

Diyaliz Hastasında Antiagregan Kullanımı



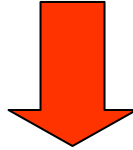
Doç. Dr. Belda Dursun
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Denizli



Kardiyovasküler Hastalık ve Anti-agregan İlaçlar

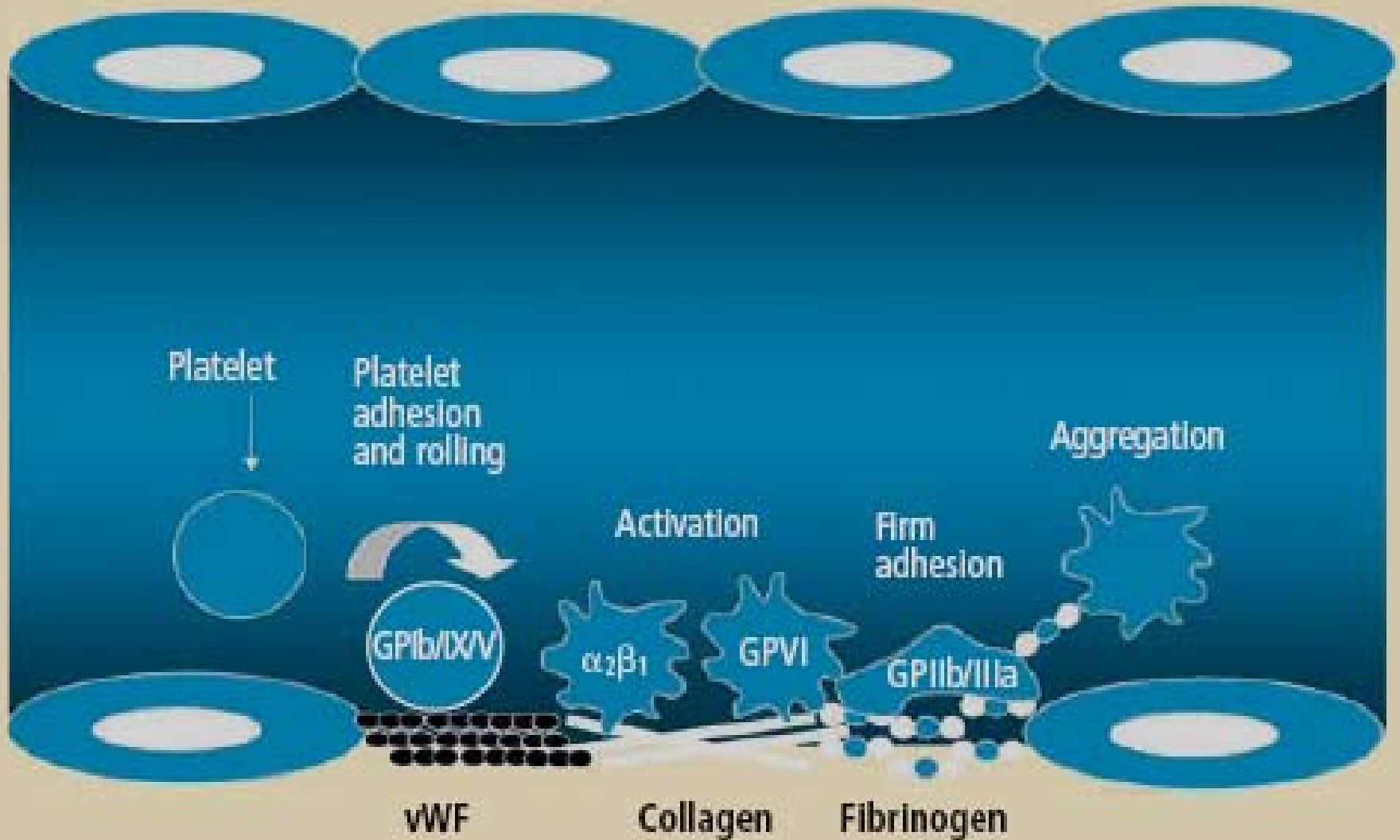
Vasküler hastalıkta ortak patofizyolojik yol:

- Trombositlerin aktivasyonu ve aggregasyonu**
- Aterotromboz**



- Aterosklerotik hastalığın iskemik trombotik komplikasyonları
(serebral, koroner veya periferik arterlerde)**

