

*Kalp cerrahisinde antifibrinolitik ajanların
rutin kullanımı*

Dr. Ferdi Menda

Yeditepe Üniversitesi Anesteziyoloji

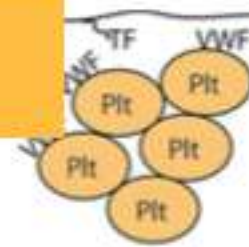
Ve Yoğun Bakım Ana Bilim Dalı

Sunum akışı

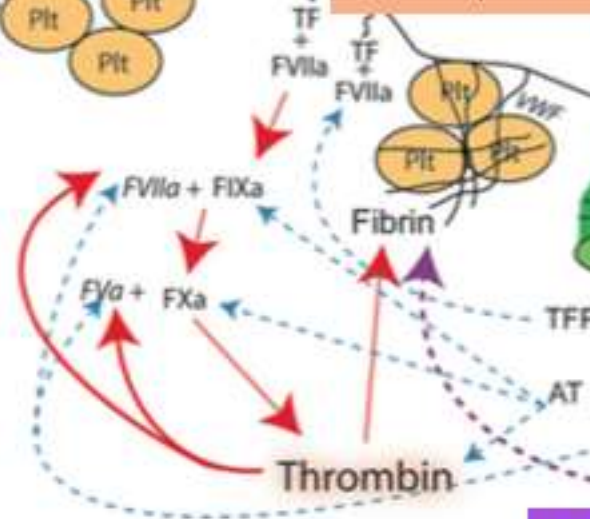
1. Hemostaz mekanizması içinde fibrinolizin yeri ve önemi
2. Kardiyopulmoner baypas pompası ve fibrinoliz ilişkisi
3. Antifibrinolitiklerin etki mekanizması ve mevcut ajanlar
4. Tarihçe
5. Kalp cerrahisinde antifibrinolitik ajanların yararları ve kullanımıyla ilişkilendirilen endişeler
6. Kalp cerrahisinde bu ajanların kullanımıyla ilgili meta- analizler
7. Bu meta-analizlerin diğer çalışmalara olan üstünlükleri
8. Bu ajanların kontrendikasyonları
9. Doz şeması
10. Sonuç

YARA

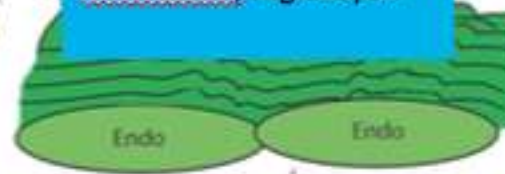
1. Trombositler
Primer tıkaç



2. Koagülasyon
Pıhtının stabilizasyonu



3. Endotel
Inhibitörler, regülasyon

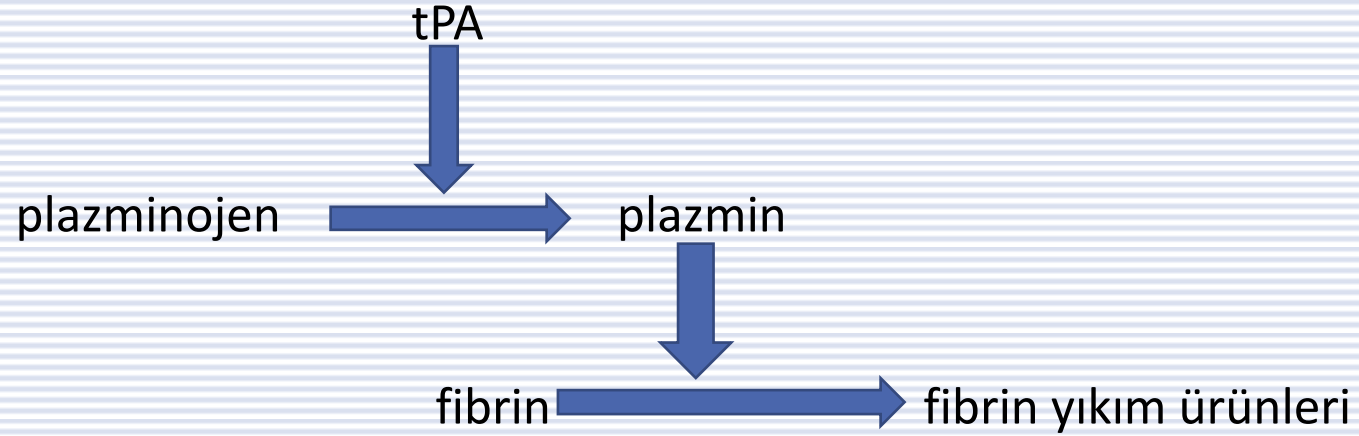


Fibrinoliz
Pıhtı boyunun kontrolü



Kardiyopulmoner Baypas Pompası
(KPBP)

