

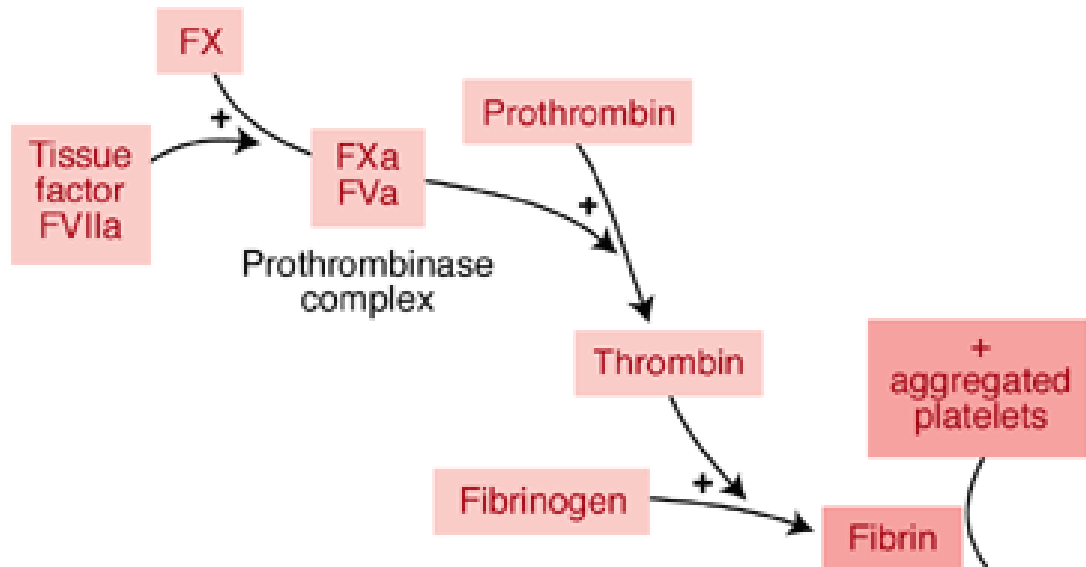


**FIBRINOLÝZA A  
ANTIFIBRINOLYTIKA (NEJEN)  
V KARDIOCHIRURGII – UPDATE  
2014**

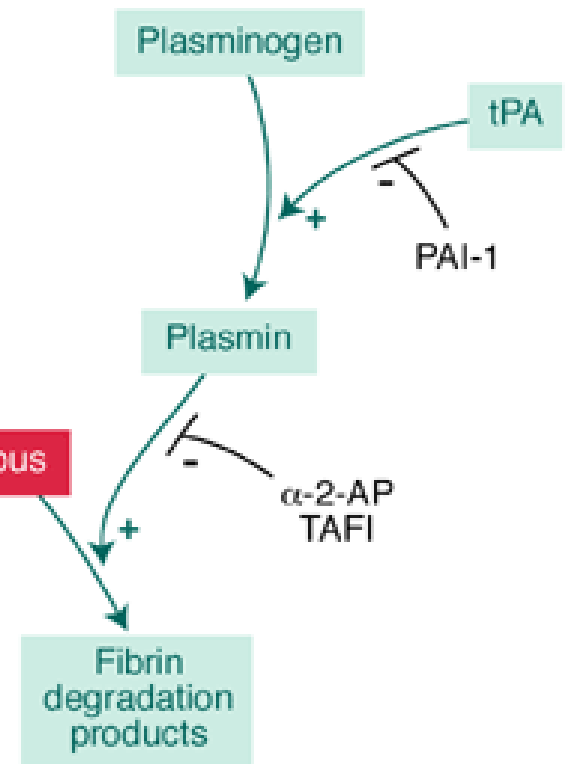
**Roman Hájek, Ivo Flugger, Radek Zezula,  
Martin Šimek, Vladimír Lonský, Ondřej Zuščich**

**Kardiochirurgická klinika, Fakultní nemocnice,  
Olomouc**

### a The coagulation cascade



### b Plasmin-mediated fibrinolysis



## Summary of the coagulation and fibrinolysis cascades

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press

# FIBRINOLYTICKÝ SYSTÉM

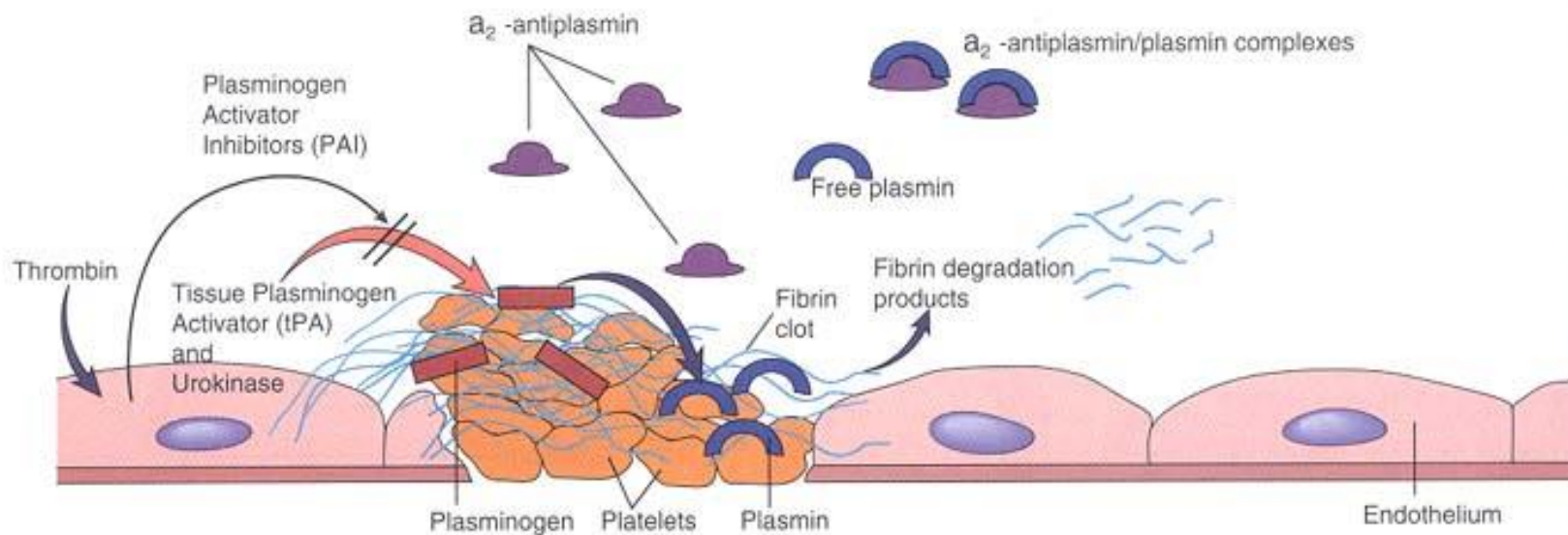
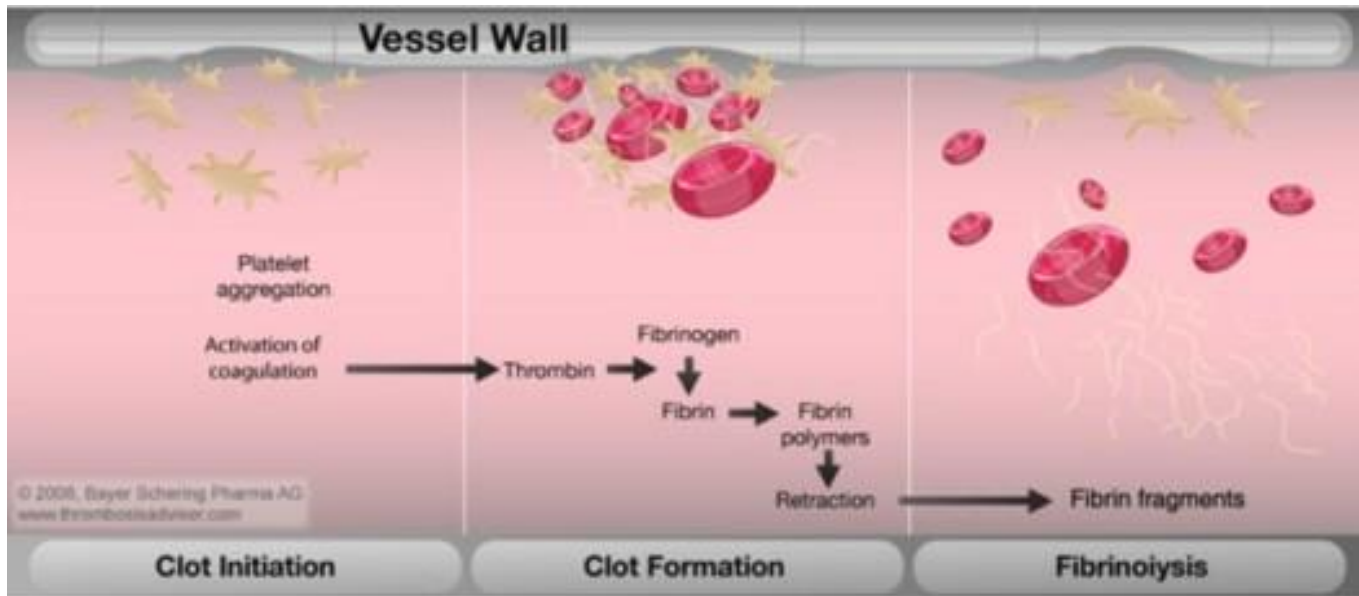
- plazminogen – inaktivní proenzym za určitých okolností konvertován aktivátory na plazmin
- plazmin štěpí fibrin na rozpustné fibrin degradační produkty (FDP)
- mimo regulace hemostázy zasahuje do dalších procesů (remodelace, hojení, malignita, reprodukce)
- fyziologické aktivátory: t-PA - tkáňový (podílí se hlavně na rozpouštění trombů v oběhu), u-PA – urokinázový –podílí se na pericelulární proteolýze
- inhibitory aktivátoru plazminogenu: PAI I-II
- plazmin inhibován  $\alpha_2$  –antiplazminem a též nespecificky  $\alpha_2$ - makroglobulinem



# SLOŽKY PLAZMATICKÉHO FIBRINOLYTICKÉHO SYSTÉMU

	molekul.hmotnost	účinky
plazminogen	88 000	proenzym
plazmin	88 000	aktivní enzym
t-PA	70 000	tkáňový enzym
u-PA	54 000	urokinázový typ
$\alpha$ 2-antiplazmin	70 000	specifický rychle působící plazmatický inhibitor
PAI-I	40 000	endotelem produkováný rychlý inhibitor t-PA i u-PA





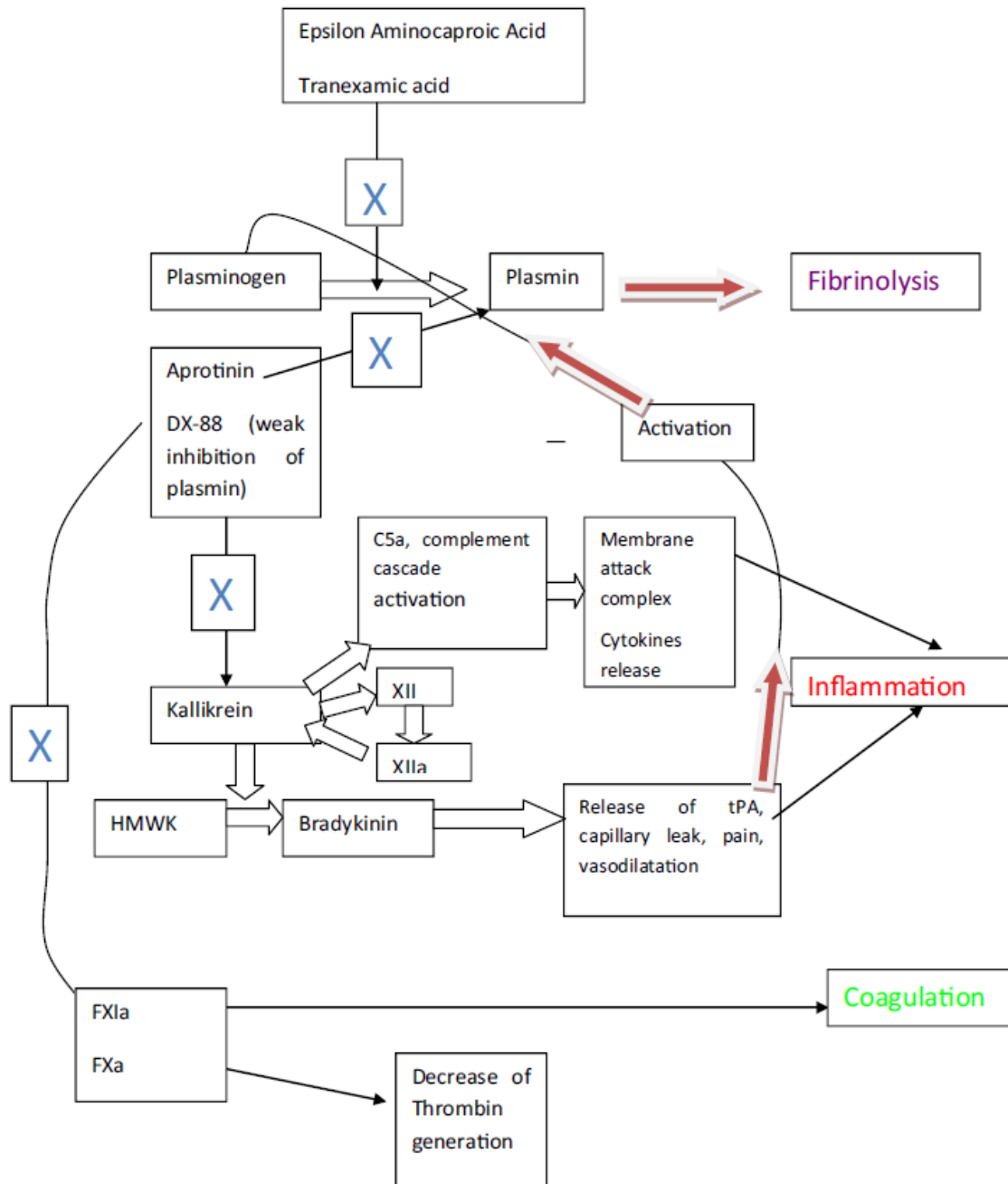


Fig 1. Coagulation, inflammation, and fibrinolytic activation and dysfunction. Various protease inhibitors and antifibrinolytic agents and their interactions with cellular systems in the body are presented. Inhibitors are represented by X as plasmin and kallikrein and factor X and XI inhibitors. The stimulation of fibrinolysis is depicted as filled arrows. C5a, activated complement component; HMWK, high molecular weight kininogen; tPA, tissue-type plasminogen activator. (Color version of figure is available online.)



