

Použitie avatrombopagu u pacienta s chronickým ochorením pečene a ťažkou trombocytopéniou pred veľkou ortopedickou operáciou – kazuistika

MUDr. Lenka Lisá, PhD.¹, MUDr. Ivana Plameňová, PhD., MBA¹, RNDr. Jana Žolková, PhD.¹, MUDr. Peter Lisý², MUDr. Michal Chmúrny, PhD.², MUDr. Juraj Sokol, PhD., MBA¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Ortopedická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Úvod: Chronické ochorenia pečene (CLD) sú etiologicky rôznorodé choroby spojené s komplexnými zmenami v hemostáze. Až takmer 90 % pacientov s cirhózou pečene má trombocytopéniu, ale vyskytuje sa aj u pacientov bez cirhotickej prestavby. Na vzniku trombocytopénie sa podieľa hlavne sekvestrácia trombocytov vo zväčšenej slezine a znížená syntéza trombopoetínu v pečeni, a tým redukovaná trombopoéza. Stupeň trombocytopénie môže byť ľahký až ťažký. Práve ťažký stupeň trombocytopénie komplikuje realizáciu potrebných invazívnych výkonov u pacienta a môže byť dôvodom ich odkladu.

Opis prípadu: V článku je prezentovaný prípad pacienta s trombocytopéniou ťažkého stupňa pri CLD a úspešnou prípravou avatrombopagom pred veľkou ortopedickou operáciou.

Záver: Použitím agonistu trombopoetínového receptora avatrombopagu je možné u pacientov s CLD a plánovaným invazívnym zákrokom dosiahnuť dostatočný a bezpečný počet trombocytov aj bez podania transfúzie koncentráту trombocytov.

Kľúčové slová: chronické ochorenia pečene, trombocytopénia, rebalansovaná hemostáza, avatrombopag, invazívny výkon

The use of avatrombopag in a patient with chronic liver disease and severe thrombocytopenia prior to major orthopaedic surgery – a case report

Introduction: Chronic liver diseases (CLD) are etiologically different diseases associated with complex changes in haemostasis. Up to almost 90% of patients with the liver cirrhosis have thrombocytopenia, but it also occurs in patients without cirrhotic remodelling. Thrombocytopenia is mainly caused by platelet sequestration in the enlarged spleen and reduced thrombopoietin synthesis in the liver, and thus reduced thrombopoiesis. The severity of thrombocytopenia can be mild to severe. The severe thrombocytopenia complicates the necessary invasive procedures and may be the reason for their postponement.

Case description: The article presents the case of a patient with severe thrombocytopenia in CLD and successful preparation with avatrombopag before major orthopedic surgery.

Conclusion: By using an avatrombopag thrombopoietin receptor agonist, it is possible to achieve adequate and safe platelet count in patients with CLD and planned invasive procedure even without transfusion of platelet concentrate.

Key words: chronic liver diseases, thrombocytopenia, rebalanced hemostasis, avatrombopag, invasive procedure

Vask. med., 2025,17(1):58-61

Úvod

Chronické ochorenia pečene (CLD) predstavujú etiologicky rôzne poškodenia pečene. Najčastejšie ide o nealkoholovú steatózu a steatohepatitídu, na druhom mieste je alkoholové poškodenie pečene. Iné príčiny, ako sú vírusové hepatitídy B a C, autoimunitné choroby či liekové poškodenie, sú menej časté (1, 2). Slovenská republika patrí medzi krajiny s veľmi vysokou a stúpajúcou úmrtnosťou na následky pečenných ochorení (3). Bez ohľadu na príčinu sú tieto poruchy sprevádzané komplexnými zmenami v hemostáze, pretože pečeň je miestom tvorby väčšiny koagulačných faktorov aj

inhibítorov koagulácie a ďalších bielkovín, ktoré sa zúčastňujú v regulácii zrážania krvi. Dochádza k zmenám v primárnej hemostáze, hemokoagulácii aj fibrinolýze (4).