HİPERFİBRİNOLİZ



KPB esnasında:

- tPA seviyesi 5 kat ↑
- Plazmin seviyesi 10-100 kat ↑
- Normal hemostazda fibrinolitik sistem fibrinin yalnızca % 1'ini yıkarken KPB'de % 50'sini yıkar
- Hiperfibrinoliz fibrinojeni kullanarak postoperatif koagülasyon için gerekli fibrin miktarını azaltır
- KPB esnasında oluşan yüksek miktardaki plazmin glikoprotein Ib reseptörüne bağlanarak trombositlere hasar verir

Antifibrinolitiklerin etki mekanizması

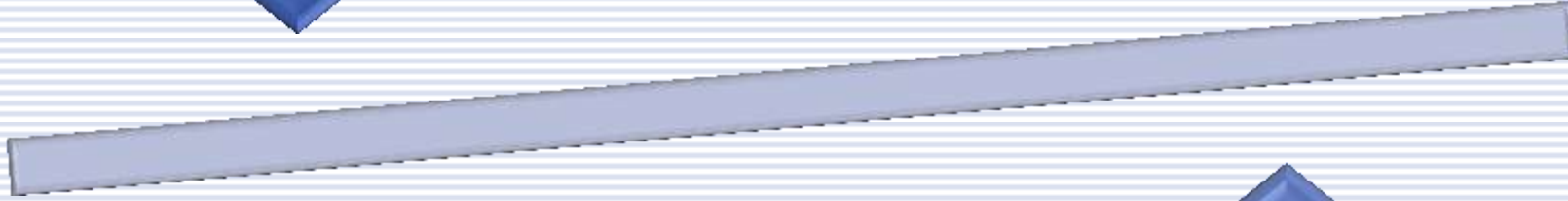
- *Fibrinoliz:*
 - Oluşan trombusun kontrolsüz şekilde yayılmasının önlenmesi
 - Trombus oluşumundan sonra damarın açıklığının sağlanması
- *Antifibrinolitikler:*
 - Serin proteaz inhibitörleri: - Aprotinin
 - Lisin analogları: - Traneksamik asit (TXA)
 - Epsilon aminokaproik asit (E-ACA)
 - Plazminojenin lisin bağlayıcı ünitelerine bağlanarak, fibrin ve fibrinojenin bağlanmasını azaltır ve fibrinolizi inhibe ederler



Kanama ↓

Allojenik kan transfüzyonu ↓

- İnfeksiyon ↓
- hemolitik reaksiyon ↓
- İmmünosupresyon ↓
- Dolaşım yüklenmesi ↓
- maliyet ↓



Tromboembolik olaylar

- Miyokard infarktı
- İnme
- Derin ven trombozu

Renal yetersizlik

Nöbet (TXA için)



Tarihçe:

- ***Aprotinin :***

2007 yılında üretimden kaldırılmadan önce en fazla kullanılan antifibrinolitik

1987'de : Redo kalp cerrahisinde kullanılmaya başlandı

1993'de: FDA tarafından yüksek riskli CABG hastalarında onaylandı

1998'de: FDA tüm CABG hastalarında kullanımını önerdi ve kullanımı ↑↑↑ ve tartışmalar ↑↑

2006'da: FDA Mangano ve Karkouti'nin gözlemsel çalışmalarına dayanarak aprotininin kullanımını spesifik durumlarla sınırladı

2007'de: BART (The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomised Trail) sonrasında üretici firma tarafından üretimi durduruldu.

Bu çalışmalar kalp cerrahisinde kullanılan antifibrinolitiklerin mortaliteyi ve trombotik komplikasyonları artırdığını göstermekteydi.

- Bu çalışmalardan sonra kalp cerrahisinde antifibrinolitiklerin rutin kullanılmasını önerebilmek için :
 - 1- Kalp cerrahisinde antifibrinolitiklerin etkili olduėunu
 - 2- Doėru dozlarda kullanıldığında mortalite ve trombotik komplikasyonları artırmadığını
 - 3- Daha nceki çalışmaların metodolojik hataları olduğunu göstermek gereklidir

Cardiovascular Surgery

Meta-Analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Outcomes of Antifibrinolytic Agents in Cardiac Surgery

Jeremiah R. Brown, PhD; Nancy J.O. Birkmeyer, PhD; Gerald T. O'Connor, PhD, ScD

(Circulation. 2007;115:2801-2813.)