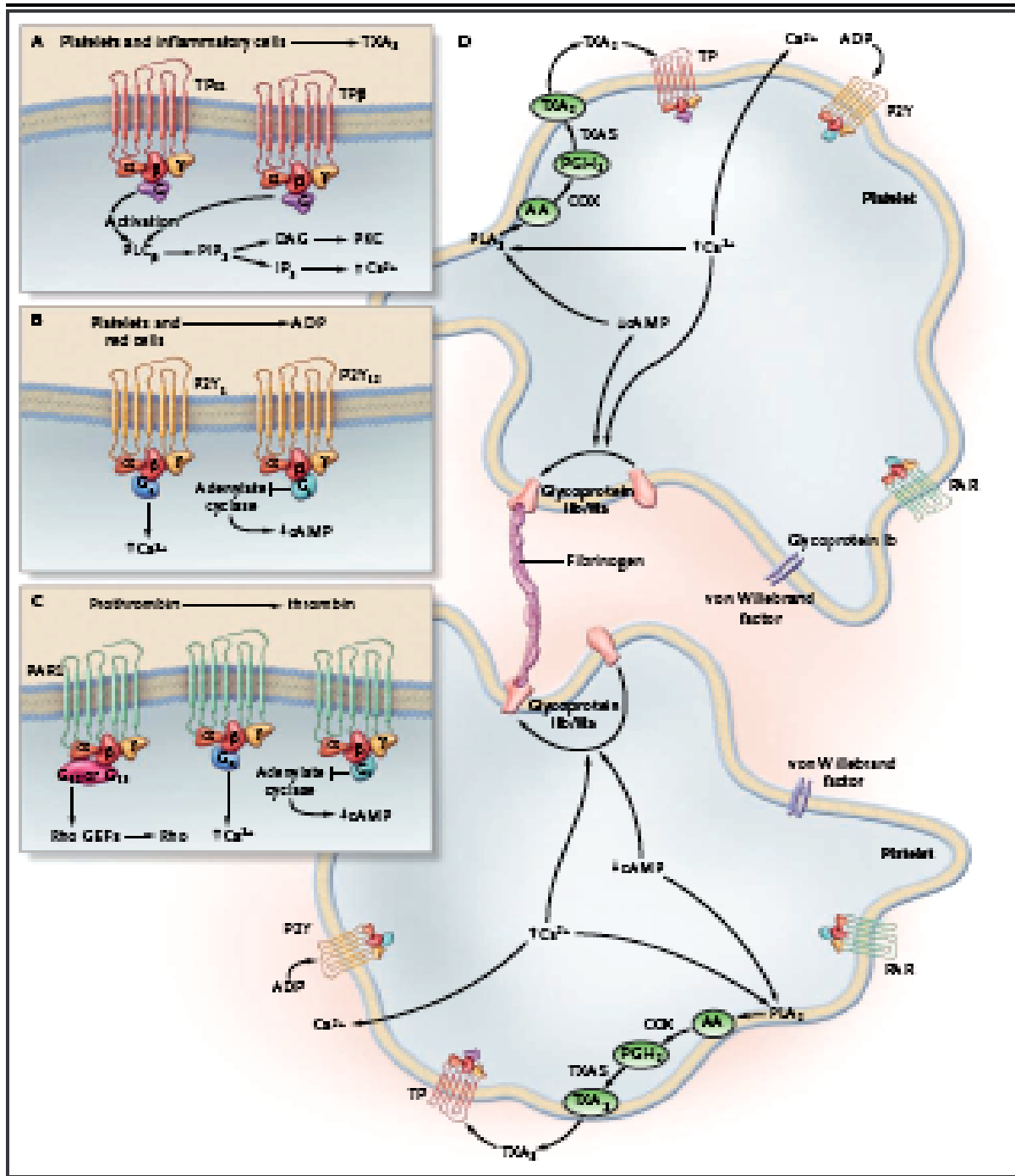
Trombosit Aktivasyonu ve Agregasyonu



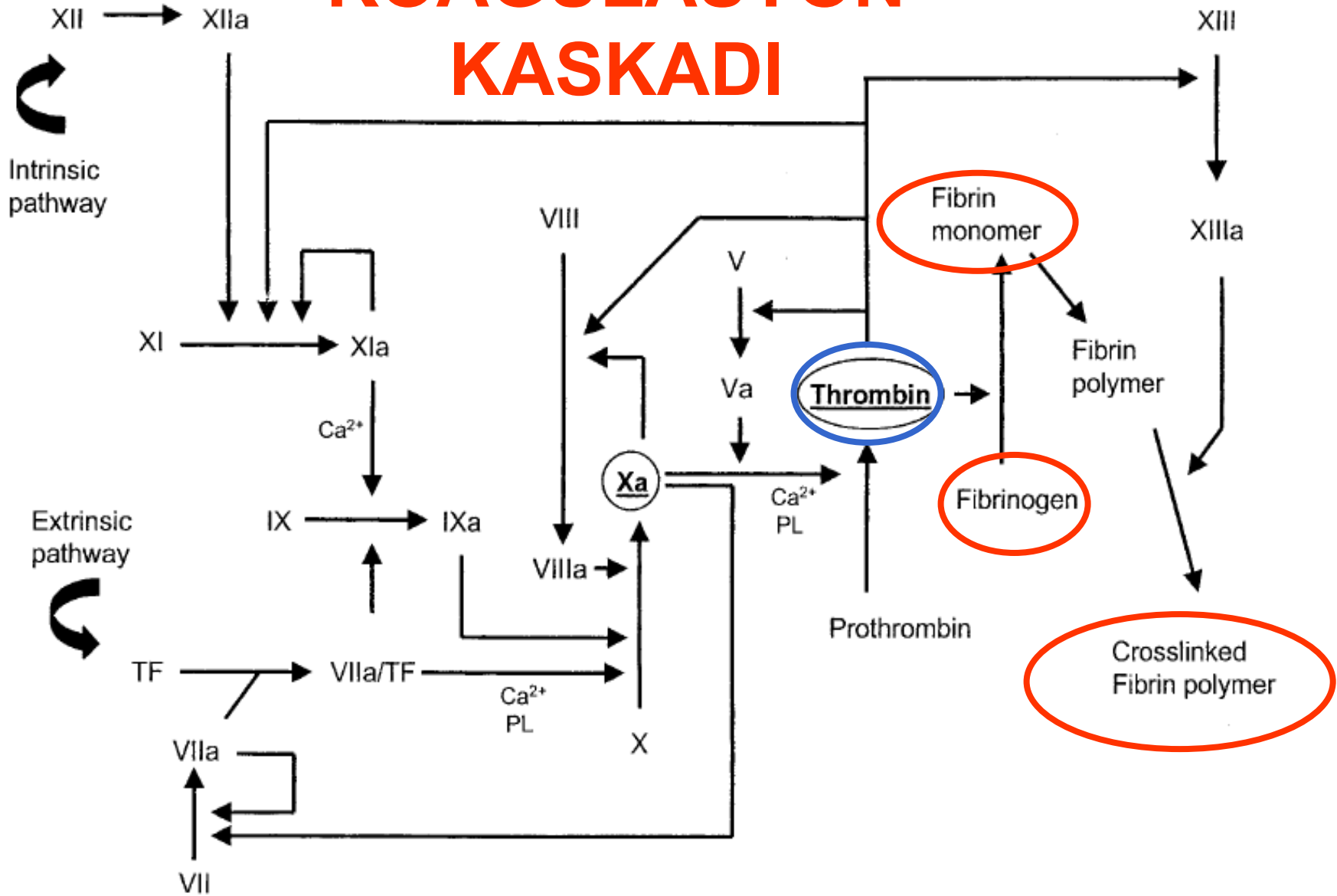
TXA₂

ADP

Trombin



KOAGÜLASYON KASKADI



ANTIAGREGAN İLAÇLAR

- **COX inhibitörleri (Aspirin)**
- **Adenozin difosfat (ADP) reseptör inhibitörleri**
 - Clopidogrel (Plavix)**
 - Ticlopidine (Ticlid)**
- **Fosfodiesteraz inhibitörleri**
 - Cilostazol (Pletal)**
- **Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri**
 - Abciximab (Reopro)**
 - Eptifibatide (Integrilin)**
 - Tirofiban (Aggrastat)**
 - Defibrotide**
- **Adenozin geri-alım inhibitörleri**
 - Dipiridamol**

Aspirin

- COX aktivasyonunu inhibe eder
- Trombositlerde COX-aracılı TXA₂ inhibisyonu
- Nükleusu olmayan hücrelerde (trombosit) COX inhibisyonu hücrenin dolaşımdaki yaşam süresince sürer
- Tek doz aspirin ile COX'un kısmi inhibisyonu
- Tekrarlanan dozlarda etkin inhibisyon (akümülasyon aracılı irreversibl bağlanma).

DİPİRİDAMOL

- Nükleozid transport inhibitörü
- Adenozin düzeylerini arttırarak platelet aktivasyonunu inhibe eder
- ESPRIT çalışmasında aspirin ile kombinasyonu inme sonrası sekonder korunmada efektif

Halkes PH. Lancet, 2006, 367: 1665-73

- Diğer aterotrombotik olayları önlemede etkisi?