# MIMOTĚLNÍ OBĚH A HEMOSTATICKÝ SYSTÉM

- kontakt krve s umělým – neendoteliálním povrchem – aktivace vnitřního systému
- porucha integrity cévní stěny – aktivace zevního systému
- exprese TF na povrchu buněk endotelu
- vysoká generace trombinu, aktivace krevních elementů
- SIRS
- rovnováha posunuta k prokoagulaci



# MECHANISMY ALTERACE HEMOSTÁZY PŘI MTO

- Endoteliální dysfunkce, abnormální endotel/celulární interakce
- Účinek heparinu
- Trombocytopenie – hemodiluce, konsumpce, sekvestrace, hodnoty pod 50G/l nevedou ke krvácení bez přítomnosti jiných poruch
- Dysfunkce destiček – nejčastější porucha





# ANTIKOAGULACE BĚHEM MTO

- Heparin od 1937 3mg/kg
- akcelerace inhibice trombinu antitrombinem
- komplex heparin/AT nemůže inaktivovat trombin vázaný na fibrin a povrchy destiček
- po rozpuštění trombu fibrinolýzou uvolnění aktivního trombinu a zesílení koagulace
- Klinické problémy: heparinová resistance, HIT, rebound (reziduální heparinizace po antagonizaci), heterogenita a variabilita UFH



# MECHANISMY ALTERACE HEMOSTÁZY PŘI MTO

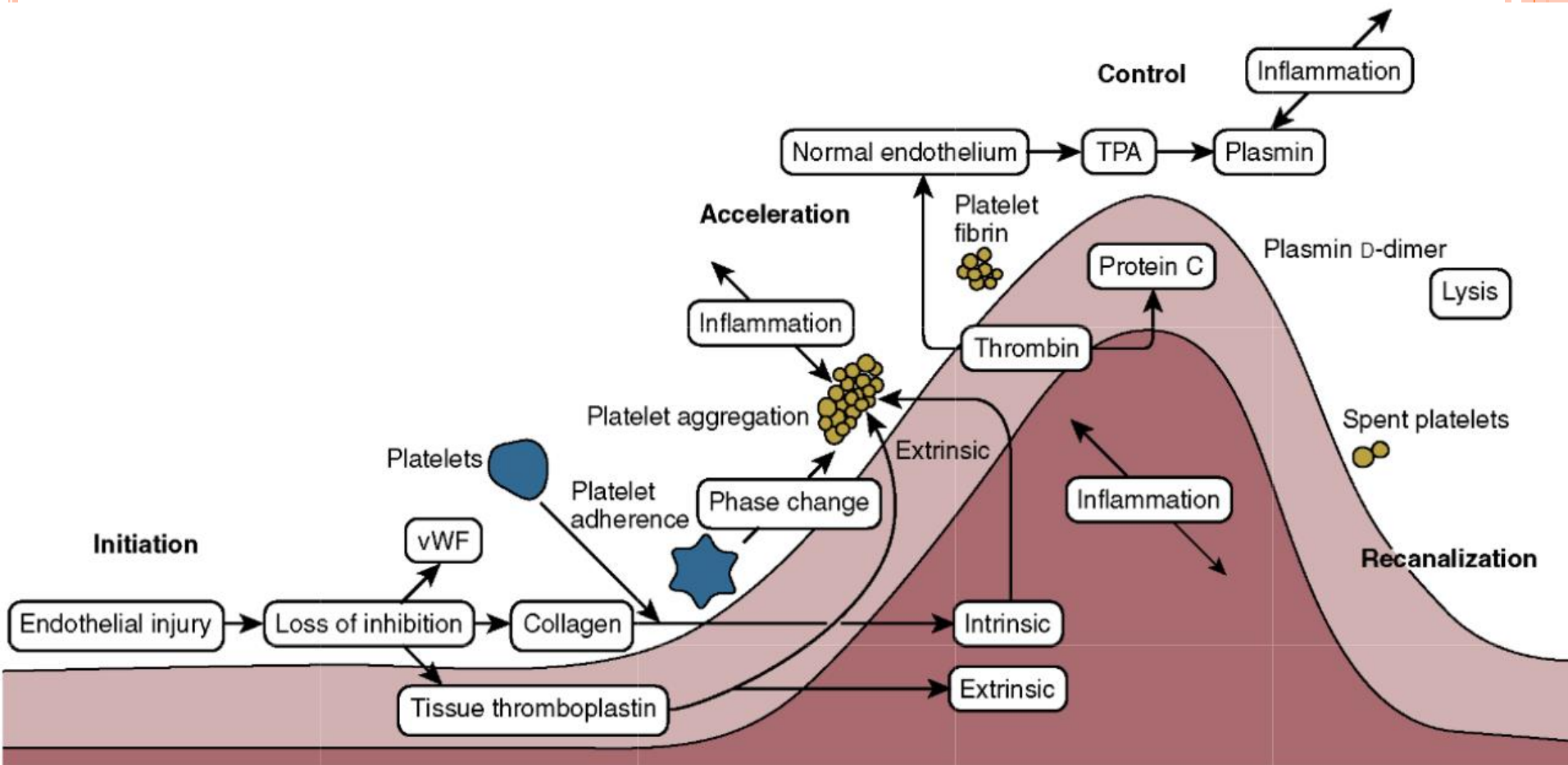
- Koagulopatie: hemodiluce, konzumpce koagulačních faktorů, vysoké dávky heparinu vedou k aktivaci vnitřního systému
- Primární fibrinolýza: vyvolaná endoteliálními aktivátory plazminogenu
- Sekundární fibrinolýza – zpětnovazebná aktivace plazminu při tvorbě fibrinu
- Hypotermie – zpomalení enzymatické koagulace, destičky mírnou hypotermií aktivovány, hlubší inhibovány
- Vliv léků (vasodilatancia, inhibitory PDI)



# VLIV IMUNITNÍ ODPOVĚDI

- Cytokiny snižují expresi trombomodulinu a aktivaci proteinu C, zvyšují expresi TF
- Exprese CD 11b na povrchu monocytů – přímá aktivace f.X
- Nejasná role leukocytů / leuko. filtrů
- Aktivace buněčné i plazmatické imunity detekovatelná i po 24h od MTO
- Prokoagulace i u výkonů bez MTO





# ROLE FIBRINOLYTICKÉHO SYSTÉMU

- Fibrinolytický systém v tradičním chápání představuje protiváhu plasmatické koagulaci a aktivaci destiček směřující k tvorbě trombu.
- Fyziologická fibrinolýza je součástí remodelačních a reparačních procesů. Patologická fibrinolýza je chápána jako předčasné rozpouštění nově formovaných fibrinových formací, což ve spojitosti s chirurgickým výkonem vede k expozici poškozených cév a krvácení.
- Jako hyperfibrinolýza jsou označovány stavy , kdy dojde k převaze tvorby plazminu nad kapacitou jeho přirozených inhibitorů. (*Penka*).
- Někteří autoři (*Spiess*) hovoří o lokalizované fibrinolýze jako normální složce hemostázy na rozdíl od systémové fibrinogenolýzy způsobené vysokou hladinou cirkulujícího plazminu.



# FIBRINOLÝZA

- Fibrinolýza je závislá na hladině cirkulujícího plazminogenu uvolňovaného do plasmy hepatální syntézou v množství cca 200 mg/l.
- Fyziologický aktivátor plazminogenu t-PA je serinová proteáza syntetizovaná endotelem a uvolněná podněty, jako fyzická zátěž, stres, venosní okluse či některé léky, například heparin.
- Přítomnost fibrinu zesiluje aktivitu t-PA 1000 násobně. Abnormálně malá množství t-PA působí remodelaci koagula

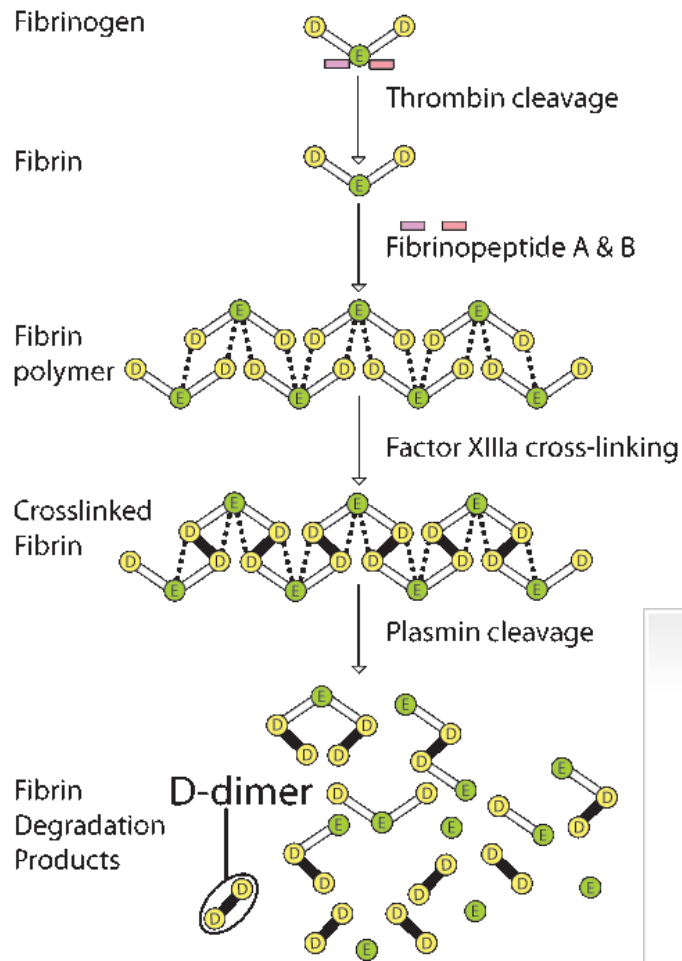


# AKTIVACE FIBRINOLÝZY PŘI MTO

- Během MTO je endotelem uvolňován t-PA ve zvýšené míře, současně je zejména vlivem heparinu zesílena produkce jeho inhibitoru PAI-1, zejména trombocyty.
- Tvorba komplexů t-PA/PAI-1 snižuje hladinu volného PAI –1. F XIIa konvertuje plazminogen na plazmin a ten štěpí fibrin na monomery a dále fragmenty označované jako fibrin – degradační produkty, z nichž domény D tvoří dimery klinicky užívané k detekci fibrinolýzy.
- Lýza fibrinogenu není fyziologický děj, je charakterizovaná přítomností B - beta fragmentu. Vzniká při použití neselektivních aktivátorů plazminogenu. Na aktivaci fibrinolýzy se podílejí též aktivované leukocyty.
- Lze rozlišit primární fibrinolýzu vyvolanou endogenními aktivátory plazminogenu a sekundární, jako odpověď na excesivní tvorbu trombinu.



# Generation of D-dimer from cross-linked fibrin



Reagent (1): D-dimer buffer (1)  
 Reagent (2): D-dimer latex test solution (2)

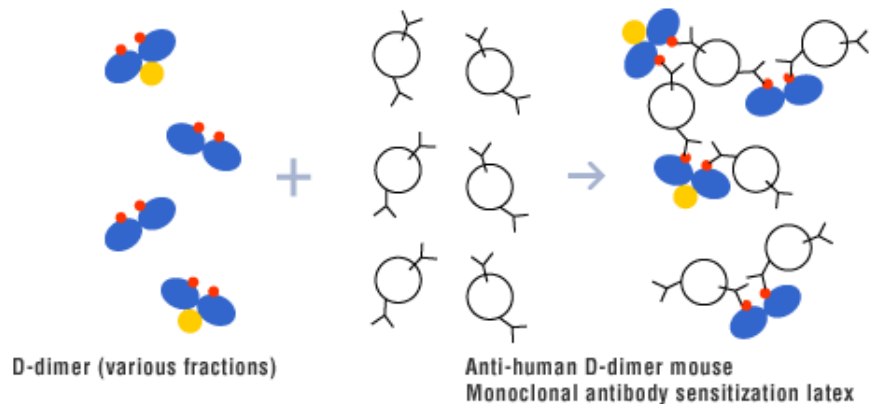
Sample 12  $\mu$ L  
 Reagent (1) 100  $\mu$ L

Reagent (2) 100  $\mu$ L

37°C, 5 minutes

Measurement\*      Measurement\*

\*Difference of absorbance between 570 nm and 800 nm  
 (Hitachi 7170 type)





# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

- FDP vznikají štěpením fibrinogenu a fibrinu působením enzymu plazminu.
- Normální hodnoty: negativní, kvantitativně 0 – 20 µg/ml.
- Pozitivita je nacházena při TEN, trombolytické léčbě, DIC, sepsi, odvržení transplantovaných štěpů, hepatopatii, zánětu.
- Fyziologicky se vyskytují v těhotenství, po porodu, při menzes.
- Jsou užívány k monitorování průběhu DIC a systémové fibrinolýzy. FDP detekují primární i sekundární fibrinolýzu..