- 242 kontrollü çalışmadan oluşan meta – analiz
 - 31 çalışmada TXA ile plasebo
 - 18 çalışmada E-ACA ile plasebo
 - 5 çalışmada TXA ile E-ACA karşılaştırılmış

Parametreler:

- Kanama (ml cinsinden, intraoperatif ve postoperatif)
- Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hasta oranı
- Re-explorasyon
- Mortalite
- İnme
- Miyokard infarktı
- Renal disfonksiyon

Cardiovascular Surgery

Meta-Analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Outcomes of Antifibrinolytic Agents in Cardiac Surgery

Jeremiah R. Brown, PhD; Nancy J.O. Birkmeyer, PhD; Gerald T. O'Connor, PhD, ScD

(*Circulation*. 2007;115:2801-2813.)

-Kanama ↓

Yüksek doz aprotinin ile: 348 ml

Düşük doz aprotinin ile : 226 ml

Traneksamik asit ile : 240 ml

E-ACA ile : 285 ml

-Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hasta oranı ↓

Yüksek doz aprotinin ile : % 40

Düşük doz aprotinin ile : % 24

Traneksamik asit ile : % 25

E-ACA ile : % 37

Cardiovascular Surgery

Meta-Analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Outcomes of Antifibrinolytic Agents in Cardiac Surgery

Jeremiah R. Brown, PhD; Nancy J.O. Birkmeyer, PhD; Gerald T. O'Connor, PhD, ScD

(*Circulation*. 2007;115:2801-2813.)

Bu çalışmadaki antifibrinolitik dozları :

Yüksek doz aprotinin: 2 milyon ünite bolus
2 milyon ünite pompa- prime
0.5 milyon/saat infüzyon

Düşük doz aprotinin : 1 milyon ünite bolus
1 milyon ünite pompa- prime
0.25 milyon/saat infüzyon

TXA ve E-ACA için : uygulanan dozun etkinliği değiştirmediği görülmüş ve doz ayırımı yapılmadan analiz edilmiş

