηφία τους. Ενεργό βακτηριακή λοίμωξη κατά την ένταξη στη μελέτη παρουσίαζε το 43.4% των ασθενών. 28 ασθενείς έλαβαν FFP προφυλακτικά πριν από επεμβατικές διαδικασίες (όπως ενδοσκόπηση, τοποθέτηση κεντρικών γραμμών, διασφαγιτιδική βιοψία, βρογχοσκόπηση, βιοψία μυελού των οστών, ERCP, τοποθέτηση TIPS) ή χειρουργική επέμβαση και 25 σε μια προσπάθεια ελέγχου επεισοδίου αιμορραγίας.

Η χορήγηση FFP φάνηκε ότι οδήγησε σε αύξηση του ETP-TM κατά 5.7%, από 973 σε 1028 nM x min; (p= 0.019). Πριν τη μετάγγιση, παρατηρήθηκε φυσιολογικό ή αυξημένο ETP-TM στο 94% ασθενών, ακόμα και σ' εκείνους τους ασθενείς με βακτηριακές λοιμώξεις. Μόνο ένας ασθενής (1.9%) παρουσίασε αλλαγή σε τιμές ETP-TM που επανήλθαν στο φυσιολογικό εύρος μετά τη μετάγγιση. Αξίζει να

σημειωθεί ότι κανένας από τους ασθενείς με μειωμένο ETP-TM δεν αιμορράγησε. Η μέση μείωση στην ETP-TM ήταν 12.8% σε 18 ασθενείς (34%) έπειτα από μετάγγιση (από 1225 σε 1124 nM x min; $p < 0.0001$). Παρόμοια απάντηση σε μετάγγιση FFP παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αντιροπούμενη κίρρωση και οξεία ρήξη αντιρρόπησης, σε ασθενείς με οξεία επί χρονίας ηπατική ανεπάρκεια, λοίμωξη ή καταπληξία. Η χορήγηση FFP βελτίωσε σημαντικά το INR και aPPT ($p < 0.0001$), αλλά σε μια μειοψηφία ασθενών οι τιμές μειώθηκαν κάτω του cut-off point του 1.5.

Συμπεράσματα: Η χορήγηση FFP βελτίωσε την παραγωγή θρομβίνης και τις συμβατικές εξετάσεις πήξης σε φυσιολογικά επίπεδα σε περιορισμένο αριθμό ασθενών και ελάττωσε ήπια την παραγωγή θρομβίνης στο 34% των περιπτώσεων.

Σχόλιο:

Η πιο σημαντική παρατήρηση της μελέτης είναι ότι η χορήγηση FFP βελτίωσε το ETP με TM μόνο κατά 5.7% παρά την διόρθωση των συμβατικών εξετάσεων πήξης όπως των χρόνων PT και aPTT. Παρόλο που η αύξηση στο σύνολο της παραγόμενης θρομβίνης ήταν μέτρια έπειτα από χορήγηση FFP, μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης παρατηρήθηκε στη μέγιστη τιμή θρομβίνης. Η μέγιστη τιμή φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητη από το ενδογενές δυναμικό θρομβίνης σε μεταβολές των συγκεντρώσεων στους παράγοντες πήξης έπειτα από χορήγηση FFP. Παρ'όλα αυτά οι αιμορραγικές επιπλοκές στη μελέτη αυτή ήταν πολύ σπάνιες για να προβούμε σε ασφαλή συμπεράσματα.