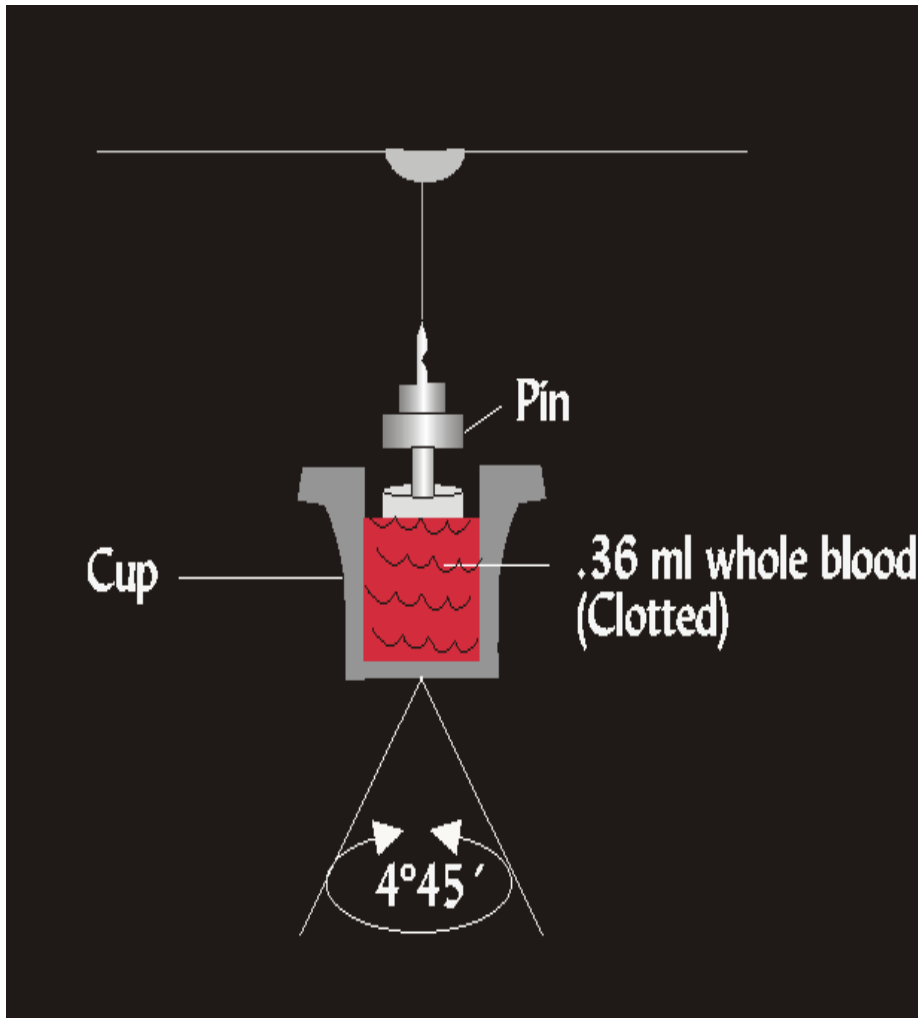


# LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

- D- dimery jsou specifické štěpné produkty fibrinu a jejich pozitivita svědčí o aktivaci krevního srážení a fibrinolýzy.
- Normální hodnoty: negativní, kvantitativně 0 – 400 ng/ml
- Zvýšená hladina se vyskytuje při žilní trombóze, plicní embolii, DIC, sepsi, komplikacích těhotenství.
- Test k monitorování průběhu DIC a systémové fibrinolýzy. D-dimery detekují sekundární fibrinolýzu



# TROMBOELASTOGRAFIE-TEG® (HAEMOSCOPE)

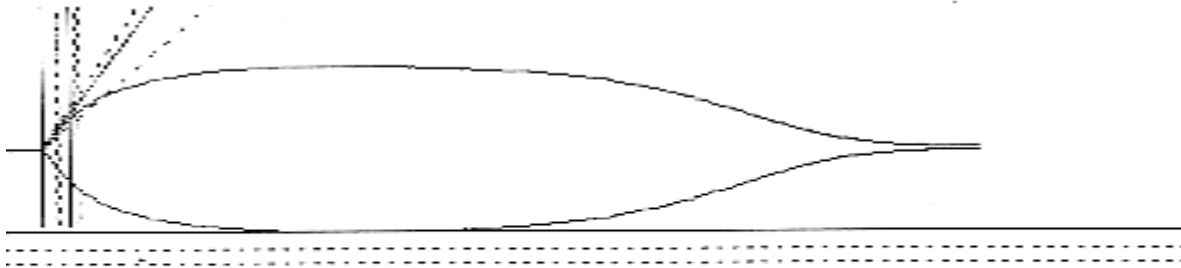


## PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ FIBRINOLÝZA

- Primární: vyvolaná endogenními aktivátory plazminogenu.
- Sekundární: odpověď na excesivní tvorbu fibrinu.
- TEG kritéria fibrinolýzy: relativní pokles maximální amplitudy na TEG ve 30. minutě - LY 30 >7,5%, resp. LY 60 >13%, při hodnotách >9% doporučeno podání antifibrinolytika.
- Při primární fibrinolýze arbitrárně stanovena hodnota CI < 1,0, při sekundární CI > 3,0.

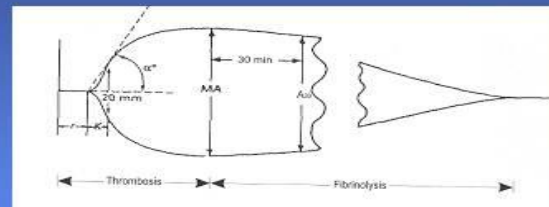


# PRIMÁRNÍ FIBRINOLÝZA NA TEG



18 mm scale	SP (mm)	R (mm)	K (mm)	MA (mm)	Ang (deg)	LY30 (%)	LY60 (%)
Pt:	7.0	7.5	5.0	49.8	64.0	6.5	
NR:		10-14	3-6	59-68	54-67		

## THROMBOELASTOGRAPHY *Fibrinolysis*



### LY30

•measures % decrease in amplitude 30 minutes post-MA (A30)

•gives measure of degree of fibrinolysis

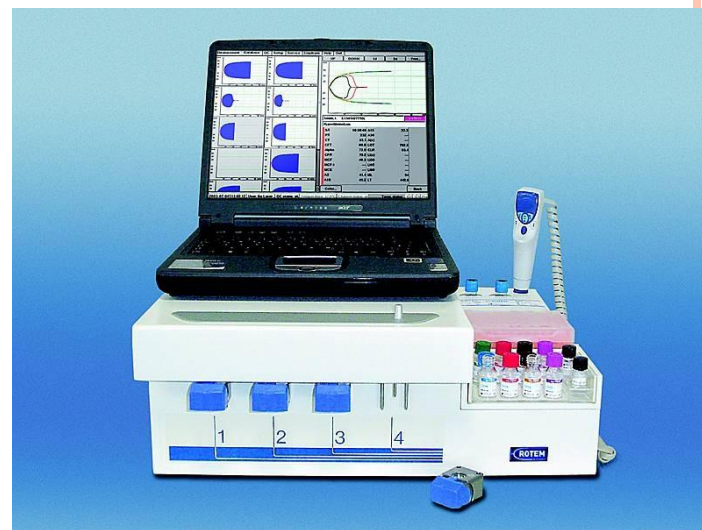
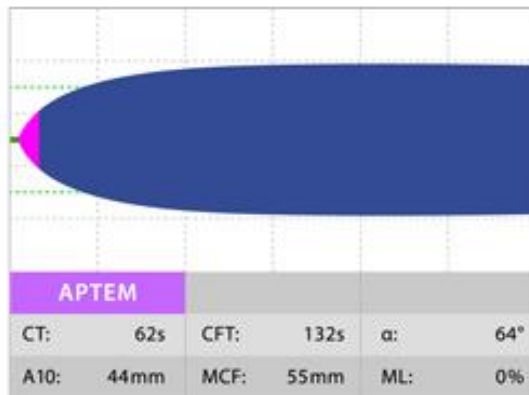
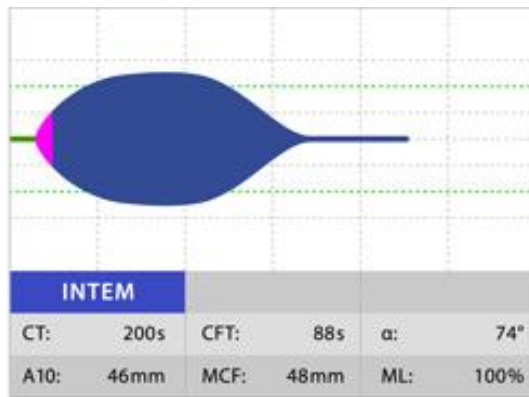
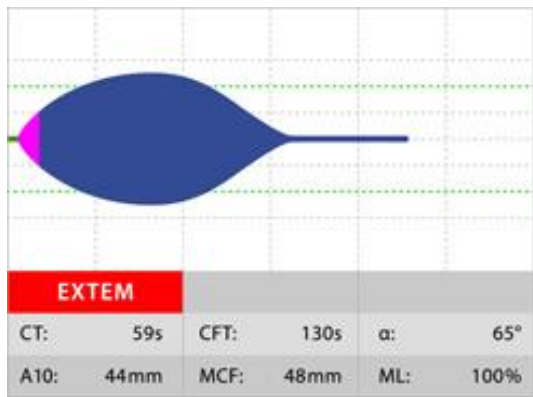
•normal range

- < 7.5% (native blood)
- < 7.5% (kaolin-activated)

•LY60 / A60

- 60 minute post-MA data

# ROTEM® - HYPERFIBRINOLÝZA



# APROTININ

- izolován ve 30.letech, do kliniky v 50.letech, původně k léčbě pankreatitid
- polypeptid, m.h. 6500
- nespecifický inhibitor mj.zasahující i aktivní centrum serinových proteáz (= serpin)
- inhibuje kallikrein, trypsin, urokinázu, elastázu,...
- zasahuje do kontaktního systému (f.XII), APC,RAAS
- snižuje aktivaci neutrofilů a uvolnění prozánětlivých cytokinů (TNF $\alpha$ )
- v zásadě antikoagulační efekt: inhibice f.\XII a trombinu, na druhou stranu antifibrinolytický
- prezervace trombocyt.membránových glykoproteinů Ib, inhibuje PAR (platelet protease.activated receptor)







# APROTININ

- extrahován z bovinních plic
- riziko anafylaxe při opak. podání < 6 měsíců
- incidence anafylaxe v databázi 12 000 pacientů je 0,09% pro primární podání a 1,5% pro reexpozici, maximum rizika mezi 4 a 30.dnem (2,4-18,8%)
- testovací dávka  $10^4$  KIU 10min před nabíjecí dávkou doporučená výrobcem je nespolehlivá
- metabolizován lyzosomálními enzymy
- vylučován renálně
- poločas eliminace 5-10h



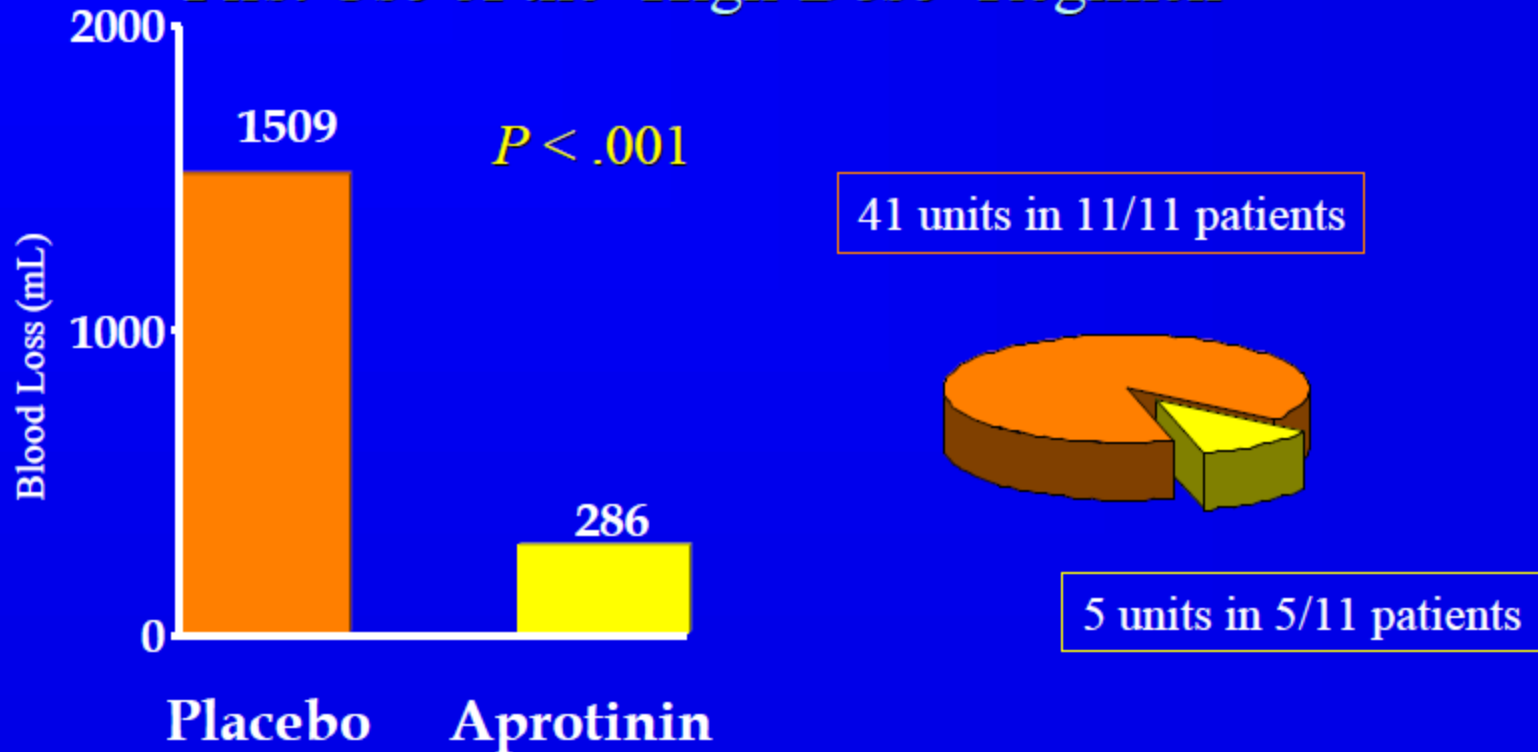
## APROTININ V KARDIOCHIRURGII

- zaveden v 90.letech u komplexních výkonů
- *Royston, Lancet 1992* – soubor 22 pacientů s výraznou redukcí krevních ztrát
- Doporučené dávkování „Full Hammersmith Regimen“: úvodní dávka  $2 \times 10^6$  KIU jako součást primingu MTO a dále 500 000 KIU/h kontinuálně
- Obvykle užívány nižší dávky - poloviční
- Jediná látka v kardiochirurgii s evidencí IA pro redukcí peroperačního krvácení, počtu transfuzí a četnosti revizí pro krvácení (SCA/STS Guidelines do roku 2011)