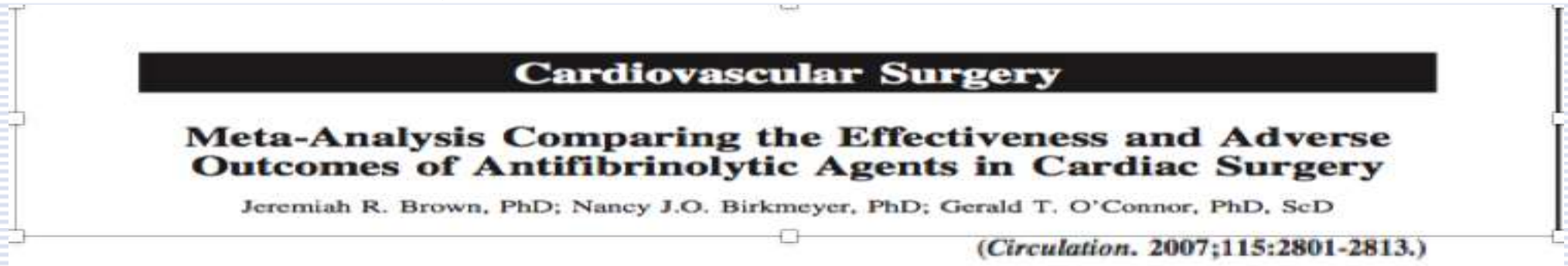


TABLE 1. Comparison of Antifibrinolytic Agents With Placebo

Agent Versus Placebo	Studies	Subjects	Mean Difference (Random Effects)	RR (Random Effects)	95% CI	P
Bleeding						
Total blood loss by agent, mL						
Aprotinin high dose	22	1760	-348	...	-416 to -281	<0.001
Aprotinin low dose	6	515	-226	...	-277 to -175	<0.001
<i>t</i> -Aminocaproic acid	3	144	-240	...	-341 to -140	<0.001
Tranexamic acid	11	1100	-265	...	-394 to -175	<0.001
Patients transfused with pRBC						
Aprotinin high dose	49	4379	...	0.60	0.53 to 0.67	<0.001
Aprotinin low dose	20	1645	...	0.76	0.66 to 0.86	<0.001
<i>t</i> -Aminocaproic acid	10	628	...	0.63	0.44 to 0.90	0.010
Tranexamic acid	22	2429	...	0.75	0.60 to 0.92	0.007
Return to operating room						
Aprotinin high dose	40	3912	...	0.47	0.32 to 0.69	<0.001
Aprotinin low dose	20	1623	...	0.69	0.41 to 1.18	0.176
<i>t</i> -Aminocaproic acid	9	851	...	0.51	0.15 to 1.82	0.301
Tranexamic acid	21	2255	...	0.70	0.44 to 1.11	0.125
Adverse Outcomes						
Mortality						
Aprotinin high dose	43	6175	...	0.89	0.65 to 1.21	0.459
Aprotinin low dose	14	1453	...	1.37	0.72 to 2.59	0.338
<i>t</i> -Aminocaproic acid	6	735	...	1.82	0.55 to 5.98	0.324
Tranexamic acid	18	2229	...	0.67	0.33 to 1.37	0.276
Stroke						
Aprotinin high dose	22	1737	...	0.67	0.30 to 1.47	0.316
Aprotinin low dose	10	1049	...	0.47	0.09 to 2.36	0.360
<i>t</i> -Aminocaproic acid	8	633	...	0.60	0.13 to 2.81	0.518
Tranexamic acid	15	2096	...	1.31	0.59 to 2.93	0.510
Myocardial infarction						
Aprotinin high dose	31	3315	...	1.10	0.83 to 1.45	0.520
Aprotinin low dose	16	1585	...	0.94	0.58 to 1.54	0.816
<i>t</i> -Aminocaproic acid	8	639	...	1.14	0.50 to 2.60	0.758
Tranexamic acid	16	2219	...	0.94	0.51 to 1.74	0.853
Renal failure						
Aprotinin high dose	27	4681	...	1.09	0.68 to 1.77	0.712
Aprotinin low dose	7	786	...	1.86	0.07 to 49.26	0.711
<i>t</i> -Aminocaproic acid	0
Tranexamic acid	3	640	...	1.43	0.30 to 6.85	0.656
Renal dysfunction						
Aprotinin high dose	19	1778	...	1.47	1.12 to 1.94	0.006
Aprotinin low dose	9	1041	...	1.01	0.69 to 1.49	0.961
<i>t</i> -Aminocaproic acid	0
Tranexamic acid	4	684	...	2.02	0.73 to 5.60	0.178



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD001886.

DOI: [10.1002/14651858.CD001886.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001886.pub4).

Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Review)

Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K

**Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic
blood transfusion (Review)**

Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K

- 252 randomize, kontrollü çalışmayı inceleyen meta-analiz
- 25000 hasta
- Antifibrinolitikler ile kan kaybı (kalp cerrahisinde):

Aprotinin ile kanamada intraoperatif :148 ml ↓

postoperatif :369 ml ↓

TXA ile kanamada intraoperatif :166ml ↓

postoperatif :272 ml ↓

EACA ile kanamada intraoperatif :213ml ↓

postoperatif :273 ml ↓

Allojenik kan transfüzyonu:

TXA ile: % 32 ↓?

E-ACA ile: % 30 ↓?



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic
blood transfusion (Review)**

Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K

“Kalp cerrahisinde aprotinin, TXA ve E-ACA plasebo ile karşılaştırıldığında:

- Mortalite
- Miyokard infarktı
- İnme
- Renal yetersizlik İNSİDANSINDA ARTIŞ OLMAMIŞTIR.”



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic
blood transfusion (Review)**

Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K

- **SORU 1:** *Bu iki meta-analize neden ihtiyaç duyuldu?*
- **SORU 2:** *Mangano ve ark ile BART çalışmasında aprotinin ile mortalite ,*

miyokard infarktı,inme ve renal yetersizlik insidansında artış gösterilmiş ve

dünyada üretici firma tarafından piyasadan çekilmemiş miydi?