Probabilistic Density Plot showing the modest increase of the endogenous thrombin potential (ETPTM) before and after transfusion in patients with cirrhosis.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι φυσιολογική ή αυξημένη παραγωγή θρομβίνης πριν από τη χορήγηση FFP βρέθηκε στο 96 με 98% ασθενών όπως φάνηκε από τον υπολογισμό του ETP/TM. Μόνο 2 ασθενείς (3.8%) είχαν ETP/ TM κάτω του φυσιολογικού και η χορήγηση FFP βελτίωσε την παραγωγή θρομβίνης μόνο σε έναν εξ αυτών. Παράλληλα, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε επεισόδιο αιμορραγίας. Μία καινούρια παρατήρηση είναι ότι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση αλλά με οξεία ρήξη αντιρρόπησης και οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια ανταποκρίνονται στη χορήγηση FFP με παρόμοιο τρόπο, δηλαδή με σημαντική ποσοστιαία αλλαγή στη μέγιστη τιμή θρομβίνης και μικρή αύξηση στο σύνολο της παραγόμενης θρομβίνης. Πρέπει να σημειωθεί ότι από τη μελέτη εξαιρέθηκαν πολύ βαριά ασθενείς, διότι δε μπορούσαν να εμφανίσουν σταθερές καμπύλες θρομβίνης. Επίσης, δεν μελετήθηκαν

αλλαγές στην ανταπόκριση στα διάφορα στάδια κίρρωσης. Αυτά τα ερωτήματα αξίζει να μελετηθούν σε μέλλουσες μελέτες.

Η δόση των FFP που χορηγήθηκε στη μελέτη αυτή (τουλάχιστον 10ml/Kg) ήταν εντός του εύρους που συστήνεται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Ακόμα και έτσι όμως, το αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε ήταν μέτριο και περιορισμένο σε λίγους ασθενείς. Επομένως, η ευεργετική δράση χορήγησης FFP στην παραγωγή θρομβίνης στην κλινική πράξη αναμένεται να είναι ακόμα μικρότερη λαμβάνοντας υπόψιν ότι σημαντικός αριθμός ασθενών τείνει να λαμβάνει αρκετά μικρότερες δόσεις.

Το γεγονός ότι συμπεριλήφθησαν αρκετοί ασθενείς με βακτηριακές λοιμώξεις ισχυροποιεί τις παρατηρήσεις της μελέτης. Αν και είναι λίγα τα υπάρχοντα δεδομένα για κίρρωτικούς ασθενείς, η απελευθέρωση ενδογενών ηπαρινοειδών από το ενδοθήλιο κατά τη διάρκεια λοιμώξεων και η θρομβοπάθεια που επιφέρει η κατάσταση καταπληξίας (με ενεργοποίηση πρωτεΐνης C) θα μπορούσαν θεωρητικά να διαταράξουν την παραγωγή θρομβίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης προτείνουν όμως ότι ακόμα και σε ασθενείς με κίρρωση και λοιμώξεις ή καταπληξία, η παραγωγή θρομβίνης διατηρείται σε βασικά επίπεδα και είναι μικρό το όφελος της χορήγησης FFP στην αύξηση παραγωγής θρομβίνης.

Ως προς τους περιορισμούς της μελέτης, σημειώνεται ότι εξαιρέθηκαν ασθενείς με καταστάσεις όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προχωρημένη κακοήθεια, εγκυμοσύνη, ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης ή πρόσφατης μετάγγισης εφόσον θεωρήθηκε ότι είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν αυξημένη πηκτικότητα. Δευτερευόντως, ο μικρός αριθμός ασθενών με καταπληξία περιορίζει την εξαγωγή

ασφαλών συμπερασμάτων για αυτή την κατηγορία ασθενών. Τέλος, δε μελετήθηκε το αποτέλεσμα χορήγησης FFP σε διάφορα στάδια κίρρωσης.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της μελέτης αποτελούν ένα επιχείρημα κατά της κοινής πρακτικής για χρήση FFP αδιακρίτως ή κρίνοντας μόνο από τιμές PT και INR. Αντιθέτως, η έκπτυξη ενδαγγειακού όγκου που επιφέρουν, είναι πιθανό να αυξήσει την πίεση στην πυλαία κυκλοφορία και να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας στον ευαίσθητο αυτό πληθυσμό.

Link άρθρου: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30544-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30544-6/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London