# Aprotinin in Repeat Cardiac Surgery

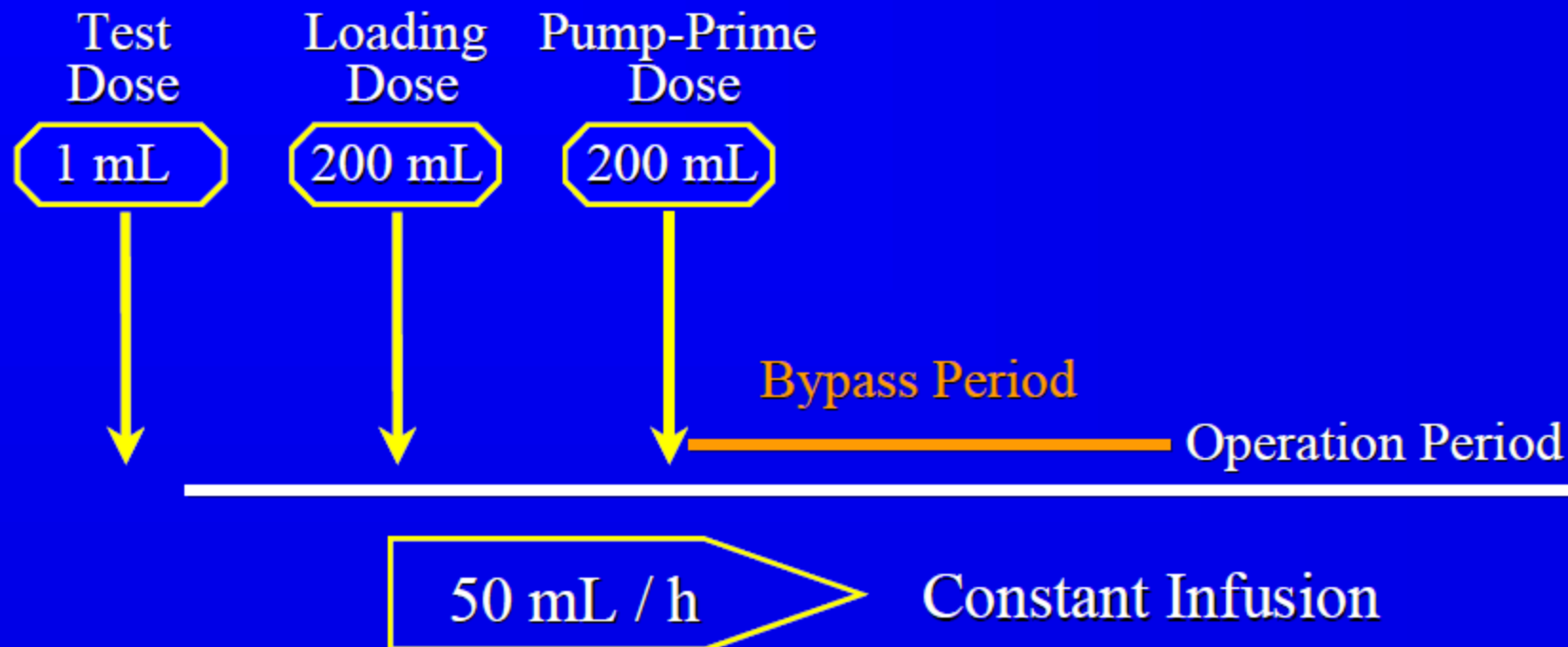
First Use of the 'High-Dose' Regimen



Royston et al Lancet 1987 Dec 5;2:1289-1291

# High-Dose Aprotinin

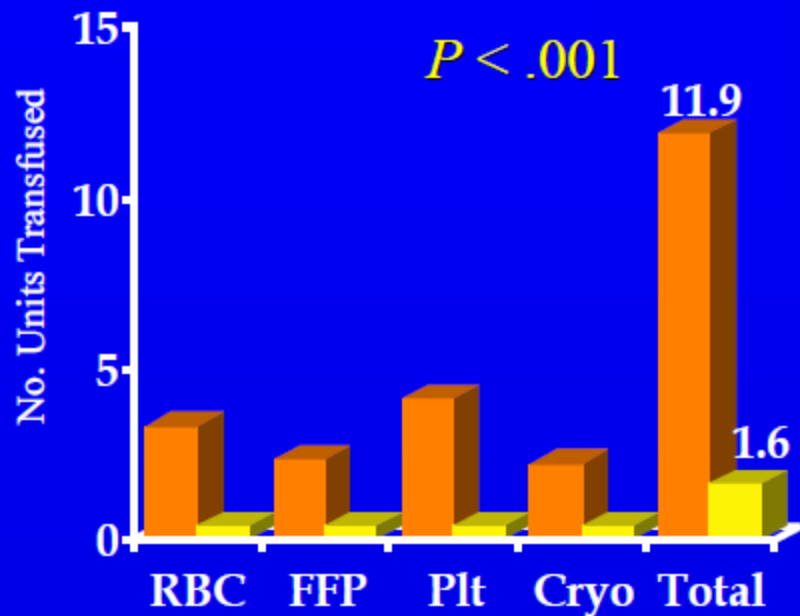
## Original Administration Regimen



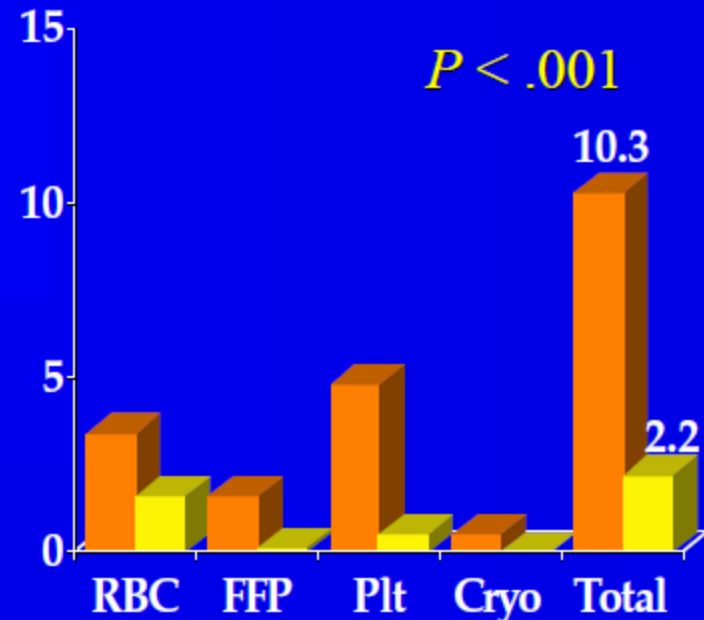
Royston et al Lancet 1987 Dec 5;2:1289-91

# Aprotinin Use in CABG Reoperations

## Donor-Blood-Product Requirements

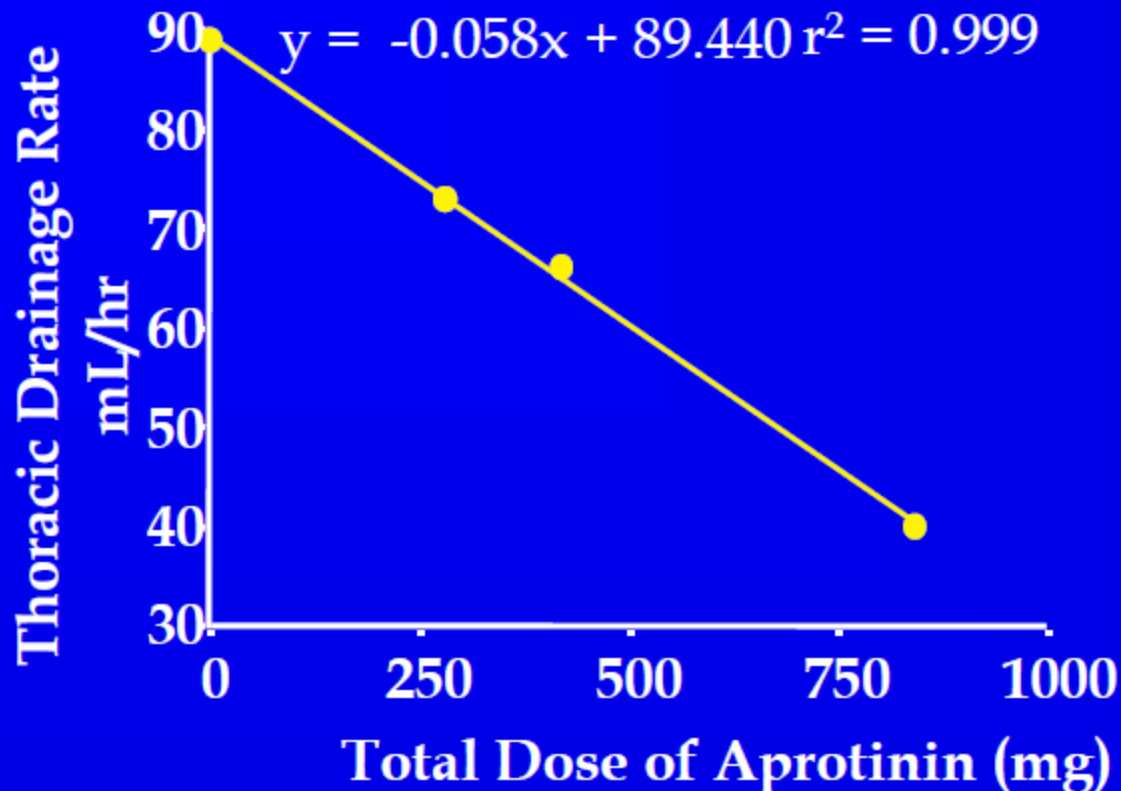


Lemmer et al  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:543-53



Levy et al  
Circulation 1995;92:2236-44

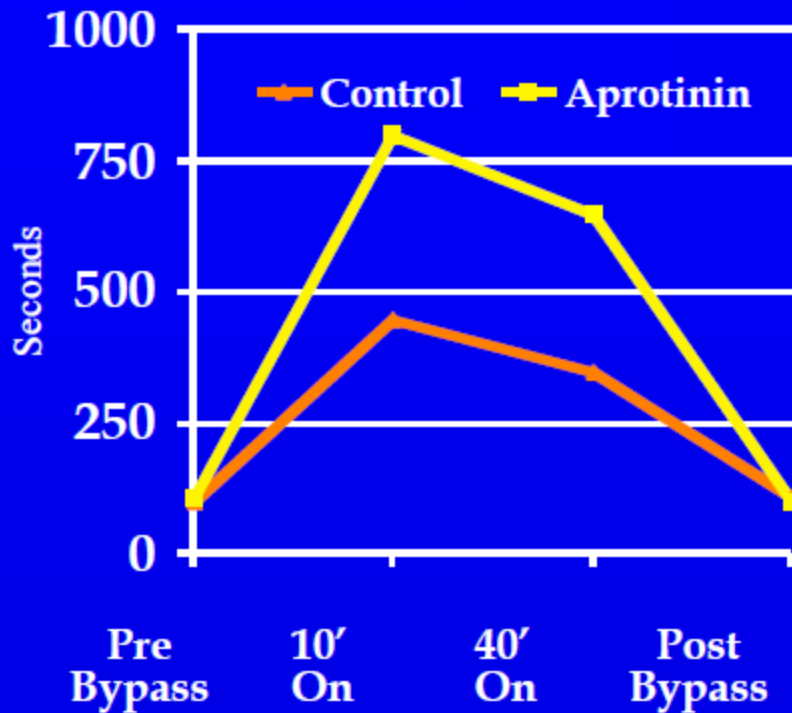
# Aprotinin Dose vs Thoracic Drainage Rate



Royston D. In: Machiraju VR, ed. Redo Cardiac Surgery in Adults.  
New York: CME Network, 1998:10-22.

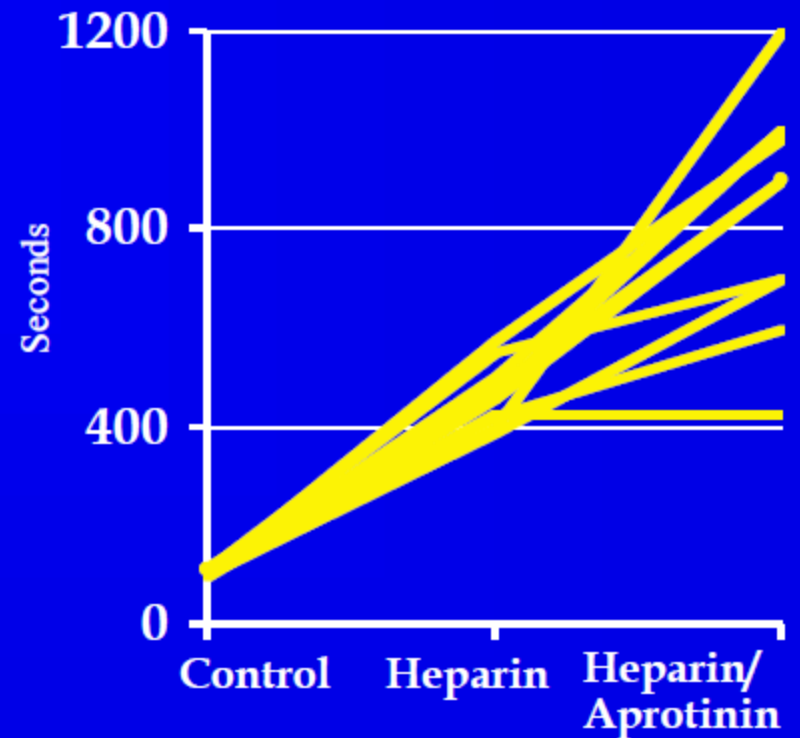
# The ACT and Aprotinin

## *In vivo* Action



Royston D  
J Cardiothorac Anesth 1989;3:80

## *In vitro* Action



Royston D  
In: Pifarre R, ed. 1993

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery

Dennis T. Mangano, Ph.D., M.D., Iulia C. Tudor, Ph.D., and Cynthia Dietzel, M.D.,  
for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group  
and the Ischemia Research and Education Foundation\*