“Antifibrinolitikler mortalite ve trombotik komplikasyonları artırıyor” (Mangano ve ark)	“ Antifibrinolitikler mortalite ve trombotik komplikasyonları deęiřtirmiyor” (Brown ve ark)
Gözlemsel çalışma	Eksperimentel, randomize çalışma
Bu çalışma dizaynında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde majör sınırlama “ endikasyon karışıklığı”dır (“ <i>Tedavi seçim hataları</i>”)	Bu çalışma dizaynı hem ölçülen hem de ölçülmeyen faktörleri kontrol edebilir, bu nedenle de alternatif tedavilerin etkinliğini değerlendirmede <i>en titiz çalışma dizaynıdır</i>
Bu tür çalışmada ölçülmeyen faktörlerin oluşturduğu istatistiksel hatalar ekarte edilemez	
Antifibrinolitikler klinikte sıklıkla yalnız “ yüksek riskli” hastalarda kullanıldığı için -hatalı olarak- gözlemsel çalışmada mortalite ve trombotik diğer komplikasyonlarda artış saptanmış olabilir	

Aprotinin sonrası ikilemi:

- Aprotininin kullanımdan kaldırılması bir çok klinisyen tarafından tartışmalıdır.

2008 yılında “ Health Canada Expert Advisory Panel “ toplanarak BART çalışması sonuçları üzerine ciddi problemler deklare etti:

- *“Çalışmada primer hedef mortalite değil; masif kanamadır. Bu nedenle çalışmanın gücü mortalite üzerinde yorum yapmak için yeterli değil”*
- *“Randomizasyon yapıldıktan sonra bir çok hasta çalışma dışına alınmıştır, bu vakalar tekrar değerlendirmeye alındığında anlamlı fark saptanmamıştır”*
- *“BART sonuçları Bayesian İstatistiksel modelle incelendiğinde anlamlı değil “*

2011 ‘de “Health Canada” aprotininin tekrar CABG vakalarında kullanılabileceğini bildirdi

Off-pump kalp cerrahisinde antifibrinolitikler



Journal of Cardiothoracic and Vascular
Anesthesia

Volume 25, Issue 1, February 2011, Pages 26–35



Original article

Tranexamic Acid Is Associated With Less Blood Transfusion in Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis

S.C. Adler Ma, BSc  , William Brindle, MPhil, Gillian Burton, BSc, Stuart Gallacher, Fong Cheng Hong, Linda Manelius, Andrew Smith, MEng, Weiyang Ho,

- 8 çalışmadan oluşan meta- analiz
- TXA ile allojenik kan transfüzyonu ↓

Aspirin alan kalp cerrahisi hastalarında antifibrinolitikler

British Journal of Anaesthesia 102 (2): 168–78 (2009)
doi:10.1093/bja/aen377

BJA

Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis

D. R. McIlroy^{1*}, P. S. Myles¹, L. E. Phillips² and J. A. Smith³

¹*Department of Anaesthesia & Perioperative Medicine, Alfred Hospital, Commercial Road, Melbourne, Victoria 3004, Australia.* ²*Department of Epidemiology & Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia.* ³*Department of Surgery, Monash Medical Centre, Melbourne, Australia*

**Corresponding author. E-mail: dm2655@columbia.edu*

- 17 çalışmadan oluşan meta-analiz
- 1620 hasta
- Antifibrinolitikler ile plasebo karşılaştırıldığında:
 - Kanamada 374 ml azalma
 - Hasta başına yapılan kan transfüzyonunda 1.3 ünite azalma
 - Mortalite, AMİ, inme ve trombotik hadiselerde fark yok

Kalp cerrahisinde topikal antifibrinolitikler

Can J Anesth/J Can Anesth (2009) 56:202–212
DOI 10.1007/s12630-008-9038-x

REPORTS OF ORIGINAL INVESTIGATIONS

Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis

L'application topique de médicaments anti-fibrinolytiques pour la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle: analyse méthodique et méta-analyse

Amir Abrishami, MD · Frances Chung, MD ·
Jean Wong, MD

Received: 5 September 2008 / Revised: 25 November 2008 / Accepted: 3 December 2008 / Published online: 12 February 2009
© Canadian Anesthesiologists' Society 2009

- 8 randomize çalışmadan oluşan meta-analiz
- 4 çalışmada topikal TXA ile plasebo karşılaştırılmış
- Doz: 2.5 g / 250 ml izotonik sıvı içinde
1 g / 100 ml izotonil sıvı içinde
- Sonuç: Kalp cerrahisi sonrasında perikardiyal kavite ve/veya mediastene uygulanan topikal TXA ile
24 saatlik drenaj 249 ml ↓
- Yan etki tespit edilmemiş.

Neden topikal uygulama ?