Cochrane Database Syst Rev, 2007

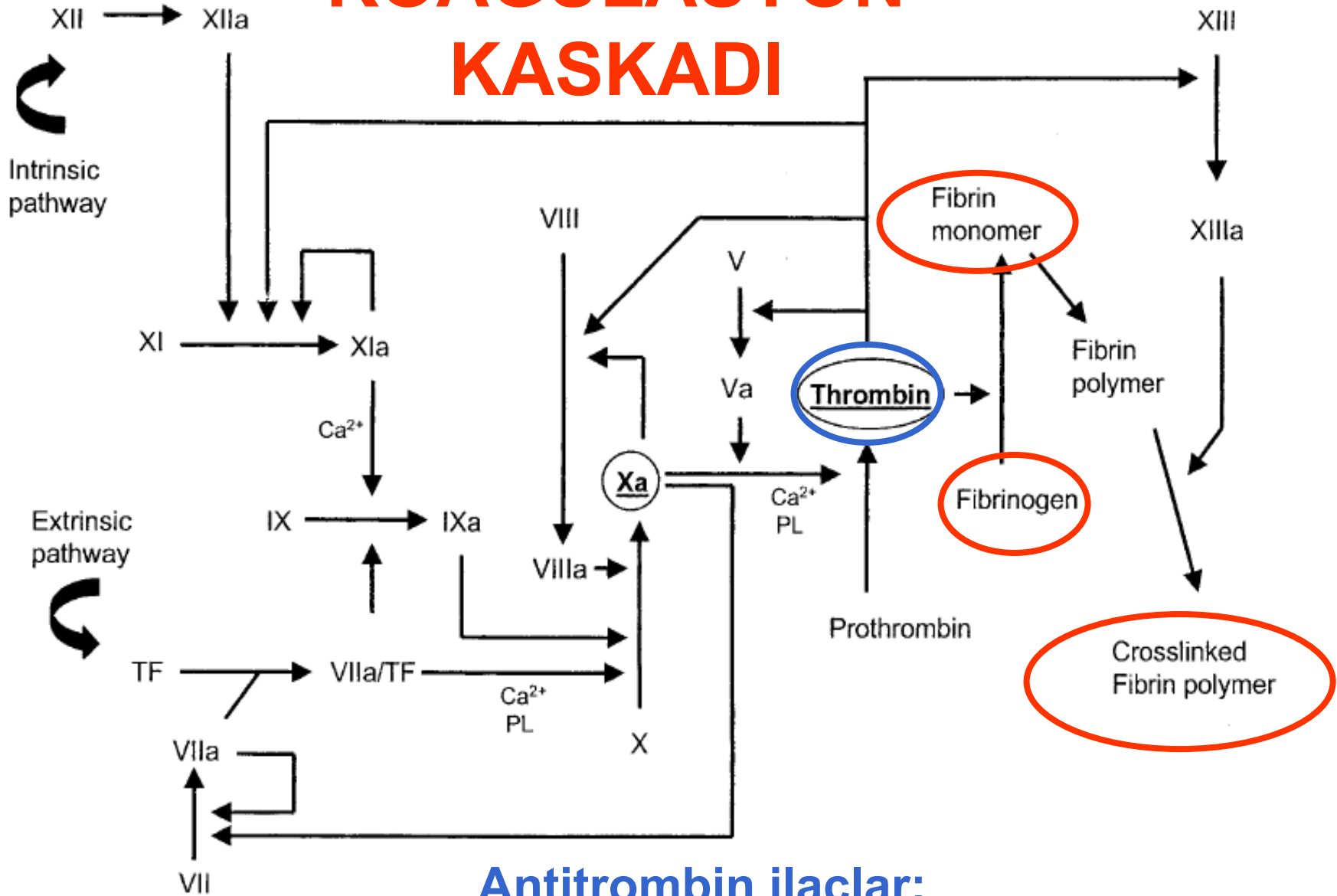
ADP Reseptör Blokajı: Tienopiridinler

- **P2Y₁₂ reseptör antagonistleri: Clopidogrel, Ticlopidin (terkedildi)**
- **CAPRIE: Aterotrombotik hastalıklarda sekonder korunmada monoterapi (aspirin vs clopidogrel): 36 ay takipte kümülatif olay clopidogrel grubunda daha az**
- **Yüksek maliyet nedeniyle sekonder korunmada ilk ilaç değil**
- **Kullanım alanları:**
 1. **Akut koroner sendrom, MI**
 2. **PTCA/stent sonrası çift antitrombotik tedavi (aspirin+clopidogrel)**
- **Clopidogrel rezistansı**

GPIIb/IIIa Reseptör Blokajı

- **Trombosit fibrinojen-bağlayıcı integrin reseptörü GPIIb/IIIa**
- **En yüksek antitrombotik etki potansiyeli**
- **iv kullanım**
- **Akut koroner sendromlar ve yüksek riskli koroner girişimler**
- **Rezistans yok**

KOAGÜLASYON KASKADI



Antitrombin ilaçlar:

Heparin, DMAH, Warfarin

ANTİKOAGÜLANLAR

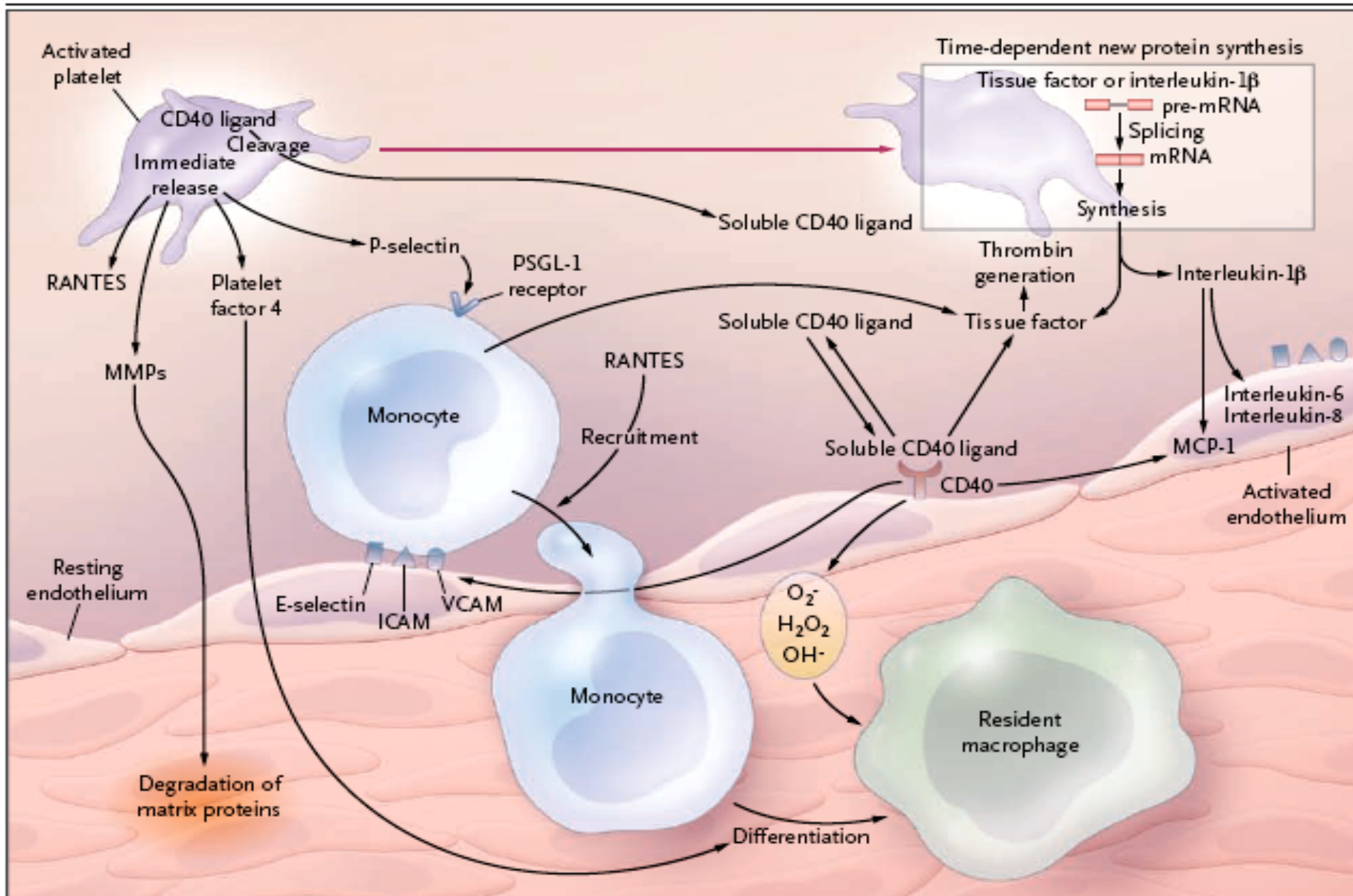
- **Standart / DMA heparinler : Akut koroner sendromlarda ve invazif revaskülarizasyon işlemlerinde**
- **Venöz tromboembolizmin tedavisinde**
- **İndirekt antitrombinler**
- **Antitrombin III kullanarak trombin ve FXa inhibisyonu,**
- **Warfarin kronik kullanımda olan tek oral antikoagülan; K vit inhibisyonu ve faktör VII, IX, X inhibisyon yoluyla ekstrinsik koagülasyon kaskadının inhibisyonu**