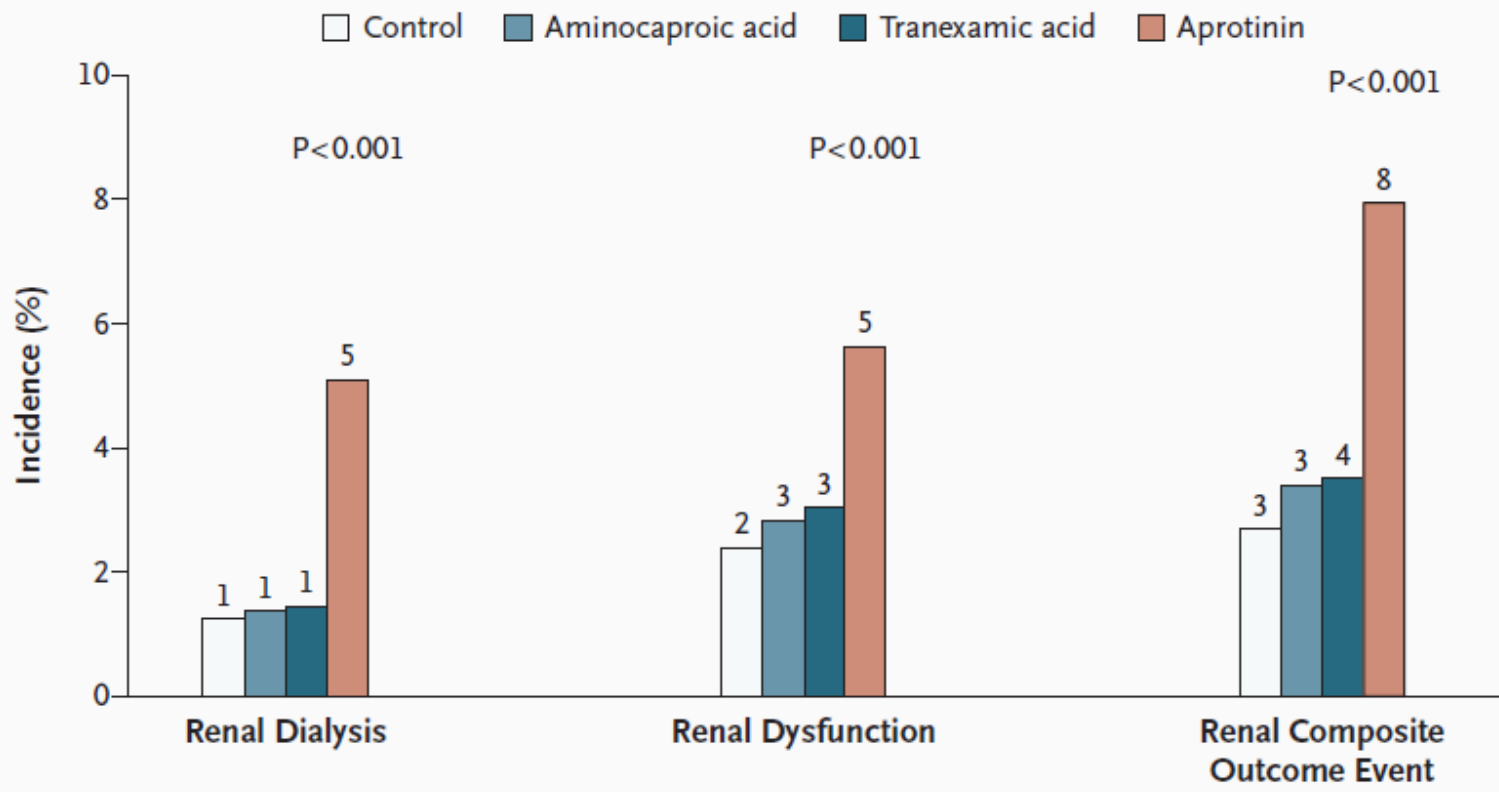
## **METHODS**

In this observational study involving 4374 patients undergoing revascularization, we prospectively assessed three agents (aprotinin [1295 patients], aminocaproic acid [883], and tranexamic acid [822]) as compared with no agent (1374 patients) with regard to serious outcomes by propensity and multivariable methods. (Although aprotinin is a serine protease inhibitor, here we use the term antifibrinolytic therapy to include all three agents.)

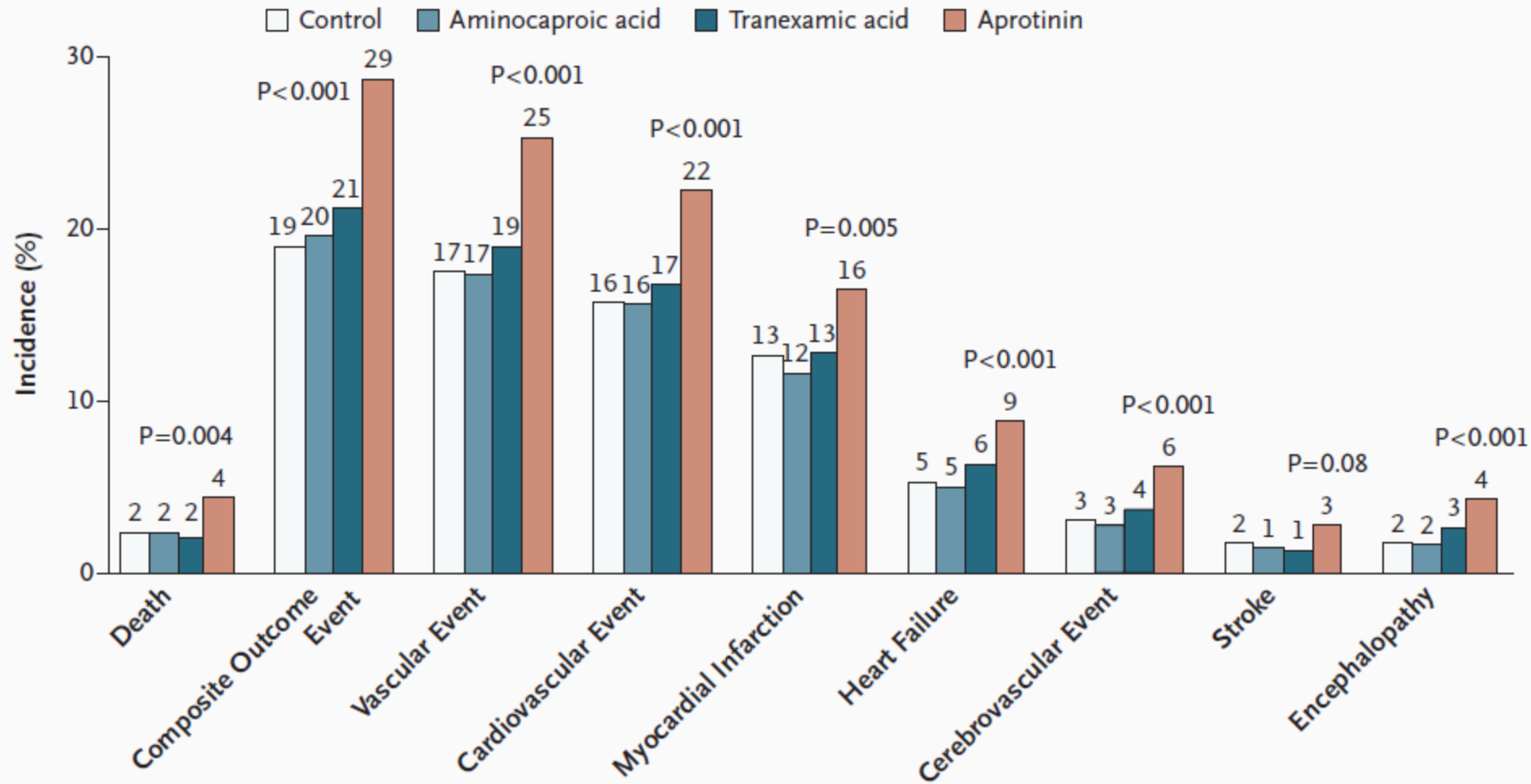
## **RESULTS**

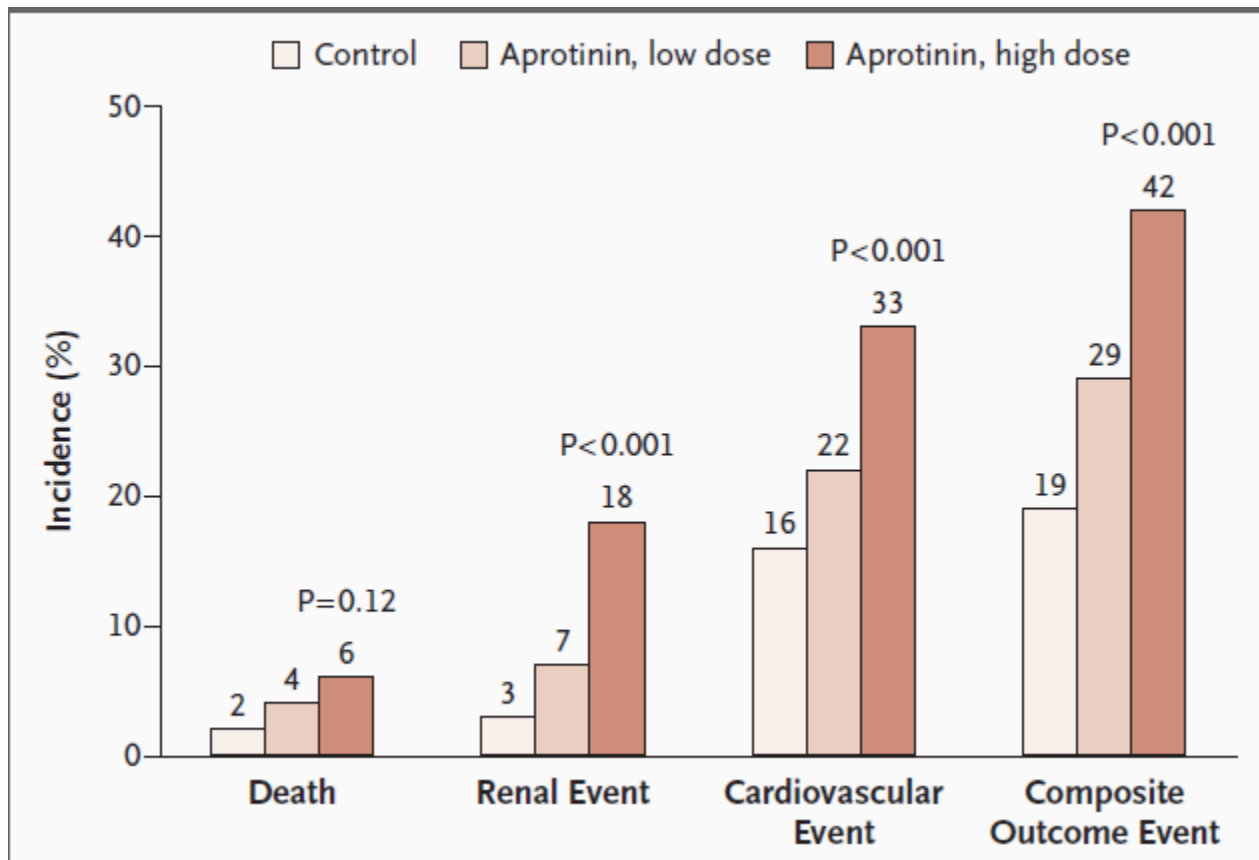
In propensity-adjusted, multivariable logistic regression (C-index, 0.72), use of aprotinin was associated with a doubling in the risk of renal failure requiring dialysis among patients undergoing complex coronary-artery surgery (odds ratio, 2.59; 95 percent confidence interval, 1.36 to 4.95) or primary surgery (odds ratio, 2.34; 95 percent confidence interval, 1.27 to 4.31). Similarly, use of aprotinin in the latter group was associated with a 55 percent increase in the risk of myocardial infarction or heart failure ( $P < 0.001$ ) and a 181 percent increase in the risk of stroke or encephalopathy ( $P = 0.001$ ). Neither aminocaproic acid nor tranexamic acid was associated with an increased risk of renal, cardiac, or cerebral events. Adjustment according to propensity score for the use of any one of the three agents as compared with no agent yielded nearly identical findings. All the agents reduced blood loss.

A



B





**Table 1 Components of massive postoperative bleeding and renal failure**

	Aprotinin	Tranexamic acid	EACA	Aprotinin vs. tranexamic acid (95% CI)	Aprotinin vs. EACA (95% CI)
Bleeding from chest tube (%)	5.3	7.5	8.3	0.70	0.63
Massive transfusions (%)	2.1	2.2	2.8	0.93	0.73
Death due to massive bleeding (%)	1.4	1.0	0.5	1.36	2.75
Reoperation for bleeding (%)	5.5	8.1	8.2	0.68	0.67
Any massive bleeding (%)	9.5	12.1	12.1	0.79	0.79
Renal failure	16.8	17.9	17.1	0.94	0.98
Postoperative dialysis	3.1	3.1	2.7	0.99	1.15

CI, confidence interval; EACA, epsilon-aminocaproic acid; RBCC, red blood cell concentrate. Data from [7].

**Table 2 Outcome**

	Patients	Massive bleeding (%)	Death (%)	RBCC transfusions (%)
Total	2331	11.2	4.6	61.8
Aprotinin	781	9.5	6.0	53.7
Tranexamic acid	770	12.1	3.9	65.7
EACA	780	12.1	4.0	65.9

CI, confidence interval; EACA, epsilon-aminocaproic acid; RBCC, red blood cell concentrate. Data from [7].

**Table 3. Propensity-Adjusted Effect of Treatment on Ischemic Outcome Events.\***

Outcome Event	Predictors in Multivariable Logistic-Regression Model	Patients Undergoing Primary Surgery (N= 3013) <sup>†</sup>		Patients Undergoing Complex Surgery (N= 1361) <sup>‡</sup>	
		P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)
Death	Aprotinin vs. control	0.22	1.59 (0.76–3.34)	0.66	0.86 (0.44–1.70)
	Aminocaproic acid vs. control	0.65	0.81 (0.33–2.02)	0.01	0.25 (0.09–0.72)
	Tranexamic acid vs. control	0.94	1.03 (0.44–2.45)	0.13	0.49 (0.19–1.23)
	Propensity score	<0.001	1.22 (1.09–1.36)	0.004	1.18 (1.06–1.32)
Renal event <sup>§</sup>	Aprotinin vs. control	0.006	2.34 (1.27–4.31)	0.004	2.59 (1.36–4.95)
	Aminocaproic acid vs. control	0.86	0.93 (0.43–2.02)	0.23	0.56 (0.22–1.44)
	Tranexamic acid vs. control	0.75	0.88 (0.40–1.94)	0.33	1.47 (0.68–3.19)
	Propensity score	<0.001	1.19 (1.08–1.30)	0.58	1.02 (0.94–1.11)
Cardiovascular event <sup>¶</sup>	Aprotinin vs. control	0.01	1.42 (1.09–1.86)	0.67	1.08 (0.75–1.57)
	Aminocaproic acid vs. control	0.13	0.78 (0.56–1.08)	0.18	0.74 (0.48–1.15)
	Tranexamic acid vs. control	0.73	0.95 (0.70–1.29)	0.93	1.02 (0.66–1.57)
	Propensity score	<0.001	1.08 (1.03–1.12)	0.16	1.04 (0.99–1.09)
Cerebrovascular event <sup>  </sup>	Aprotinin vs. control	0.02	2.15 (1.14–4.06)	0.41	1.29 (0.71–2.35)
	Aminocaproic acid vs. control	0.84	0.92 (0.42–2.05)	0.07	0.45 (0.19–1.06)
	Tranexamic acid vs. control	0.21	1.57 (0.77–3.19)	0.38	0.70 (0.32–1.55)
	Propensity score	<0.001	1.19 (1.08–1.30)	0.87	0.99 (0.91–1.08)
Composite outcome event <sup>**</sup>	Aprotinin vs. control	0.002	1.49 (1.15–1.91)	0.13	1.30 (0.93–1.83)
	Aminocaproic acid vs. control	0.28	0.85 (0.63–1.15)	0.09	0.71 (0.47–1.06)
	Tranexamic acid vs. control	0.69	0.94 (0.71–1.26)	0.44	1.17 (0.79–1.73)
	Propensity score	<0.001	1.09 (1.05–1.14)	0.65	1.01 (0.97–1.06)



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 29, 2008

VOL. 358 NO. 22

A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues  
in High-Risk Cardiac Surgery

Dean A. Fergusson, M.H.A., Ph.D., Paul C. Hébert, M.D., M.H.Sc., C. David Mazer, M.D., Stephen Frenes, M.D., Charles MacAdams, M.D., John M. Murkin, M.D., Kevin Teoh, M.D., M.Sc., Peter C. Duke, M.D., Ramiro Arellano, M.D., M.Sc., Morris A. Blajchman, M.D., Jean S. Bussi eres, M.D., Dany C ot e, M.D., Jacek Karski, M.D., Raymond Martineau, M.D.,\* James A. Robblee, M.D., M.B.A., Marc Rodger, M.D., M.Sc., George Wells, Ph.D., Jennifer Clinch, M.A., and Roanda Pretorius, M.Sc., for the BART Investigators†

## **METHODS**

In this multicenter, blinded trial, we randomly assigned 2331 high-risk cardiac surgical patients to one of three groups: 781 received aprotinin, 770 received tranexamic acid, and 780 received aminocaproic acid. The primary outcome was massive postoperative bleeding. Secondary outcomes included death from any cause at 30 days.