1-“Hedefe yönelik”:

Kalp cerrahisinde perikardta oluşan fibrinolitik aktivite artışı sistemik sirkülasyondakinden daha fazla olduğu için kanamanın kaynağına direkt uygulama

2- “ Sistemik etki minimal”

Perikardiyal kaviteye lokal olarak uygulanan farmakolojik ajanların sistemik absorpsiyonu için perikard doğal bir bariyer ve sistemik absorpsiyon çok düşük

Can J Anesth/J Can Anesth (2009) 56:202–212
DOI 10.1007/s12630-008-9038-x

REPORTS OF ORIGINAL INVESTIGATIONS

Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis

L’application topique de médicaments anti-fibrinolytiques pour la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle: analyse méthodique et méta-analyse

Amir Abrishami, MD · Frances Chung, MD ·
Jean Wong, MD

Received: 5 September 2008 / Revised: 25 November 2008 / Accepted: 3 December 2008 / Published online: 12 February 2009
© Canadian Anesthesiologists’ Society 2009

Traneksamik asiti hangi hastalarda kullanmayalım?

- Etken maddeye karşı bilinen hipersensitivite reaksiyonu
- Devam eden akut venöz veya arteriyel tromboemboli
- Tromboemboli hikayesi olan kişilerde
- Tromboemboli riski yüksek olan kişilerde
- Herediter trombofili
- Eş zamanlı oral kontraseptif kullanan hastalarda dikkat
- Epilepsi hastalarında dikkat

Kalp cerrahisinde traneksamik asid dozları

- Fibrinolizi tam olarak inhibe etmek için gerekli kan konsantrasyonu: 100 $\mu\text{g/ml}$
% 80 inhibe etmek için ise 10-20 $\mu\text{g/ml}$
- Çalışmalarda kullanılan TXA dozları çok değişken:
 - Düşük doz: 10 mg /kg yükleme
1mg/kg/saat infüzyon
 - Yüksek doz: 30 mg/kg yükleme
16mg/kg/saat infüzyon
- Çalışmalarda düşük doz TXA ile dahi , fibrinolizi % 80 inhibe etmek için gerekli kan konsantrasyonunun üzerine çıkabildiği gösterilmiş (28-55 $\mu\text{g/ml}$)

- Erişkinde en sık doz:

10 mg/kg bolus

1 mg/kg/saat infüzyon (Daha yüksek dozlar ile ek fayda sağlanamamış)

- Total 100 mg/ kg üzerindeki dozlar epileptik nöbetler oluşturabildiği için bu dozun aşılması tavsiye ediliyor


- Pediyatrik kalp cerrahisinde:

6 mg/kg bolus

2-3 mg/kg/saat infüzyon dozunun kanda antifibrinolitik etki için yeterli

kan konsantrasyonu oluşturduğu gösterilmiş

Traneksamik aside baęlı epileptik nöbetler

- Total doz > 100 mg/ kg  risk \uparrow
- Olası mekanizmalar:
 - 1- Kortikal GABA reseptörü inhibisyonu
 - 2- Beyindeki rejyonel veya global kan akımının azalmasına bağlı direkt serebral etki ??? (Zayıf ihtimal)

2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines*

The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force:
Victor A. Ferraris, MD, PhD (Chair), Jeremiah R. Brown, PhD, George J. Despotis, MD,
John W. Hammon, MD, T. Brett Reece, MD, Siby P. Saha, MD, MBA,
Howard K. Song, MD, PhD, and Ellen R. Clough, PhD

The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion:
Linda J. Shore-Lesserson, MD, Lawrence T. Goodnough, MD, C. David Mazer, MD,
Aryeh Shander, MD, Mark Stafford-Smith, MD, and Jonathan Waters, MD

The International Consortium for Evidence Based Perfusion:
Robert A. Baker, PhD, Dip Perf, CCP (Aus), Timothy A. Dickinson, MS,
Daniel J. FitzGerald, CCP, LP, Donald S. Likosky, PhD, and Kenneth G. Shann, CCP

“Lisin analogları - TA ve E-ACA- kalp cerrahisinde total kan kaybını ve kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan hasta sayısını azaltırlar ve kan koruyucu tedavide endikedirler (I (A) öneri düzeyi)”

Sonuç:

- *Binlerce hastayı içeren çok sayıda randomize, klinik çalışmanın sonucuna dayanarak; kontrendikasyon olmadığı sürece kalp cerrahisinde antifibrinolitik ilaçların **rutin kullanımı** önerilebilir*

Teşekkürler...