Rebalansovaná hemostáza

Hemostáza pri CLD je zmenená na viacerých úrovniach. V dôsledku poruchy syntetickej funkcie pečene sa u pacientov s fibrózou a cirhózou pečene znižuje syntéza takmer všetkých koagulačných faktorov (fibrinogén, faktor II, V, VII, IX, X, XI, XIII). Na druhej strane sa nedostatočne tvoria aj inhibítory koagulácie (antitrombín, proteín C a proteín S).

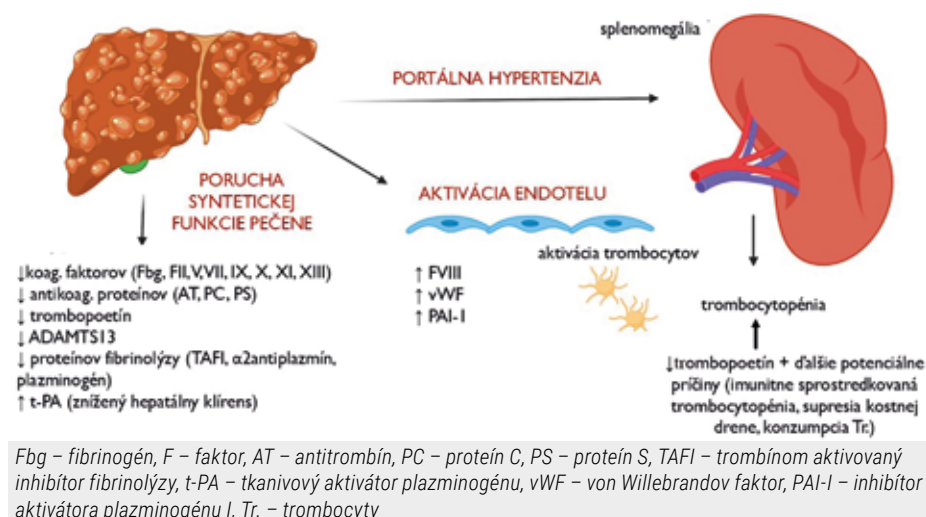
Zvyšuje sa aktivita faktora VIII a von Willebrandovho faktora, znižuje sa syntéza ADAMTS13. Zmeny vo fibrinolýze nastávajú na oboch stranách, nevzniká len hyperfibrinolýza. Zvyšuje sa plazmatická koncentrácia inhibítora aktivátora plazminogénu a znižuje sa hepatálny klírens tkanivového aktivátora plazminogénu, súčasne je redukovaná tvorba antiplazmínu a trombínom aktivovaného inhibítora fibrinolýzy (TAFI). Zároveň však klesá produkcia plazminogénu poškodenou pečeňou. Nastáva aktivácia endotelu a trombocytov (4, 5).

Počet trombocytov u pacientov s CLD je často znížený. Postihuje takmer

90 % pacientov s CLD. Prevalencia trombocytopénie je vyššia u pacientov s cirhózou heparu, menej často sa zistí aj u pacientov bez cirhotickej prestavby pečene. Vzniká z dôvodu zníženej tvorby trombopoetínu v pečeni a sekvestráciou doštičiek pri hypersplenizme. Na trombocytopénii sa spolupodieľa aj priamy toxický vplyv alkoholu na kostnú dreň a tvorba protidoštičkových auto-protilátok na imunitnom podklade (po poškodení pečenej bunky dochádza k aktivácii monocytov a makrofágov, uvoľneniu cytokínov a následnej aktivácii autoreaktívnych B lymfocytov s produkciou auto-protilátok; 6). Stupeň trombocytopénie varíruje – môže byť ľahký ($100 \text{ až } < 140 \times 10^9/\text{l}$), stredne ťažký ($50 \text{ až } < 100 \times 10^9/\text{l}$) až ťažký ($< 50 \times 10^9/\text{l}$). Adhézia trombocytov však zostáva zachovaná vďaka zvýšenej aktivite von Willebrandovho faktora (5, 7). Nastáva nová úroveň hemostázy, tzv. rebalansovaná hemostáza. Komplexné zmeny hemostázy pri chronických ochoreniach pečene sú znázornené na obrázku 1.