**Trombosit & Tromboz
ötesinde**



Trombosit- inflamasyon-Ateroskleroz

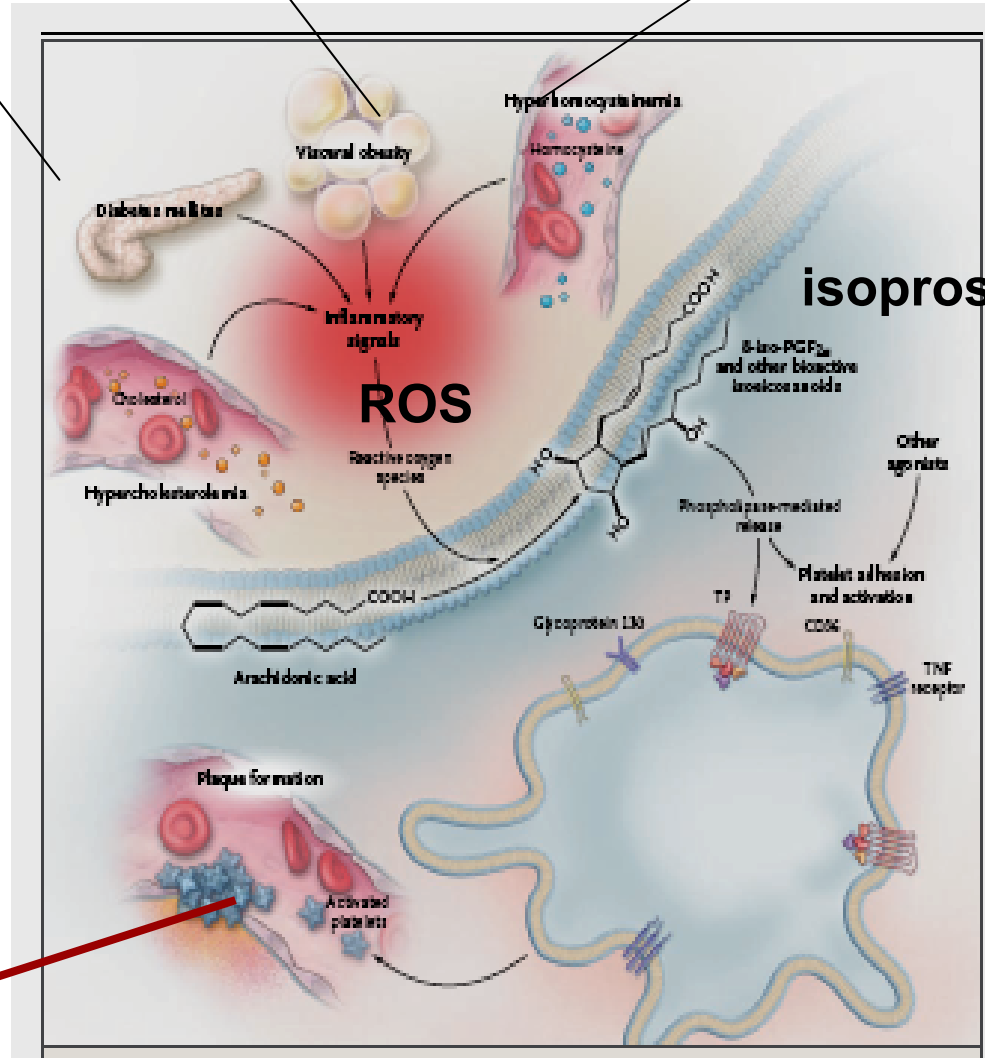
Trombosit Aktivasyonu ve İnflamasyon



DM

Obezite

Hiperhomosisteinemi



isoprostan

Platelet adhezyon ve aktivasyonu

Plak

Hiperkolesterolemi

Kardiyovasküler Hastalık ve SDBY

- **Diyaliz tedavisinin başlangıcında hastalarda:**
 - %30: Koroner kalp hastalığı**
 - %14: Periferik vasküler hastalık**
 - %9: serebrovasküler hastalık**

USRDS 2003 Annual Data

- **Diyalizin birinci yılında kardiyak nedenli mortalite %41 (ilk MI): ×2 risk (genel popülasyona göre)**

Herzog NEJM 1998

Yüksek Riskli Diyaliz Popülasyonunda Antiagregan Tedavilerin Yeri Nedir?

Antitrombosit Tedaviler
genel popülasyonda
yüksek riskli hastalarda
kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi
azaltıyor

Aspirin: Tarihsel Perspektif

- **Craven LL. 1953. *Experiences with aspirin (acetyl salicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. Miss Valley Med J, 75: 38-44.***
- **Weiss HJ et al. 1968. *The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. J Clin Invest 47: 2169-80.***

Düşük Doz Aspirin: Klinik Endikasyonlar

- **Aterotrombotik olaylarda:**
 - 1. Akut tedavi**
 - 2. Sekonder Korunma**
 - 3. Primer korunma.....?**

Düşük Doz Aspirin: Sekonder Korunma

- **MI, inme ve diğer vasküler nedenlere bağlı ölüm riskinde %30 azalma**
- **Meta-analiz: 2 yıl boyunca aspirin kullanan önceden MI, inme, TIA geçirmiş hastalarda ciddi olay riskinde azalma 36/1,000 hasta-yıl**

Antiplatelet Trialists' Colloboration. BMJ, 2002.

Düşük Doz Aspirin: Primer Korunma

- Yüksek riskli hastalarda primer korunma iskemik kalp hastalığı riskini azaltıyor (erkeklerde, kadınlarda değil!)

(Thrombosis Prevention Trial study Group 1998)

- Kadınlarda inme riskini azaltıyor, erkeklerde etkisi düşük

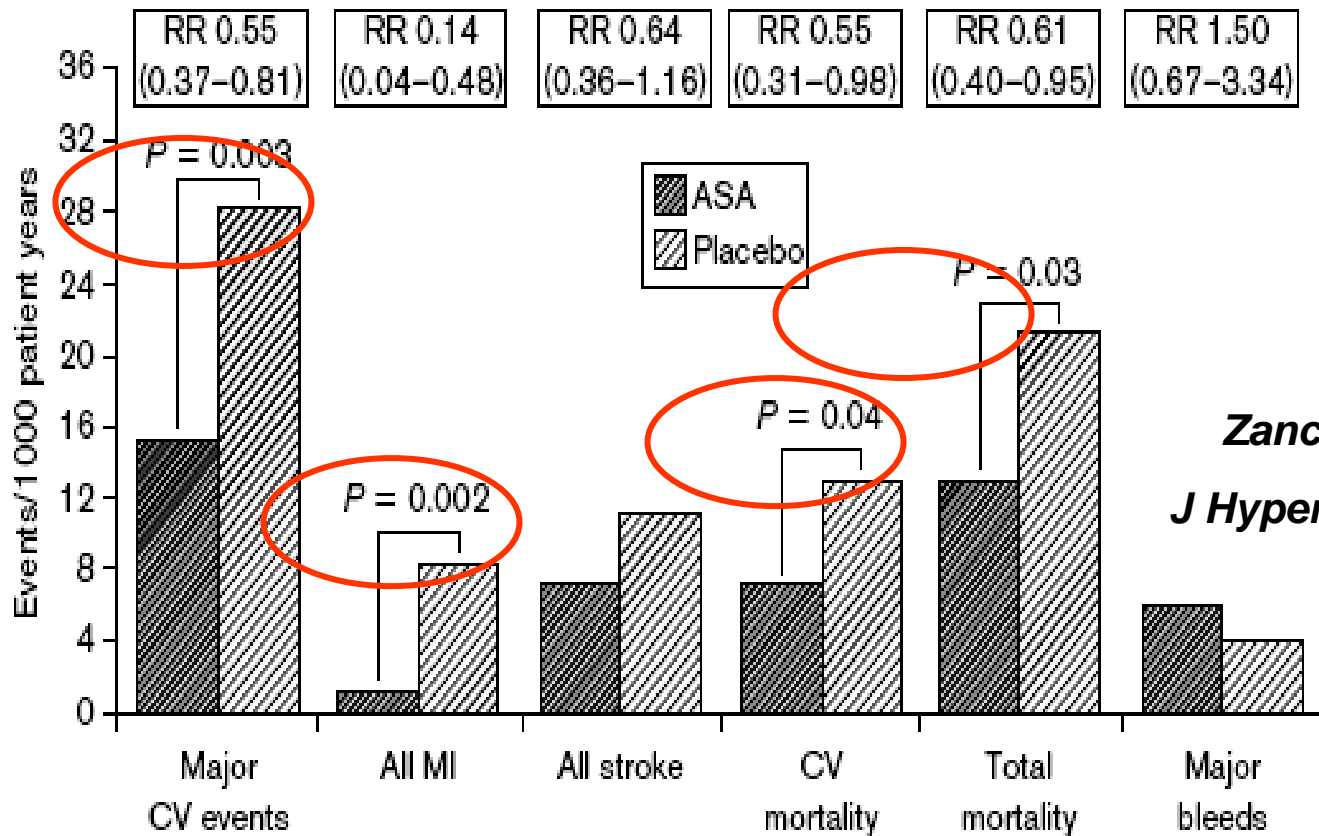
(Ridker PM et al. NEJM, 2005; 352: 1293-304.)

(Eidelman RS. Arch Intern Med 2003)

KBY hastalarda koruyucu tedavi olarak aspirin?