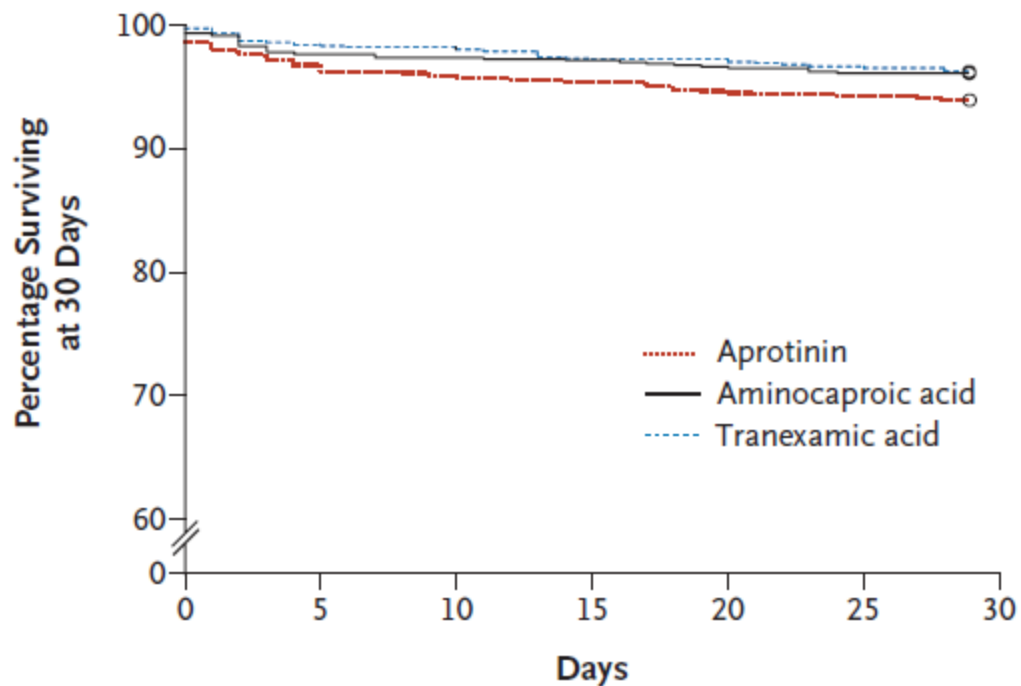
## **RESULTS**

The trial was terminated early because of a higher rate of death in patients receiving aprotinin. A total of 74 patients (9.5%) in the aprotinin group had massive bleeding, as compared with 93 (12.1%) in the tranexamic acid group and 94 (12.1%) in the aminocaproic acid group (relative risk in the aprotinin group for both comparisons, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 1.05). At 30 days, the rate of death from any cause was 6.0% in the aprotinin group, as compared with 3.9% in the tranexamic acid group (relative risk, 1.55; 95% CI, 0.99 to 2.42) and 4.0% in the aminocaproic acid group (relative risk, 1.52; 95% CI, 0.98 to 2.36). The relative risk of death in the aprotinin group, as compared with that in both groups receiving lysine analogues, was 1.53 (95% CI, 1.06 to 2.22).

## **CONCLUSIONS**

Despite the possibility of a modest reduction in the risk of massive bleeding, the strong and consistent negative mortality trend associated with aprotinin, as compared with the lysine analogues, precludes its use in high-risk cardiac surgery. (Current Controlled Trials number, ISRCTN15166455.)





**No. at Risk**

Aprotinin	779	753	747	742	737	734	732
Aminocaproic acid	780	761	759	757	753	749	749
Tranexamic acid	769	757	755	748	747	743	739

**Figure 2. Kaplan–Meier Curves Showing Probability of Survival at 30 Days.**

Among the 2328 patients who were included in the analysis of death at 30 days, patients in the aprotinin group had a reduced rate of survival as compared with those in the tranexamic acid group ( $P=0.05$ ) and the aminocaproic acid group ( $P=0.06$ ).



## DŮSLEDKY STUDIE BART

- V listopadu 2007 firma Bayer stahuje preparát Trasylol z trhu v Severní Americe
- Následuje stažení aprotininu v Evropě i výrobci generik
- Značná kritika obou studií: byli zařazeni pouze pacienti s komplexními výkony vysoce rizikovní, studie nebyly designovány jako mortalitní, předčasné ukončení BART aniž by byl zhodnocen dopad na celkové krvácení, pravděpodobné poddávkování heparinu-byl používán celitem aktivovaný ACT (aprotinin prodlužuje hodnotu)



# DALŠÍ STUDIE S APROTININEM

Henry and colleagues <sup>20</sup>	2011	> 25 000	<i>Cochrane systematic review of 252 RCTs</i> AP, TXA, and EACA reduced blood transfusion with AP being more effective; AP reduced the need for re-operation; higher risk for myocardial infarction and death for AP compared with lysine analogues
Karkouti and colleagues <sup>49</sup>	2010	15 365	<i>Single-centre, retrospective cohort study</i> Higher risk for acute kidney injury (OR 1.5; 95% CI 1.1–2.1) with AP vs TXA in cardiac surgery; trend towards lower mortality for AP only in high-risk patients (OR 0.6; 95% CI 0.3–1.0)
Sander and colleagues <sup>50</sup>	2010	893	<i>Retrospective single-centre study</i> Higher blood loss and higher rate of re-thoracotomies in the TXA group; higher rate of ischaemic strokes with AP; higher mortality with TXA in subgroup of open heart procedures
Later and colleagues <sup>51</sup>	2009	298	<i>Double-blind, randomized, placebo-controlled</i> Both AP and TXA reduced blood loss and transfusion requirements compared with placebo in non-complex cardiac surgery; AP was more effective in reducing blood loss (mean difference 155 ml, 95% CI 60–260)
Greulich and colleagues <sup>52</sup>	2009	78	<i>Double-blind, randomized, placebo-controlled</i> Both EACA and AP reduced 24 h blood loss after CABG compared with placebo; EACA was non-inferior to AP
Pasquali and colleagues <sup>53</sup>	2012	22 258	<i>Retrospective database analysis</i> Paediatric cardiac surgical patients had a lower rate of bleeding needing surgical intervention (OR 0.42; 95% CI 0.22–0.77) and a lower mortality (OR 0.39; 95% CI 0.21–0.71) with TXA vs AP
Breuer and colleagues <sup>39</sup>	2009	199	<i>Retrospective database analysis</i> Significantly lower blood loss at 6 h but not at 12 and 24 h, and lower blood transfusion and re-thoracotomy rates in paediatric cardiac surgical patients for AP vs TXA

Henry and colleagues<sup>20</sup> 2011 > 25 000

Cochrane systematic review of 252 RCTs

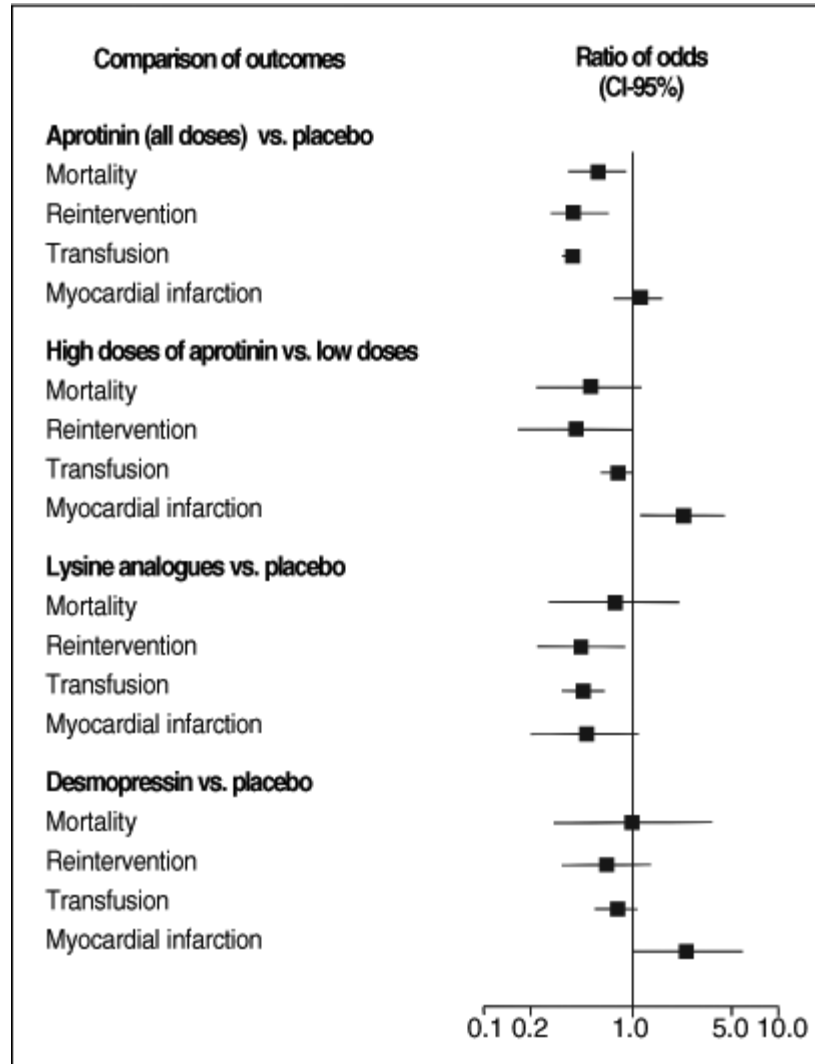


Figure 5 – Results of the Meta-Analysis Undertaken by Levi et al.<sup>82</sup>, Showing Increased Incidence of Myocardial Infarction in Patients Treated with Aprotinin Compared with those Treated with Lysine Analogues.



**Table 1. Efficacy and safety of antifibrinolytic agents in elective surgery based on a systematic review<sup>10</sup>**

Comparison	RR	95% CI
<b>Need for blood transfusion</b>		
Aprotinin vs control	0.66	0.60-0.72
TXA vs control	0.61	0.53-0.70
EACA vs control	0.81	0.67-0.99
Aprotinin vs TXA or EACA	0.90	0.81-0.99
<b>Need for reoperation</b>		
Aprotinin vs control	0.46	0.34-0.62
TXA vs control	0.80	0.55-1.17
EACA vs control	0.32	0.11-0.99
<b>Mortality</b>		
Aprotinin vs control	0.81	0.63-1.06
Aprotinin vs TXA or EACA	1.39	1.02-1.89
<b>Myocardial infarction</b>		
Aprotinin vs control	0.87	0.69-1.11
Aprotinin vs TXA or EACA	1.11	0.82-1.50

**Table 2. Dose ranges used with the antifibrinolytic drugs in randomized controlled trials**

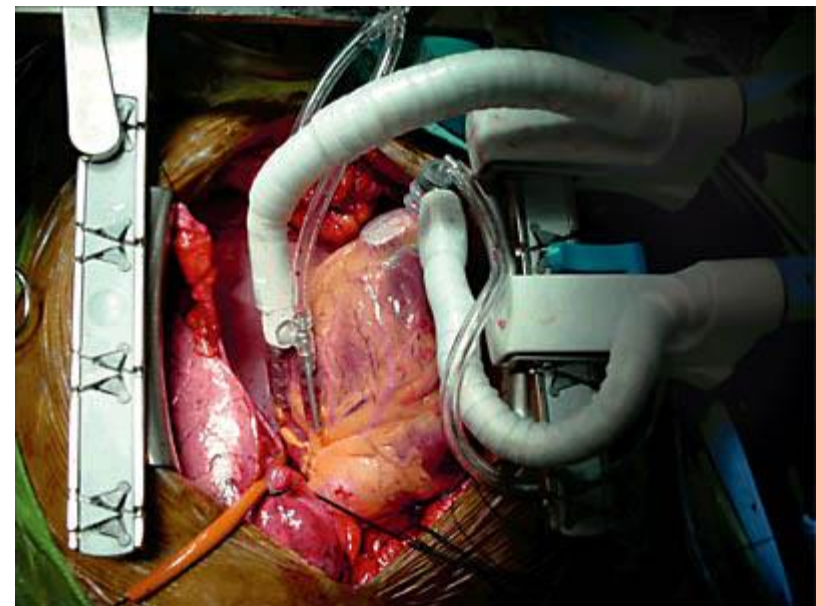
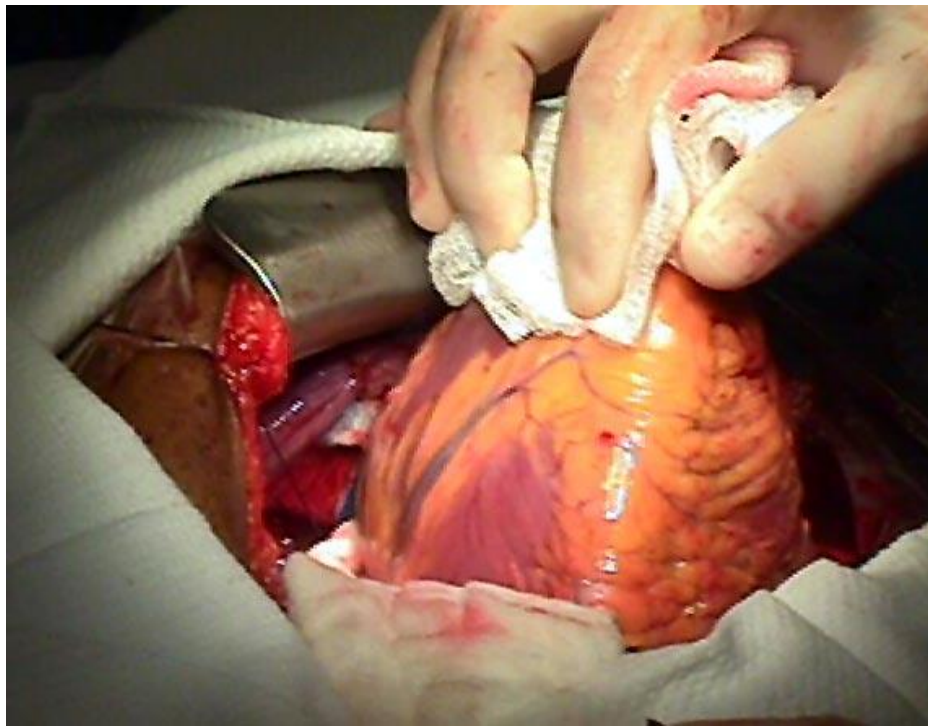
Agent	Bolus dose	Maintenance dose
Aprotinin	25 000 KIU/kg or 5 × 10 <sup>5</sup> -2 × 10 <sup>6</sup> KIU	2.5-5 × 10 <sup>5</sup> KIU/h
EACA	75-150 mg/kg or 80 mg-15 g	12.5-30 mg/kg/h or 1-2 g/h
TXA	2.5 - 100 mg/kg	0.25-4 mg/kg/h

KIU indicates kallikrein-inhibiting units.