V laboratórnych vyšetreniach sa zisťuje predĺženie základných koagulačných časov, znížená plazmatická koncentrácia fibrinogénu a trombocytopénia rôzneho stupňa. Tieto laboratórne abnormality v minulosti viedli k názoru, že pacienti s chronickým ochorením pečene sú automaticky ohrození zvýšeným rizikom krvácania vrátane krvácania pri invazívnych výkonoch. Preto často dostávali rozsiahlu hematologickú prípravu zahŕňajúcu opakované podania trombocytových koncentrátov či čerstvej zmrazenej plazmy. Stav hemostázy u pacientov s CLD je však zmenený komplexne, dosahuje novú úroveň, a preto je potrebné sa na tieto zmeny pozerieť s nadhľadom. Nová hemostatická rovnováha alebo rebalansovaná hemostáza pri chronických ochoreniach pečene je veľmi krehká a labilná. Ľahko sa destabilizuje napríklad infekciou, invazívnym výkonom alebo neadekvátnou transfúznou liečbou (čerstvá zmrazená plazma, erytrocytové koncentráty). Príprava pacientov s CLD na invazívny výkon je náročná. Zmenené výsledky základných koagulačných časov nie sú prediktorom krvácania. Napriek ich predĺženiu je u pacientov s CLD prítomná normálna generácia trombinu. Zároveň

Obrázok 1. Zmeny hemostázy pri chronických ochoreniach pečene (upravené podľa 7)



ich korekcia nezaručuje, že pacient nebude krváčať. Neadekvátnou substitúciou koagulačných faktorov sa môže hemostatická rovnováha pacienta vychýliť aj smerom k hyperkoagulačnému stavu (7-10). U pacientov s CLD sa často zistí splachnická trombóza aj hlboká žilová trombóza či pľúcna embólia. Z krvácajúcich príznakov dominujú kožné a slizničné krvácania (hematómy, epistaxa), klinicky významné je krvácanie z ezofageálnych varixov. Zvýšene krvácajú aj pri invazívnych výkonoch (7, 10). Neprimeranou aplikáciou čerstvej zmrazenej plazmy (ČZP) však hrozí zvýšenie venózneho tlaku a portálnej hypertenzie, čo, naopak, značne prispieva ku krvácaniu. Portálna hypertenzia sa považuje za hlavný rizikový faktor krvácania z ezofageálnych varixov u pacientov s cirhózou pečene (7, 10, 15).

Trombocytopenia môže byť dôvodom odloženia realizácie potrebných invazívnych výkonov u pacientov s CLD, a tým môže komplikovať rutinnú starostlivosť o pacienta. Stupeň trombocytopenie je pri generácii trombinu významnejší než samotná koncentrácia koagulačných faktorov. Generácia trombinu býva zachovaná pri počte trombocytov $50\text{--}60 \times 10^9/\text{l}$ (7, 11-12). Preto sa ťažká trombocytopenia považuje za prediktor peri-intervenčného krvácania. Podľa odborných spoločností sa pred vysokorizikovým invazívnym výkonom odporúča počet trombocytov nad $50 \times 10^9/\text{l}$ (13-14). Vzostup počtu trombocytov je možné dosiahnuť transfúziou trombocytových koncentrátov, čo je však spojené s rizikom posttransfúzných reakcií a refraktérnosti.

Zároveň sú transfundované trombocyty rýchlo eliminované z cirkulácie zväčšeneou slezinou, preto je ich účinnosť len krátkodobá. Ich dostupnosť je komplikovaná a ich použitie si často vyžaduje hospitalizáciu pacienta. Trombocytový koncentrát je však stále základom liečby aktívneho krvácania (14).

Avatrombopag u pacientov s CLD

Avatrombopag je perorálny agonista trombopoetínového (TPO) receptora. Táto malá molekula stimuluje proliferáciu a diferenciáciu megakaryocytov z progenitorových buniek kostnej drene. Má aditívny účinok s TPO na tvorbu trombocytov, nesúťaží s endogénnym TPO pri väzbe na TPO receptor (7, 14, 16). Vďaka nízkej hepatotoxicite je avatrombopag jediný schválený agonista TPO receptora pre pacientov s CLD. Použitie avatrombopagu u pacientov s chronickým ochorením pečene a ťažkou trombocytopéniou pred plánovaným invazívnym výkonom predstavuje veľmi účinnú a bezpečnú alternatívu k podaniu trombocytového koncentráta. Ako bolo overené v dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách ADAPT-1 a ADAPT-2, avatrombopag v porovnaní s placebom znižuje potrebu transfúzie trombocytov u pacientov s CLD pred plánovaným invazívnym výkonom. Avatrombopag významne znižuje aj potrebu liečby krvácania pri alebo po výkone podaním ČZP, trombocytových a erytrocytových koncentrátov, antifibrinolytík či vitamínu K