Hipertansif KBH'da Primer Korunmada Aspirin

- Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study:
3.8 yıl tdv (%91.5 DKB ≤ 90 mmHg), ASA (75 mg) vs plasebo:
KV olay (-%15), MI (-%36), major kanama (+%65)
SKB > 180, DKB > 107 mmHg: aspirine bağlı olumsuz etkiler
- Alt-grup analizi: serum kreatinin > 1.3 mg/dL olan hastalar:



Hemodiyaliz Hastalarında Aspirin Kullanımı ve Sonuçlar

Aspirin Prescription and Outcomes in Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)

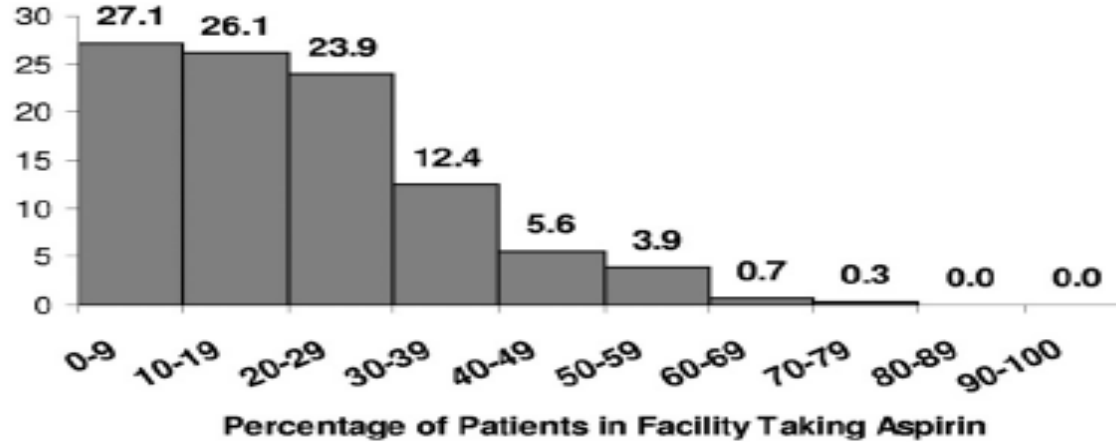
Jean Éthier, MD,¹ Jennifer L. Bragg-Gresham, MS,² Luis Piera, MD,³ Tadao Akizawa, MD,⁴ Yasushi Asano, MD, PhD,⁵ Nancy Mason, PharmD,^{6,7} Brenda W. Gillespie, PhD,⁸ and Eric W. Young, MD, MS⁹

Am J Kidney Dis 50:602-611. © 2007 by the National Kidney Foundation, Inc.

Hemodiyaliz Hastalarında Aspirin Kullanımı

DOPPS I

Facilities (%)



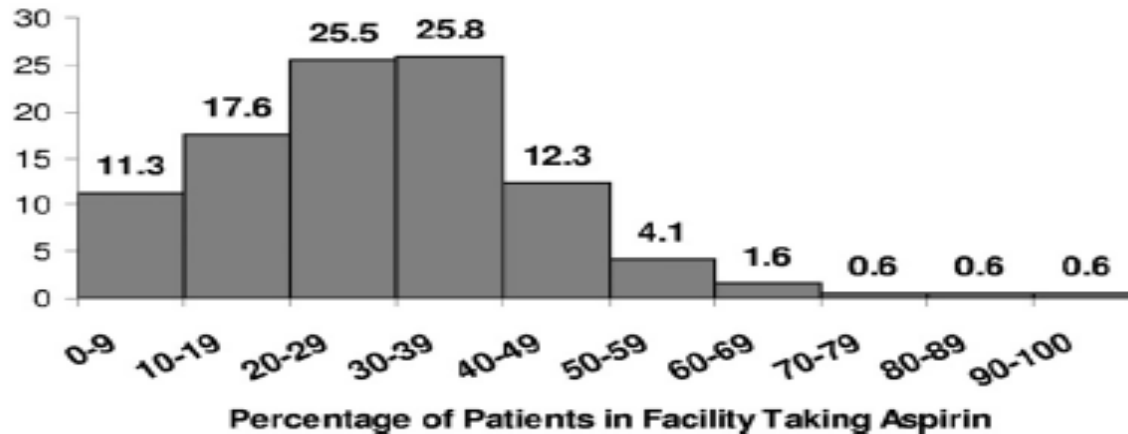
1996-2001,

16, 471 hasta

Fransa, Almanya,
İtalya, Japonya,
İspanya, UK, USA

DOPPS II

Facilities (%)



2002-2004

11, 849 hasta

Ek olarak,
Avustralya,
Belçika, Kanada,
Yeni Zelanda,
İsveç

Hemodiyaliz Hastalarında Aspirin Kullanımı

Ethier J et al. AJKD 2007

- DOPPS I ve II'den 28,320 HD hastası, kohort çalışma, başlangıçta aspirin kullanımının etkisi

Table 2. Prevalence of Aspirin Prescription for Patients With Diabetes and Cardiac or Vascular Diseases by Country (baseline prevalent sample)

Comorbid Condition	Aspirin Use (%)		
	DOPPS I	DOPPS II	
		7 Countries	12 Countries
Overall	19.3	25.6*	28.4*
History of myocardial infarction	35.6	48.7*	51.8*
Coronary artery disease	30.3	35.8†	39.3†
Congestive heart failure	26.0	32.9*	35.6*
Other cardiac disease	24.2	30.3*	32.5*
Cerebrovascular disease	30.3	35.4†	38.4†
Diabetes	24.4	32.7*	36.0*
Combinations of these conditions (of 6)			
0	9.6	12.3	13.4
1	15.2	21.6†	23.6†
2	23.3	28.5†	31.6†
3	30.0	35.4	38.4
4	33.2	42.6†	44.3†
5	32.9	44.1†	47.3†
6	33.7	53.6†	56.3†

Hemodiyaliz Hastalarında Aspirin Kullanımı

Aspirin ile MI (RR, 1.21; $P=0.01$) ve kardiyak olayda artış (RR, 1.08; $P<0.01$)

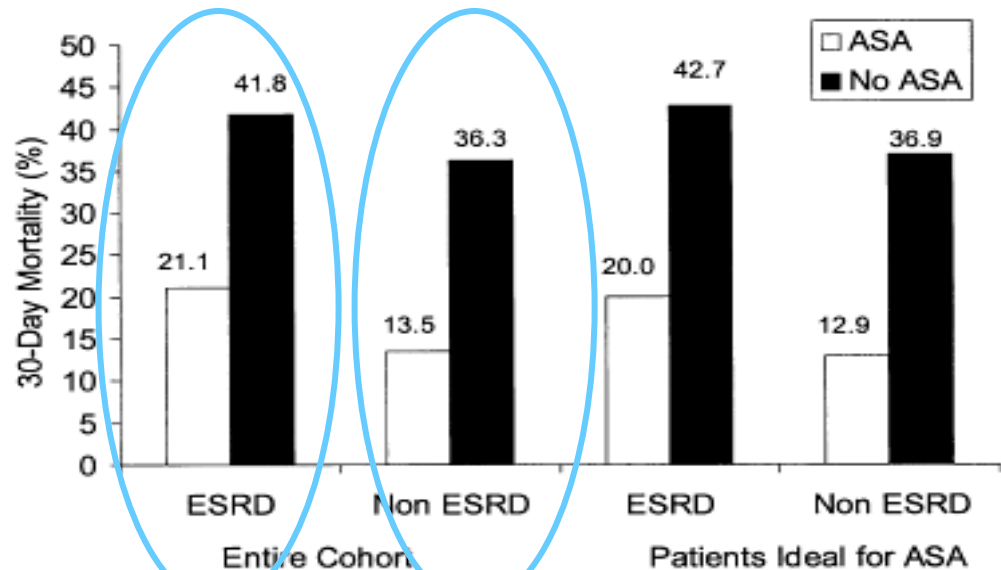
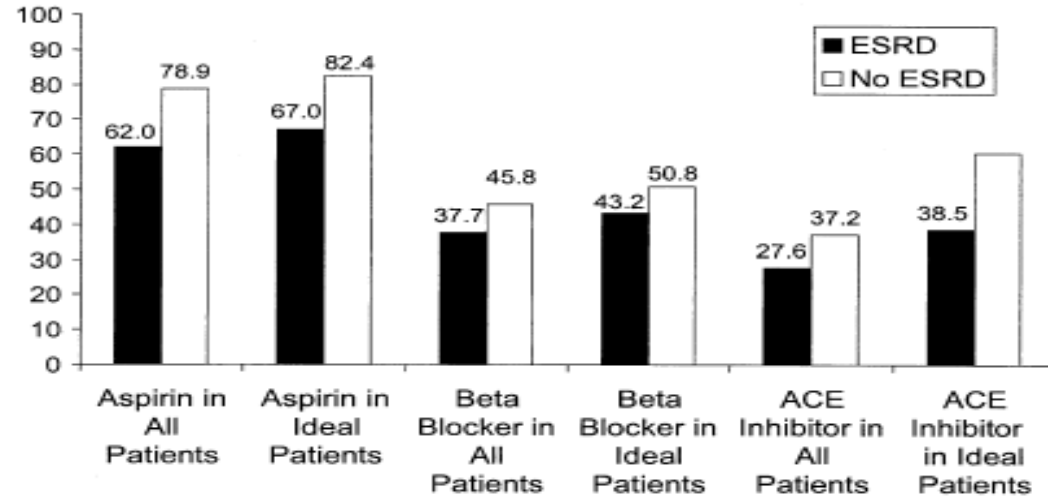
inme riskinde aspirin ile azalma (RR, 0.82; $P<0.01$)