# APROTININ A OFF-PUMP CABG

Grant and colleagues <sup>61</sup>	2009	120	<i>Double-blind, randomized, placebo-controlled</i> AP reduced the incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events, but was a predictor for postoperative acute kidney injury in OPCAB surgery
Desai and colleagues <sup>62</sup>	2009	75	<i>Double-blind, randomized, placebo-controlled</i> AP reduced hypercoagulable state (platelet activation and thrombin generation) and red blood cell transfusion and the rate of thrombotic events (graft failure, myocardial infarction, and stroke) in OPCAB surgery



## APROTININ STORY: SOUČASNÁ SITUACE

- výsledky studií nejsou zcela konzistentní
- Aprotinin prokazatelně účinnější v redukci krvácení a proti lysin. analogům jediný účinný v redukci reoperací pro krvácení
- Nejasné, proč ve studii *Mangano, 2006* byla větší mortalita na masivní krvácení v rameni s AP
- Cochrane review 2011 (252 studií, 25000 pac.) – AP se zdá být účinnější a výhodnější u komplexních rizikových výkonů (rozpor se studií BART), výrazné rozdíly v dávkování
- 2011 Health Authority of Canada povoluje AP pouze u CABG, v Evropě dosud nepovolen, přes opatrné doporučení EMA 2012 k přehodnocení



# LYSINOVÁ ANALOGA

- Kyselina trenaxamová (TXA)
- Kyselina  $\epsilon$  - aminokapronová (EACA)
- 1957 – Utako a Shosuke Okamoto

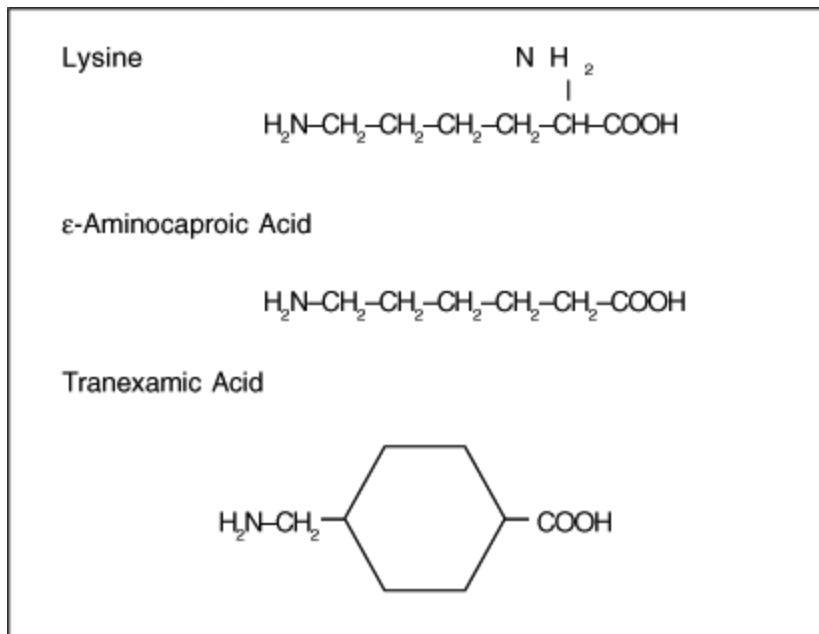


Figure 3 – Lysine Analogues – on the Extremities Are the Radicals Aminocaproic and Carboxylic.



## LYSINOVÁ ANALOGA

- reverzibilní blokáda lysinového vazebného místa na molekule plazminogenu
- zabraňují aktivaci plazminu
- cílová koncentrace k inhibici cirkulujícího plazminu během MTO je 10-20mg/l pro TXA a 130-260mg/l pro EACA
- plazmatický poločas 2 hodiny, exkrece močí – 36 EACA, 24h TXA
- dávkování dle farmakokinetických modelů :  
TXA 12,5mg/kg (+1mg/kg priming), 6,5mg/kg/h  
EACA 50mg/kg+ 25mg/kg/h  
*Dowd, Butterworth, Anesthesiology 1999, 2002*



# STUDIE S TXA A EACA V KARDIOCHIRURGII

Shimizu and colleagues <sup>54</sup>	2011	160	<i>Randomized, placebo-controlled trial</i> Blood loss at 24 h was significantly lower for TXA vs placebo in paediatric patients [mean difference $-4.9$ (95% CI $-9.7$ to $-0.01$ ) ml kg <sup>-1</sup> ], but no difference in blood transfusion rate
Martin and colleagues <sup>55</sup>	2011	234	<i>Retrospective database analysis</i> No significant difference between TXA and EACA with regard to blood loss, transfusion, or adverse events in paediatric cardiac surgical patients
Martin and colleagues <sup>56</sup>	2011	235	<i>Retrospective, single-centre database analysis</i> Neonates undergoing cardiac surgery had a significantly higher blood loss with EACA compared with AP; no difference in rate of re-operation or transfusion
Martin and colleagues <sup>57</sup>	2012	227	<i>Retrospective, single-centre database analysis</i> Infants undergoing cardiac surgery had a significantly higher blood loss with EACA compared with AP but no difference in transfusion rate
Martin and colleagues <sup>38</sup>	2011	604	<i>Retrospective, single-centre database analysis</i> Significantly lower 24 h blood loss in patients receiving TXA vs EACA (400 vs 500 ml, $P=0.015$ )
Keyl and colleagues <sup>40</sup>	2011	682	<i>Retrospective, single-centre database analysis</i> Lower risk of 24 h blood loss of $>800$ ml with TXA compared with EACA (OR 0.53, 95% CI 0.37–0.77)
Adler and colleagues <sup>63</sup>	2011	544	<i>Systematic review and meta-analysis of eight RCTs</i> TXA reduced the risk of allogeneic blood component transfusion and red cell transfusion in OPCAB surgery
Wang and colleagues <sup>64</sup>	2012	231	<i>Double-blind, randomized, placebo-controlled</i> TXA led to a significant reduction in 6 and 24 h chest-tube drainage, and a reduced number of patients transfused with red blood cells and fresh frozen plasma in OPCAB surgery

# SYNTETICKÁ ANTIFIBRINOLYTIKA- DÁVKOVÁNÍ

- EACA: 100-150mg/kg bolus + 10-15 mg/kg/h  
nebo 4-6 g bolus + 1g/h; nověji nižší dávky –  
50mg/kg bolus + 20-25mg/kg/h
- TXA: 10-20mg/kg bolus + 1-2 mg/kg/h nebo 5 g  
bolus + opakované bolusy do dávky 15 g; nověji i  
dávky nižší
- *Dávky dle Hensley: A Practical Approach to  
Cardiac Anesthesia, LWW,2003*
- Off –label podání
- Dávky užívané ve studiích i v běžné praxi  
většinou výrazně převyšují dávky doporučené dle  
farmakokinetických modelů



# SYNTETICKÁ ANTIFIBRINOLYTIKA – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- *Martin 2008*, 1188 pacientů - Popsány křeče po podání vyšších dávek TXA (2g bolus+2g MTO priming+500mg/h) u 4,6% vs aprotinin 1,2%
- *Ender 2010*: 10 466 pac. aprotinin vs. TXA nízké (4x1g) vs. vysoké dávky (4x1g+kontin. 1g/h) výskyt křečí 1,6% AP vs. 2,9% vs. 13,3%
- Trombotické komplikace jsou stále předmětem diskuze
- Pacienti pod vlivem clopidogrelu podstupující CABG pravděpodobně profitují z podání TXA (*Senay 2010*)-bolus.dávka 20mg/kg



## GUIDELINES

### **Management of severe perioperative bleeding**

#### *Guidelines from the European Society of Anaesthesiology*

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels

---

## 7.1.7 Antifibrinolytics and tranexamic acid

### Recommendation

*We recommend the consideration of tranexamic acid (20–25 mg kg<sup>-1</sup>). 1A*

The efficacy of antifibrinolytics has been well studied in patients undergoing elective surgical procedures.<sup>473–477</sup>

A large meta-analysis found that tranexamic acid provides a similar reduction in perioperative transfusion to that seen with aprotinin, but with improved safety.<sup>478–480</sup>

Tranexamic acid doses of up to 25 mg kg<sup>-1</sup> are usually recommended; these can be repeated or followed by continuous infusion (1–2 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>).

An analysis of tranexamic acid use in 20 211 trauma patients showed that it improves survival rates by approximately 10%.<sup>481</sup>

### 7.1.8 Aprotinin

Aprotinin is no longer available. Aprotinin was withdrawn from the market because of safety concerns.



#### **8.1.2.4 Antifibrinolytic therapy (tranexamic acid and $\epsilon$ -aminocaproic acid)**

Numerous studies have reported the use of the antifibrinolytic drugs aprotinin, tranexamic acid and EACA to reduce blood loss in cardiovascular surgery. However, aprotinin was withdrawn worldwide following a multi-centre RCT ( $n = 2331$ ) which demonstrated an increased risk of mortality associated with its use, compared with tranexamic acid and EACA, in high-risk cardiac surgery.<sup>475</sup> Recent Italian recommendations for preoperative management of perioperative transfusion report that tranexamic acid is favoured over EACA in cardiovascular surgery due to the increased potency of tranexamic acid and the increased availability of supporting evidence.<sup>47</sup> No prospective studies were identified which compared a single preoperative bolus of tranexamic acid with tranexamic acid administration throughout surgery. However, a four-arm prospective randomised trial ( $n = 150$ ) compared a preoperative bolus of EACA with two intraoperative EACA dosing regimens and a no-treatment control in elective CABG.<sup>632</sup> Although EACA administration reduced postoperative chest-tube drainage volume when administered preoperatively, the effect was significantly enhanced by administering EACA intraoperatively.



## 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

### Drugs used for intraoperative blood management

Lysine analogues—epsilon-aminocaproic acid (Amicar) and tranexamic acid (Cyklokapron)—reduce total blood loss and decrease the number of patients who require blood transfusion during cardiac procedures and are indicated for blood conservation.

I (A)

High-dose (Trasylol, 6 million KIU) and low-dose (Trasylol, 1 million KIU) aprotinin reduce the number of adult patients requiring blood transfusion, total blood loss, and reexploration in patients undergoing cardiac surgery but are not indicated for routine blood conservation because the risks outweigh the benefits. High-dose aprotinin administration is associated with a 49% to 53% increased risk of 30-day death and 47% increased risk of renal dysfunction in adult patients. No similar controlled data are available for younger patient populations including infants and children.