Tabuľka 1. Rozdelenie invazívnych výkonov podľa rizika krvácania u pacientov skúšaných v klinických štúdiách ADAPT-1 a ADAPT-2 (upravené podľa 14)

Výkony s nízkym rizikom	Výkony so stredným rizikom	Výkony s vysokým rizikom
• punkcia ascitu • punkcia hrudníka • GIT endoskopia	• biopsia pečene • bronchoskopia • chemoembolizácia, etanolová ablácia	• katetrizácia ciev • transjugulárny intrahepatálny portosystémový shunt • zubné výkony • biopsia obličky, nefrostómia • biliárne intervencie • rádiorfrenčná ablácia • laparoskopia

GIT – gastrointestinálny trakt

Obrázok 2. RTG snímka pravého kolenného kĺbu pacienta a) pred operáciou a b) po totálnej náhrade pravého kolenného kĺbu endoprotézou (vlastný materiál)



a podobne. Zároveň nebolo podanie avatrombopagu v klinických štúdiách spojené s rizikom tromboembolickej príhody (7, 14, 16). U pacientov s počtom trombocytov pod $40 \times 10^9/l$ sa odporúča avatrombopag v dávke 60 mg denne per os počas 5 dní, u pacientov s počtom trombocytov v rozmedzí $40 - 50 \times 10^9/l$ je indikovaná dávka 40 mg avatrombopagu denne per os počas 5 dní. Invazívny výkon je ideálne uskutočniť v štvordňovom okne od desiateho dňa od začiatku užívania avatrombopagu, kedy je najvyšší vzostup počtu trombocytov. Nárast trombocytov pretrváva minimálne 7 dní, čo poskytuje čas na zhojenie rany po výkone (14, 16–18). Prehľad invazívnych výkonov a ich rozdelenie z hľadiska rizika krvácania je v tabuľke.

Opis klinického prípadu

Opisujeme prípad 47-ročného pacienta so sekundárnou trombocytopé-

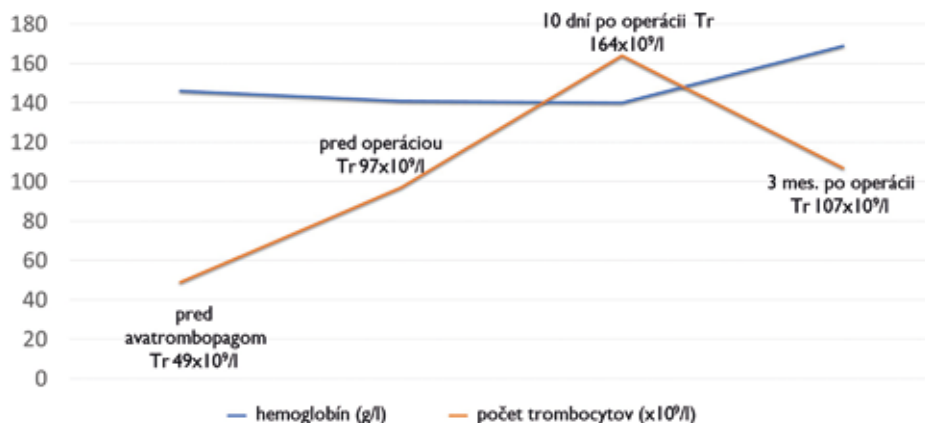
niou stredne ťažkého až ťažkého stupňa pri chronickom ochorení pečene kombinovanej etiológie (steatohepatitída, hereditárna hemochromatóza – kombinovaný heterozygot C282Y/H63D, mierna prítomnosť antitrombocytových protilátok a v minulosti aj abúzus alkoholu, bez cirhotickej prestavby), ktorý bol odoslaný do hematologickej ambulancie s cieľom prípravy pred plánovanou totálnou endoprotézou (TEP) pravého kolena.