Median takip süresi 1.9 yıl

Outcome	All Patients		Patients With Cardiac Disease		Patients With Cerebrovascular Disease	
	Relative Risk (95% confidence interval)	<i>P</i>	Relative Risk (95% confidence interval)	<i>P</i>	Relative Risk (95% confidence interval)	<i>P</i>
All-cause mortality	0.99 (0.93-1.05)	0.8	0.98 (0.91-1.06)	0.7	0.96 (0.86-1.07)	0.4
All-cause hospitalization	1.03 (0.99-1.07)	0.2	1.04 (0.99-1.09)	0.1	1.06 (0.98-1.15)	0.2
Any cardiac event	1.08 (1.02-1.14)	<0.01	1.10 (1.03-1.17)	<0.01	—	—
Myocardial infarction	1.21 (1.06-1.38)	<0.01	1.21 (1.04-1.40)	0.01	—	—
Cerebrovascular accident	0.82 (0.69-0.98)	0.03	—	—	0.89 (0.70-1.12)	0.3
Gastrointestinal bleeding	1.01 (0.88-1.17)	0.8	—	—	—	—
Transient ischemic attack	1.12 (0.88-1.43)	0.4	—	—	—	—
Subdural hematoma	0.56 (0.30-1.07)	0.08	—	—	—	—

SDBY'de Aspirin Kullanımı AMI'de Erken Dönemde Mortaliteyi Önlüyor

- ESRD ve CCP (Cooperative Cardiovascular Project) veritabanı: kohort çalışma, 145, 740 SDBY-olmayan ve 1, 025 SDBY hastası
- Erken dönemde Aspirin, B-bloker veya ACEİ kullanımının post-MI 30 günlük mortaliteye etkisi
- SDBY'de 30 g. mortalite aspirin RR 0.64; %95 CI 0.50-0.80.
- Kontrendikasyon olmayanlarda GIS kanama riskinde artış yok



Berger AK et al. J Am Coll Cardiol, 2003.

Hemodiyaliz Hastalarında Aspirin, Clopidogrel, Warfarin Kullanımı Mortalite ile İlişkili

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

www.jasn.org

Anticoagulant and Antiplatelet Usage Associates with Mortality among Hemodialysis Patients

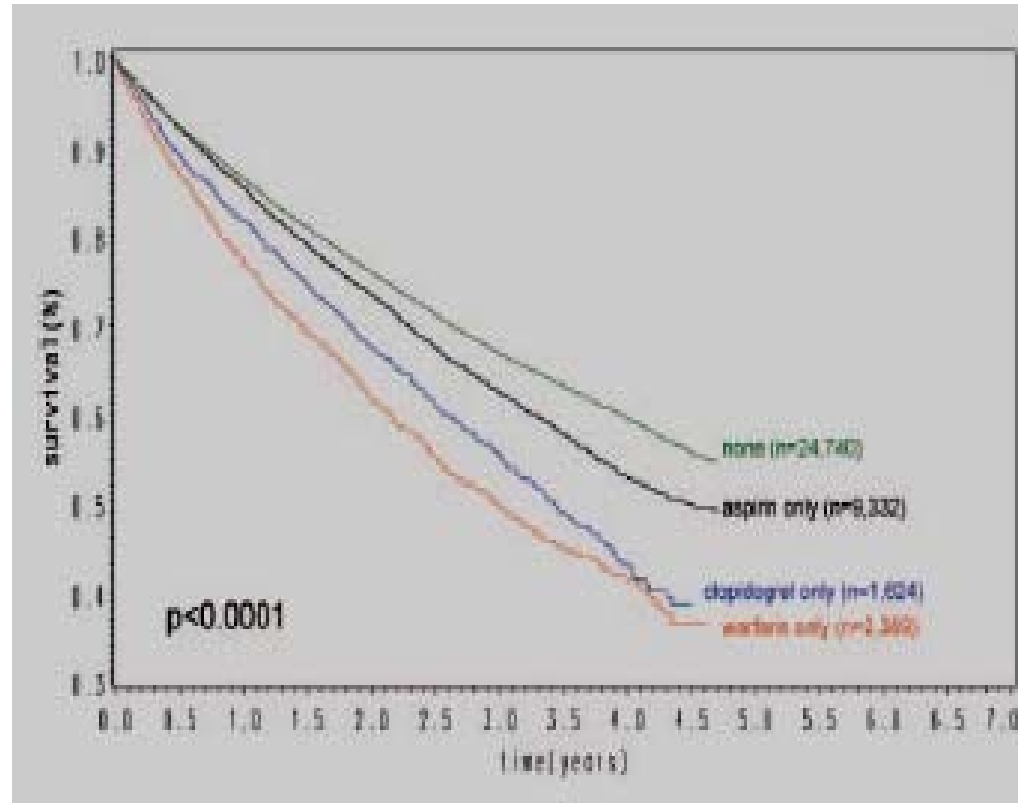
Kevin E. Chan,* J. Michael Lazarus,* Ravi Thadhani,[†] and Raymond M. Hakim*

*Fresenius Medical Care NA, Waltham, Massachusetts and [†]Nephrology Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

J Am Soc Nephrol 20: 872–881, 2009. doi: 10.1681/ASN.2008080824

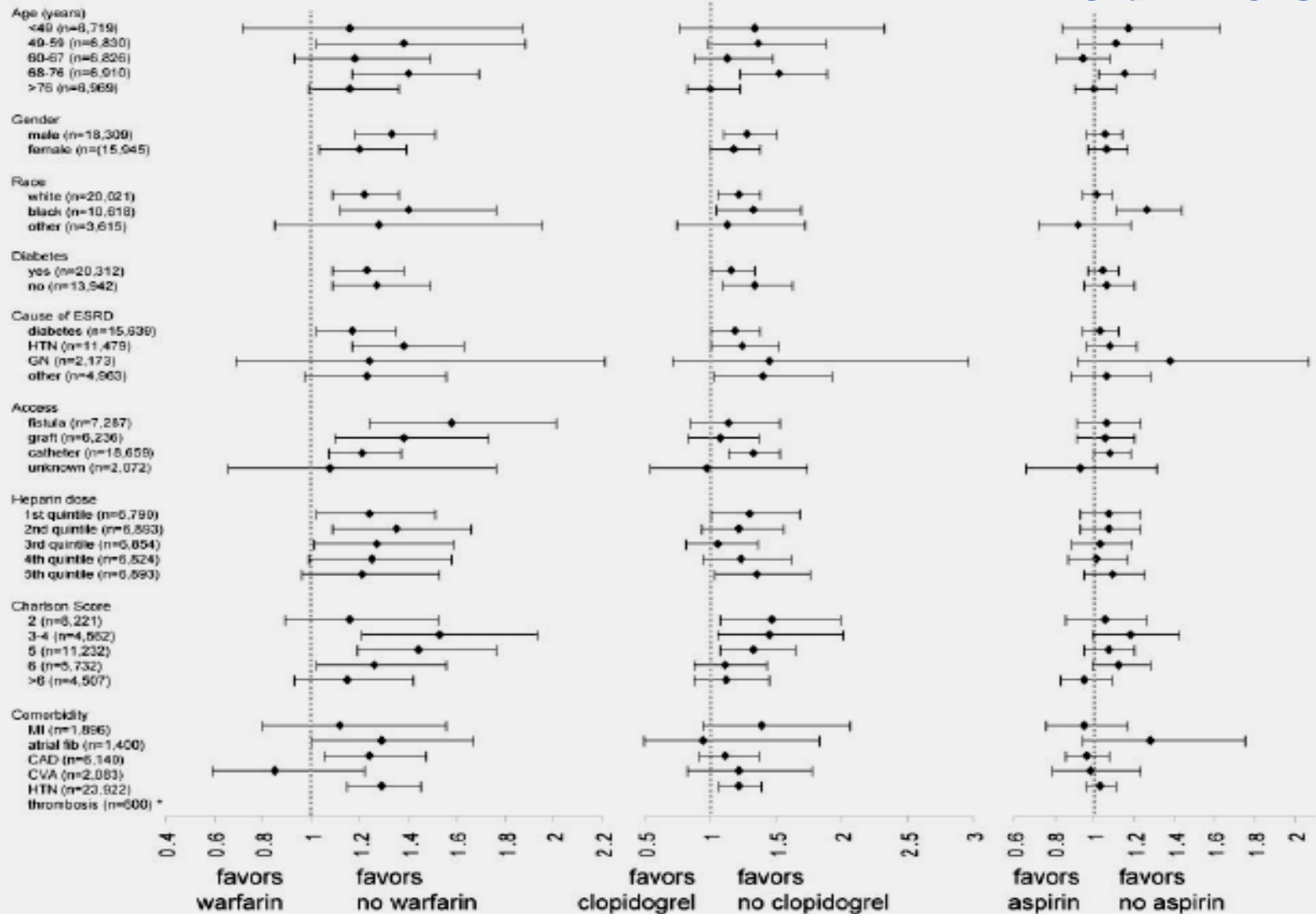
Hemodiyaliz Hastalarında Aspirin, Clopidogrel, Warfarin Mortalite ile İlişkili