III (A)



# VLASTNÍ STUDIE

- TEG jako standard monitorování hemostázy v kardiochirurgii
- FN Olomouc 2003-2005
- Hájek R, Zezula R, Bruk V, Němec P
- Statistika: CBA MU Brno - Jarkovský J, Némethová D
- Podpora grantu IGA MZ ČR NA 7478-3
- Prospektivní RCT
- Elektivní pacienti
- Standardní mimotělní oběh
- Heparin 3mg/kg
- Mírná hypotermie
- 500 pacientů v každém rameni

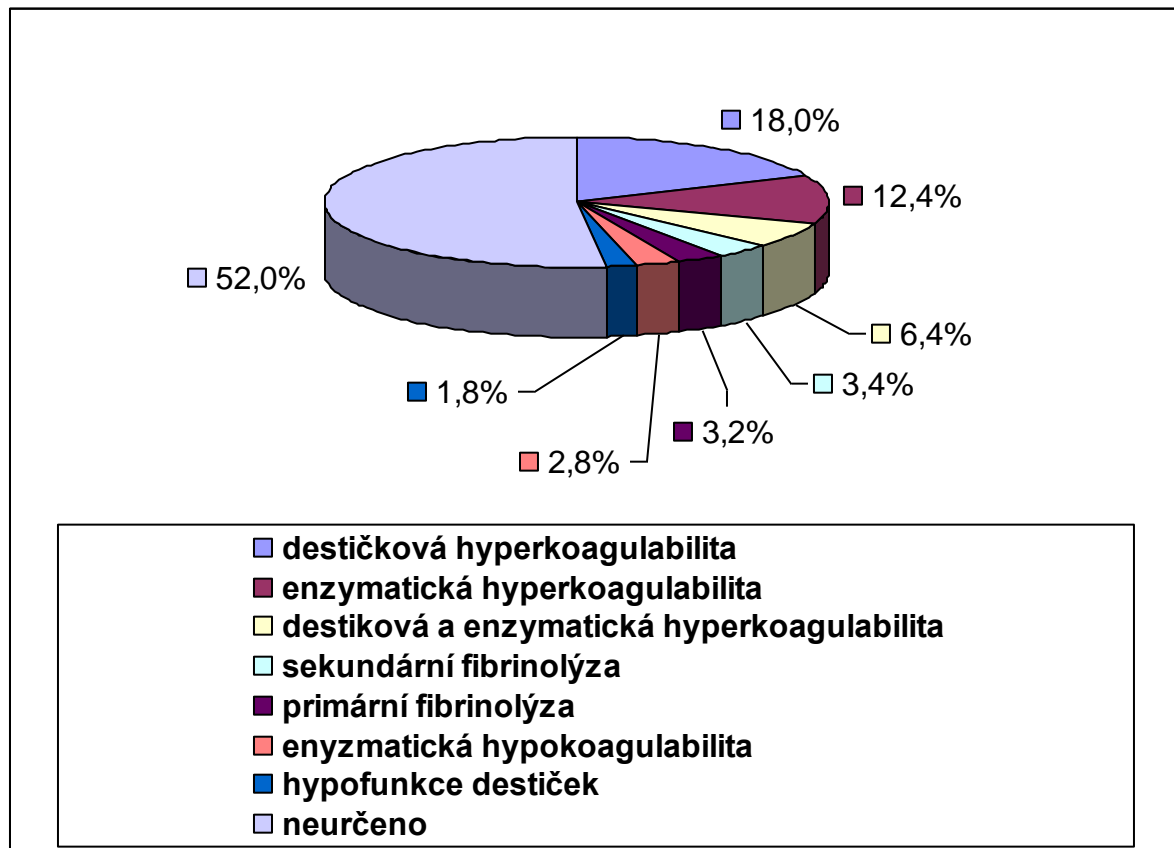


# LABORATORNÍ MONITOROVÁNÍ

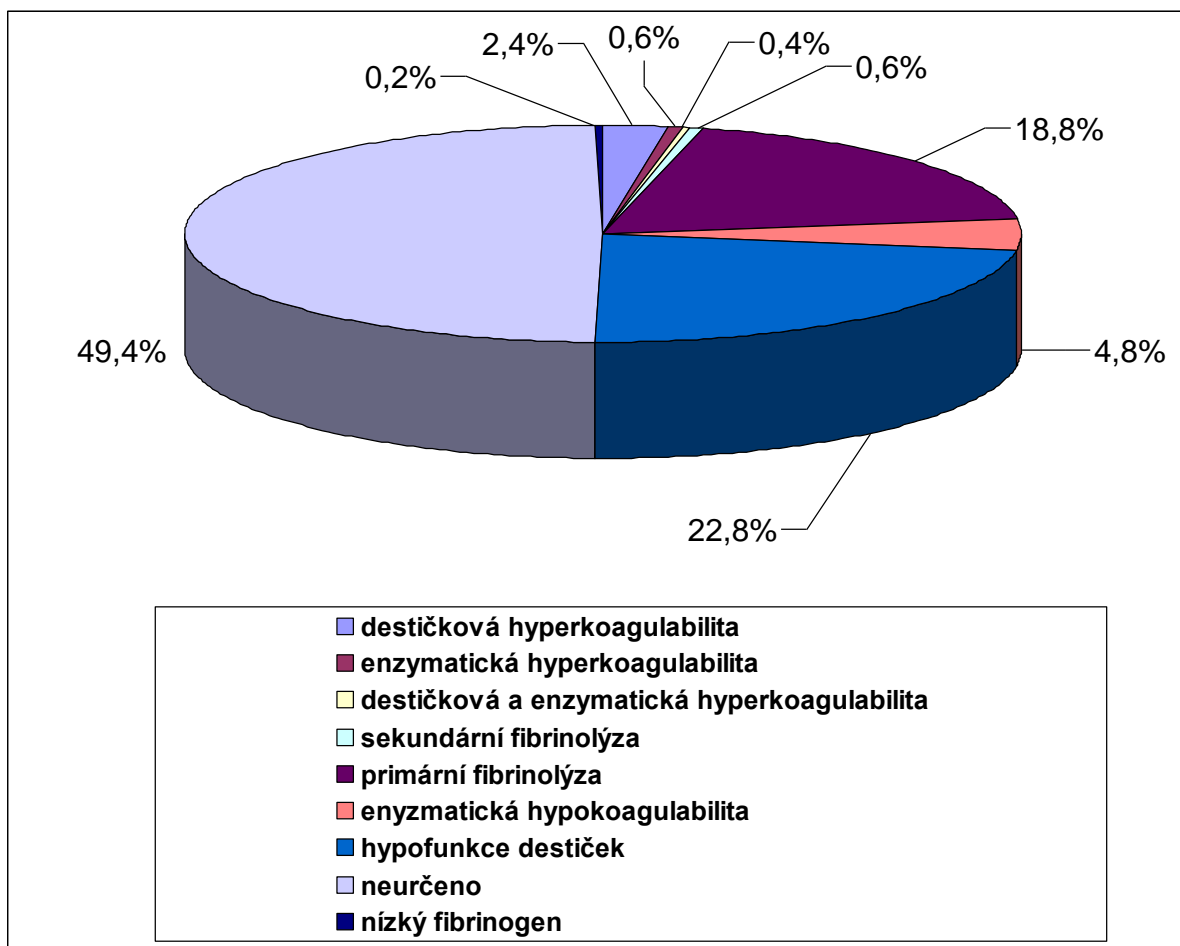
- Předoperačně a po přijetí na JIP
- PTT (Quick), aPTT, trombinový čas, fibrinogen, FDP a D-dimery semikvant., počet trombocytů
- ACT – celitem aktivovaný, při užití aprotininu kaolinem aktivovaný ve zvyklých intervalech
- TEG analýza: Krev z cžk bez obsahu heparinu
- 1. úvod do anestezie – nativní
- 2. po ohřátí a povolení aortální svorky  
– heparinasa
- 3. 10 min po protaminu- nativní
- 4. 10 min po protaminu - heparinasa



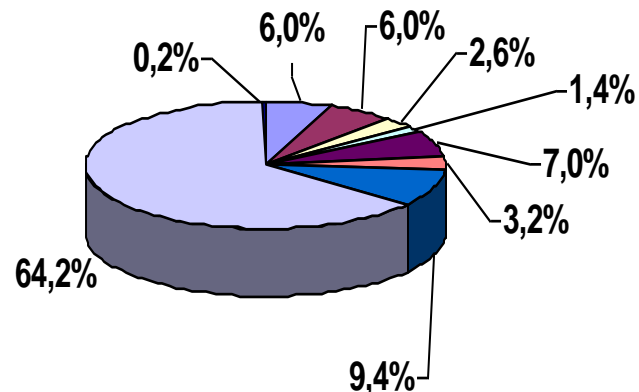
# TEG DIAGNÓZY V ČASE 1



# TEG DIAGNÓZY V ČASE 2



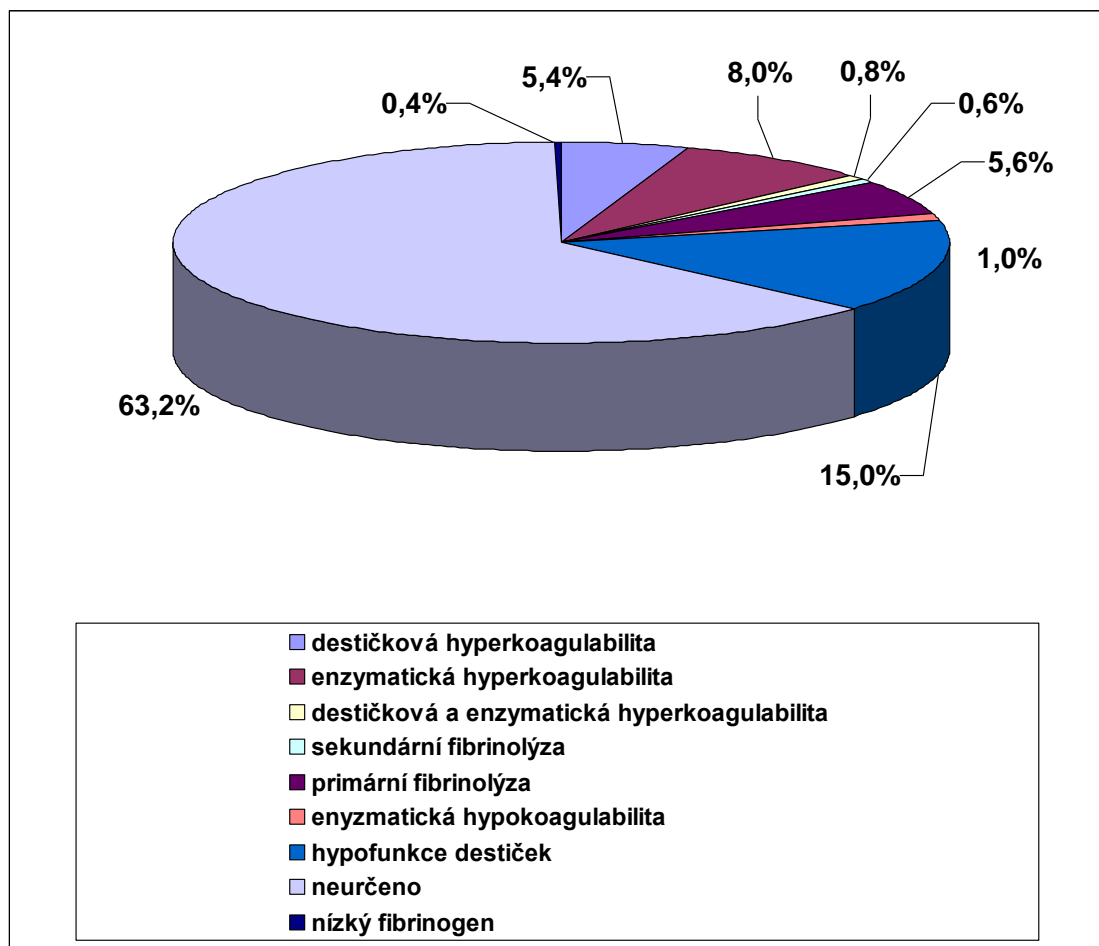
# TEG DIAGNÓZY V ČASE 3



- destičková hyperkoagulabilita
- enzymatická hyperkoagulabilita
- destičková a enzymatická hyperkoagulabilita
- sekundární fibrinolýza
- primární fibrinolýza
- enzymatická hypokoagulabilita
- hypofunkce destiček
- neurčeno
- nizký fibrinogen



# TEG DIAGNÓZY V ČASE 4



# ZÁVĚR – VLIV APLIKACE TEG ALGORITMU

- Skupiny se nelišily v četnosti podání ani průměrném objemu podaných transfuzních jednotek erytrocytárního koncentrátu, čerstvě zmrazené plasmy a trombocytárního koncentrátu. Pozoruhodná je nízká četnost podání trombocytárního koncentrátu – celkem 5 jednotek v obou skupinách.
- Nelze potvrdit hypotézu, že rutinní monitorování TEG a použití léčby vedené podle diagnostického algoritmu vede k úspoře transfúzních přípravků.
- Skupiny se nelišily v četnosti podání aprotininu k léčbě primární fibrinolýzy.



# ZÁVĚR

- Vysoká četnost výskytu hyperkoagulačních stavů (1/3 pacientů před výkonem, cca 15% ihned po výkonu) vyžaduje rozvoj pokročilejších metod monitorování hemostázy a zaměření výzkumu na časnou diagnostiku těchto stavů a včasné směřování terapie k prevenci zejména trombotických komplikací





# Antifibrnolytika v gynekologii (ESA 2012)

*What are the indications for antifibrinolytics (tranexamic acid)?*

## Recommendations

*Tranexamic acid reduces the frequency of late bleeding after cone biopsy of the cervix. B*

*Tranexamic acid reduces perioperative bleeding in gynaecological cancer surgery. C*

*We suggest against the use of tranexamic acid in benign gynaecological operations such as myomectomy. 2B*



# Antifibrinolytika v porodnictví (ESA 2012)

*What are the indications for the use of antifibrinolytic therapies (tranexamic acid) in obstetrics?*

## **Recommendations**

*We recommend the administration of tranexamic acid in obstetric bleeding to reduce blood loss, bleeding duration and the number of units transfused. 1B*

*We suggest that tranexamic acid be considered before caesarean section. 2C*

*In antepartum bleeding, we suggest administration of tranexamic acid. 2B*



# Ortopedie (ESA 2012)

## **8.3.4 Antifibrinolytics**

### **Recommendations**

*We suggest administering tranexamic acid in total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, and major spine surgery. 2A*

*Tranexamic acid may promote a hypercoagulable state for some patients (with pre-existing thromboembolic events, hip fracture surgery, cancer surgery, age over 60 years, women). Therefore, we suggest an individual risk-benefit analysis instead of its routine use in these clinical settings. 2A*



# Transplantace jater (ESA 2012)

## **8.4.5 Pharmacological therapy**

### **8.4.5.1 Antifibrinolytic drugs**

#### **Recommendation**

*Antifibrinolytic therapy reduces blood loss and transfusion requirements in liver transplantation. B*

We recommend antifibrinolytic drugs for treatment of fibrinolysis (evident from microvascular oozing or TEG/ROTEM clot lysis measurement) and not for routine prophylaxis. Marginal grafts (e.g. donation after cardiac death) increase the risk of fibrinolysis following reperfusion. **1C**



# Trauma

- The Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2 (CRASH-2) trial was a very large, multinational and multicentre trial, during which **20 211** adult patients with significant bleeding after trauma were randomly assigned to receive tranexamic acid (1 g bolus+1 g infusion >8 h) or placebo within 8 h of trauma. All-cause mortality was significantly lower in the treatment group (RR 0.91; 95% CI 0.85–0.97,  $P=0.0035$ ).
- There was also significantly less bleeding with no increase in thromboembolic events in the tranexamic acid group. A later analysis of the mortality because of bleeding, as opposed to overall mortality, revealed that there was a significant reduction of death because of bleeding **only** if tranexamic acid was started **within 3 h after trauma**. In fact, later administration was associated with significantly *increased* risk of death because of bleeding compared with placebo (RR 1.44, 95% CI 1.12–1.84;  $P=0.004$ ).



A landscape photograph featuring a vibrant rainbow arching across a dark, stormy sky. Below the rainbow, a town is visible in the distance, nestled between rolling green hills and a range of dark mountains. The foreground is dominated by a lush green field. The scene is framed by bare tree branches on the left and right sides.

...děkuji za  
pozornost