Aktuálny počet trombocytov bol $49 \times 10^9/l$, základné koagulačné časy a hladina hemoglobínu boli v norme. V biochemických parametroch pretrvávala elevácia hepatálnych testov, avšak v miernej regresii, pravdepodobne vďaka abstinencii alkoholu. Feritín bol len mierne zvýšený ($415,1 \mu g/l$). Invazívny výkon bol plánovaný už o 7 dní. Príprava avatrombopagom bola indikovaná aj napriek krátkemu časovému oknu. Pacient užíval avatrombopag v dávke 40 mg den-

ne per os počas 5 dní s jedlom. Počas liečby neudával žiadne nežiaduce účinky. Indikácia na užívanie avatrombopagu bola podporená zisteniami štúdií ADAPT-1 a ADAPT-2, kde bol vzostup počtu trombocytov pozorovaný už od štvrtého dňa od začiatku liečby avatrombopagom. Zároveň predpokladaný dlhšie trvajúci efekt avatrombopagu v porovnaní s podaním trombocytového koncentrátu sa zdal výhodný z viacerých dôvodov. Jednak by poskytol čas na ošetrovanie a zhojenie rany, aj aplikáciu tromboprofylaxie heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) v rámci prevencie žilového tromboembolizmu a absolvovanie rehabilitácie. Kontrolný počet trombocytov meraný 5. deň od začiatku užívania avatrombopagu bol prekvapivo vysoký, až $97 \times 10^9/l$. TEP pravého kolenného kĺbu bola realizovaná 7. deň od začiatku užívania avatrombopagu štandardne, parapatellárnym mediálnym prístupom, bez nadmerných krvných strát a bez potreby podania transfúzie trombocytov, erytrocytových koncentrátov či ČZP. RTG snímka pravého kolena pred operáciou a po TEP je na obrázku 2.

Vo včasnom pooperačnom období bol počet trombocytov pacienta stabilizovaný, bez výraznejšieho poklesu (95 , resp. $96 \times 10^9/l$). Pacient začal rehabilitáciu, dostával štandardnú tromboprofylaxiu LMWH. V uspokojivom pooperačnom stave, bez známkov náplne v operovanom kolene, bez secernácie z rany a bez intramuskulárneho hematému bol pacient tretí pooperačný deň prepustený do domáceho liečenia. Kontrola v hematologickej ambulancii bola uskutočnená 10. deň po operácii, kedy sa počet trombocytov úplne znormalizoval ($164 \times 10^9/l$). Pooperačný priebeh bol primeraný, realizované ultrazvukové vyšetrenie žíl pravej dolnej končatiny vylúčilo hlbokú žilovú trombózu či intramuskulárny hematóm. Ďalšia kontrola bola uskutočnená tri mesiace po operácii. Stav pacienta bol podstatne zlepšený, pacientovi ustúpili bolesti, chôdza bola voľná, bez potreby barly. Efekt avatrombopagu pretrvával u pacienta dlhodobo. Počet trombocytov bol ešte aj po troch mesiacoch na úrovni trombocytopénie ľahkého stupňa ($107 \times 10^9/l$). Počet trombocytov a hladina hemoglobínu pacienta pred a po

Obrázok 3. Hodnoty trombocytov a hemoglobínu pred operáciou, perioperačne a po operácii (vlastné výsledky)



operačnom zákroku sú znázornené na obrázku 3.

Diskusia

Avatrombopag je účinný a bezpečný perorálny TPO agonista. Je indikovaný u pacientov s chronickým ochorením pečene a ťažkou trombocytopéniou pred plánovaným invazívnym výkonom. Jeho použitie je pre pacienta pohodlné, užíva sa len krátkodobu v jednej dennej dávke perorálne. Avatrombopag zvyšuje počet trombocytov na bezpečnú úroveň a znižuje potrebu liečby krvácania pri výkone alebo po ňom (7, 14, 16). V niektorých prípadoch umožňuje absolvovať invazívne výkony formou jednodňovej terapie či ambulantnou cestou.