- Retrospektif kohort çalışma, 41,125 HD hastası, 5 yıl takip
%8.3 warfarin, %10 clopidogrel, %30.4 aspirin kullanımı
24,740 hasta kontrol (ilaç -)
- Mortalitede artış
Warfarin HR 1.27 [%95 CI 1.18-1.37]
Clopidogrel HR 1.24 [%95 CI 1.13-1.33]
Aspirin HR 1.06 [%95 CI 1.01-1.11]
- Warfarin ve clopidogrel grubunda kanamaya bağlı hospitalizasyon ve mortalite artışı



Hemodiyaliz Hastalarında Aspirin, Clopidogrel, Warfarin Mortalite ile İlişkili

Chan KE. JASN 2009



warfarin

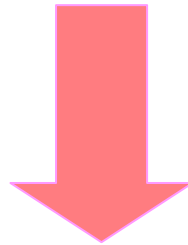
clopidogrel

aspirin

Üremik ortamda antiagregan etkisi azalıyor mu?

Üremik ortamda:

- trombosit fonksiyonlarında bozulma
- vasküler hastalığın şiddeti
- aspirinin antiplatelet sensitivitesinin değişmesi
- optimal aspirin dozunun bilinmemesi
- inflamasyonun yükünün çok yüksek olması



aspirinin olumlu etkisi maskeleniyor mu?

Vasküler Akse Trombozunu Önlemek için Antiagregan Gerekli mi?

- **DOPPS çalışması, AVF (n=900), AVG (n=1,944) akses sağkalım: warfarin ile olumsuz sonuçlar, aspirin sekonder sağkalım açısından avantajlı (ACEİ, KKB de avantajlı)**
Saran R. AJKD 2002
- **312 hastada tiklopidin ile AVF ve AVG sağkalımı açısından olumlu sonuçlar**
Cochrane Database
- **RCT: Dipiridamol/aspirin vs plasebo : sadece dipiridamol ile AVG tromboz riski düşük RR 0.35 (P= 0.02). Aspirin ile AVG tromboz sık.**

Sreedhara et al. Kidney Int 1994

Vasküler Akses Trombozunu Önlemek için Antiagregan Gerekli mi?

- HD hastalarında warfarin veya clopidogrel kullanımı vasküler akses trombozu riskini azaltmıyor ama kanama riskini arttırıyor.

Crowther MA JASN 2002.

Dialysis Access Consortium Trial, JAMA 2008

- RCT, 200 HD hastası AVG tromboz profilaksi, aspirin + clopidogrel, etkisiz, artmış kanama riski nedeniyle erken sonlandırıldı

Kaufman JS. JASN 2003

**Diyaliz hastasında atrial
fibrilasyonda antiagregan
tedavilerin yeri nedir?**

HD hastasında Atrial Fibrilasyon-1

- 190 HD hastası 1 yıllık takip
- Hastaların %9.4'ünde kalıcı AF
- Tromboembolik olay: AF'de %38, sinüs ritminde %4 (P<0.01)

Tromboembolik olayda AF için odds oranı 8; 95% CI, 2.3-27; $P = .0008$).

- Tromboembolik olay geçirenler antikoagülan almıyor, antiplatelet tedavi altında
- AF olan HD hastasında profilaktik antikoagülasyon yapılmalı mı?

Vazquez E. Am Heart J 2000

HD hastasında Atrial Fibrilasyon-2

- Retrospektif çalışma: 430 hastada 1,111 hasta-yılı takip
- AF'li hastalarda inme insidansı 0.02 olay/hasta-yıl (AF olmayandan farksız)
- Antikoagülan AF'de inme insidansını azaltmıyor
- Warfarin alan hastalarda inme insidansı yüksek:
AF+: 0.05 olay/hasta-yıl
AF-: 0.09 olay/hasta-yıl

Wiesholzer M. Am J Nephrol 2001, 21: 35-9

Diyaliz hastasında Atrial Fibrilasyon-3

**Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United states:
risk factors for hospitalization and mortality**

Kevin C Abbott*¹, Fernando C Trespalacios², Allen J Taylor³ and
Lawrence Y Agodoa⁴

BMC Nephrology, 2003

- **USRDS, Dialysis Mortality and Mortality Study (DMMS) verileri, retrospektif kohort**
- **3374 diyaliz hastası, 1996.....2000**
- **AF insidansı 12.5/1000 hasta-yılı**
- **AF nedeniyle ilk hospitalizasyon**

Table 2: Unadjusted rates of Atrial Fibrillation by high-risk groups

	Patients in each
Age (Quartiles)	
>= 71	76 (8.7)
61-70	29 (3.3)
48-60	14 (1.7)
<= 48	4 (0.5)
Pre-Dialysis SBP, mm Hg (Quartiles)	
<130	40 (4.4)
130-146	25 (3.3)
147-162	15 (1.9)
>162	43 (5.0)
Hemodialysis	77 (4.6)
Peritoneal Dialysis	46 (2.8)
LVH by ECHO	
Yes	20 (5.5)
No	66 (3.6)

**İleri yaş,
yüksek KB,
HD
modalitesi
AF ile ilişkili**

Table 3: Cox Regression Analysis of Factors Associated with Hospitalized Atrial Fibrillation

	P Value	Hazard Ratio	95% CI
Age >= 71 (vs. <48)	0.0002	9.96	2.98-33.28
Hemodialysis (vs. PD)	0.015	2.19	1.17-4.13
Digoxin use (1 = present, 0 = absent)	0.002	3.91	1.65-9.27
Pre-Dialysis SBP, mm Hg (vs. <130)			
130-146	0.028	0.37	0.15-0.89
147-162	0.043	0.43	0.19-0.98

Abbott KC et al.