Podanie avatrombopagu u prezentovaného pacienta viedlo k veľmi včasnému vzostupu počtu trombocytov, čo umožnilo zrealizovať plánovanú TEP kolenného kĺbu v termíne, bez potreby odkladu. U pacientov zaradených do štúdií ADAPT-1 a ADAPT-2 neboli realizované ortopedické výkony. TEP kolena je výkon náročný a býva spojený so zvýšeným krvácaním počas alebo po operácii. Tiež čas do operácie bol kratší ako u skúšaných pacientov. Na druhej strane v prospech podania avatrombopagu hral aj jeho dlhšie pretrvávajúci účinok v porovnaní s podaním trombocytového koncentráta. Indikácia avatrombopagu bola podporená výsledkami štúdií ADAPT-1 a ADAPT-2, v ktorých sa prvý vzostup trombocytov pozoroval už od štvrtého dňa od začiatku užívania avatrombopagu. Podanie avatrombopagu v štandardnej odporúčanej dávke 40 mg denne per os 5 dní bolo vysokoefektív-

ne, pacient odpovedal na avatrombopag veľmi rýchlo a žiadne nežiaduce účinky liečby sa u neho nevyskytli. Priebeh operácie nebol komplikovaný krvácaním a transfúzna liečba koncentrátmi trombocytov, erytrocytov či ČZP nebola potrebná. Bezpečný počet trombocytov pretrvával aj v pooperačnom období a umožnil bezproblémové ošetrovanie operačnej rany, podávanie štandardnej tromboprofylaxie LMWH, rehabilitáciu a včasnú demitáciu pacienta. Podanie lieku avatrombopag tiež nebolo spojené so vznikom tromboembolickej príhody. Z užívania avatrombopagu mal prezentovaný pacient jednoznačný benefit.

Záver

Avatrombopag predstavuje jednoduché, rýchle a efektívne riešenie ťažkej trombocytopénie u pacientov s CLD a plánovaným invazívnym výkonom. Pre pacienta je pohodlné užívať liek v jednej dennej dávke perorálne. Avatrombopag je vhodné uprednostniť pred podaním transfúzie trombocytov. Výsledky klinických štúdií aj skúsenosti z praxe ukazujú na dobrú odpoveď pacientov a nekomplikovaný priebeh realizovaných invazívnych výkonov, dokonca aj veľkých operačných výkonov so súčasnou potrebou antikoagulačnej tromboprofylaxie a následnej rehabilitačnej liečby.

Autori vyhlasujú, že nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):1969-1977.

- Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int*. 2018 Feb;38 Suppl 1:2-6.
- Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):718-735.
- Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878-85.
- Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37:778-793.
- Satoh T, Takiguchi H, Uojima H, et al. B cell-activating factor is involved in thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis. *Ann Hematol*. 2022 Nov;101(11):2433-2444.
- Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med*. 2021 Apr 6;10(7):1530.
- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 2011 Sep;9(9):1713-23.
- Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al.; Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):362-71.
- McMurry HS, Jou J, Shatzel J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease. *Eur J Haematol*. 2021 Oct;107(4):383-392.
- van Dievoet MA, Eeckhoudt S, Stephenne X. Primary Hemostasis in Chronic Liver Disease and Cirrhosis: What Did We Learn over the Past Decade? *Int J Mol Sci*. 2020 May 6;21(9):3294.
- Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):440-5.
- Saab S, Bernstein D, Hassanein T, et al. Treatment Options for Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing a Scheduled Procedure. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Jul;54(6):503-511.
- Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):705-718.
- Valla DC, Rautou PE. The coagulation system in patients with end-stage liver disease. *Liver Int*. 2015 Jan;35 Suppl 1:139-44.
- Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, et al. Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol*. 2020 Jan 25;2020:5421632.
- Satapathy SK, Sundaram V, Shiffman ML, et al. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct 6;102(40):e35208.
- Qureshi K, Patel S, Meillier A. The Use of Thrombopoietin Receptor Agonists for Correction of Thrombocytopenia prior to Elective Procedures in Chronic Liver Diseases: Review of Current Evidence. *Int J Hepatol*. 2016;2016:1802932.

MUDr. Lenka Lisá, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy,
Klinika hematológie a transfúziológie
UK v Bratislave, JLF, UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
lenka.lisa@uniba.sk