BMC Nephrology 2003

Diyaliz hastasında AF mortaliteyi arttırıyor

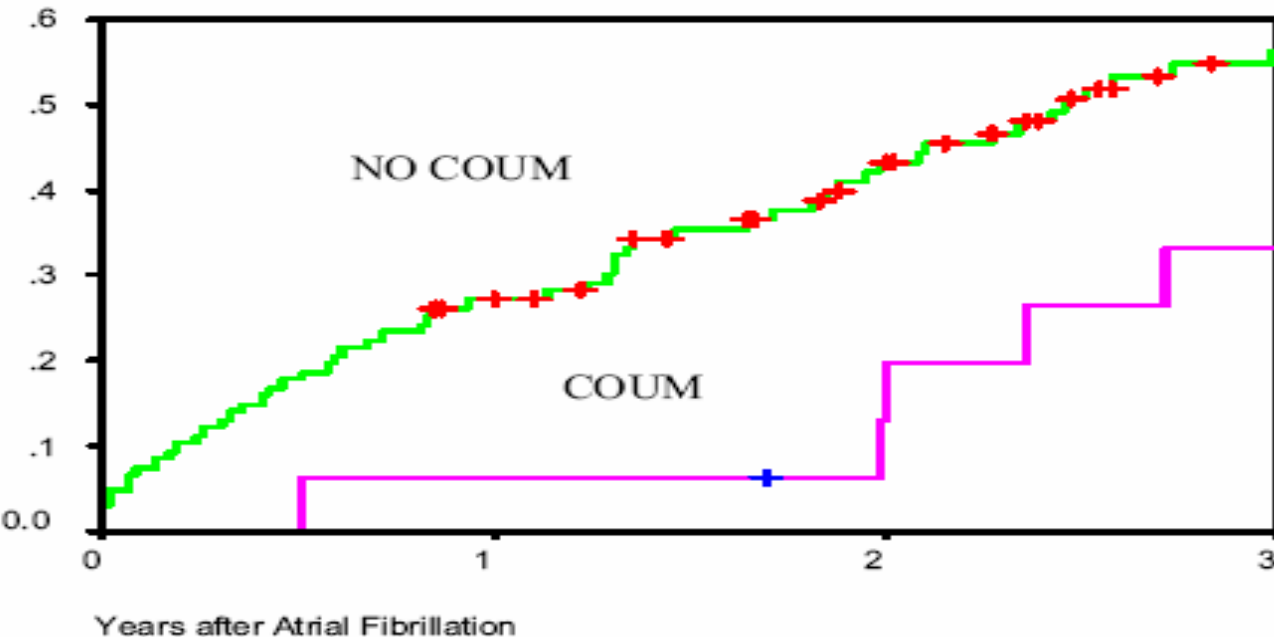
Table 4: Survival after Hospitalization for Atrial fibrillation

	1-year	2-year	3-year
Survival after hospitalization for atrial fibrillation ^A	75	60	47
Survival for entire cohort ^B	84	68	55
P value ^C	<0.01	<0.01	<0.01

Abbott KC et al.

BMC Nephrology 2003

Mortality after Atrial Fibrillation



mortalite etiyolojisi:

%26?

%19 kardiyak arrest

%8 kardiyak aritmi

%7 AMI

%3 KMP

%3 inme

Başlangıçta kumadin kullanımı mortaliteyi azaltıyor

Diyaliz hastalarında hiperkoagülabilite

KBY'de Hiperkoagülabilite

- Plazminojen, tPA düzeyinde azalma
- Protein C antikoagülan aktivitesinde azalma
- Anti-protein C ve anti-protein-S antikorları
- APA düzeylerinde artma
- Antikardiolipin antikorları
- Protrombin fragmanları 1+2
- Trombin Antitrombin III kompleksleri
- Faktör VIII
- Fibrinojen
- Homosistein, Lp [a] düzeylerinde artış
- Kronik HD'de immobilizasyon,
- Akses ilişkili endotel hasarı
- EPO aracılı platelet agregasyonu ve tromboz

Diyalizde Hiperkoagülabilité

- AF riski %10-14 ve yıllık arteriyel tromboemboli riski %4-12
- Pulmoner emboli riski ×6 yüksek, otopsi çalışmasında %12.5 (185 hasta)
- AF olan hastada inme riski %1-%35
- Akses trombozu (ilk yılda) ,
alb <3 gr/L AVF: %18.4, AVG %39.9
alb>3 gr/L.....AVF % %14.4, AVG %32.3

Üremik Kanama Diyatezi

Trombosit ilişkili

- H.içi ADP azalması, cAMP artışı
- Artmış NO üretimi
- İntrasellüler Ca^{+2} artışı,
- Anormal Ca^{+2} sinyal iletimi
- Total GPIb azalması
- Stimülasyon sonrası GPIIb/IIIa üretimini azalması
- Adhezyon/agregasyon anormallikleri

Diğer

- Üremik toksinler
- Anemi
- vWF anormallikleri
- Damar yapısında anormallikler
- İlaçlar (B-laktam antibiyotikler, NSAİİ, antiplatelet ilaçlar)

Antitrombosit ve Antikoagülanlarla Kanama Riski

Aspirin ve Kanama Riski: Genel Popülasyon

- Sağlıklı kadınlarda düşük-doz aspirin kullanımı GIS kanama (RR=1.22; P<0.001) ve peptik ülser (RR=1.32; P<0.001) riskini arttırıyor.

Ridker PM. NEJM 2005

- 1122 hastalık vaka-kontrol çalışmasında düşük doz aspirin kullanımı bağımsız olarak peptik ülserden kanama riskini arttırıyor (odds oranı: 2.4)

Lanas A. NEJM 2000

- Meta analiz: aspirin kullanımı ile ×2 GIS kanama riski, her non-fatal GIS kanamaya karşılık 1.5 ölüm önlenabilir

Weissman SM Arch Intern Med 2002

Aspirin ve Kanama Riski: Üremik Popülasyon

- KBY hastalarında p.ülser prevalansı normal popülasyona göre daha yüksek (%74 [37/50] vs %18 [17/93]; $P < 0.001$)

Nardone G. Helicobacter 2005

- HP eradikasyonu sonrası KVH hastalardan aspirin ve NSAİİ kullananların %63.3'ünde P.ülser gelişiyor.

Tseng GY. Aliment Pharmacol Ther 2007

- DOPPS I ve II çalışmasında GIS kanama riski artmıyor.

Ethier J et al. AJKD 2007

- SDBY hastalarında AMI'de erken dönemde aspirin kullanımını kontrendikasyon olmayanlarda GIS kanama riskini arttırmıyor.

Berger AK. J Am Coll Cardiol, 2003.

Warfarin ve Kanama Riski: Üremik Popülasyon

- Derleme (28 makale), warfarin kullanan HD hastalarında major kanama riski $\times 2$

Elliott MJ. Am J Kidney Dis 2007

- 255 HD hastasında 3.6 yıllık takipte ilk major kanama için Hazard Ratio warfarin için 3.59, aspirin için 5.24, kombinasyon için 6.19

Holden RM. J Am Soc Nephrol 2008

Üremik hastada antikoagülan ilişkili kanama riski

- HD hastasında antikoagülan ilişkili kanama riski \times 3-10 yüksek
- Ko-morbid hastalık kanama riskini belirleyici : KV, KC, KBH (serum kreatinin $>$ 1.6 mg/dl), Ca, ciddi anemi, ileri yaş, yakın zamanda geçirilmiş inme
- Dual (+ aspirin) tedavi riski arttırıyor
- Tam antikoagülyasyonda (INR 2.0-3.0) risk yüksek
- Düşük-yoğunlukta antikoagülyasyonda (INR 1.4-1.9) risk farksız, akses trombozunda da etkisiz
- Mini doz warfarin (1 mg/gün) kanama riski düşük ama akses koruma açısından etkisiz

Antiagregan/antikoagülanlarla

kanama riski dışında sorunlar:

Aspirine Bağlı Protrombotik etkiler

- Trombosit-aracılı 12-lipoksigenaz aracılı 12-HETE üretimi ve düz kas h. Proliferasyonu
- Aspirine bağlı direkt etki (düşük dozda selektif COX2 inhibisyonuna bağlı?)

Aquejof O et al. Clin Appl Thromb Hemost 2008.

Warfarin – Vasküler Kalsifikasyon

- Warfarin kalsifikasyon inhibitörü olan Matrix G1a (MGP: vitamin K bağımlı protein,) proteinini inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu hızlandırır .

Reynolds JL. JASN 2004

Gillaume J. NDT 2009

- Warfarine bağlı deri nekrozu (protein C ve S eksikliği olan hastalarda)

**antiagregan tedaviler üremik
hastalarda yararlı mı, zararlı mı
?**

**Gelecekteki geniş ölçekli
prospektif randomize kontrollü
klinik çalışmalar yanıtı verebilir!**

Diyaliz hastasında antiagregan kullanılsın mı?

NKF, ADA Önerileri:

- Koroner arter hastalığı olan KBH'da aspirin kullanımı önerilebilir
- Yüksek riskli diyaliz hastalarında (ör. diyabetikler) KAH için primer korunma olarak aspirin önerilebilir (yan etki riski düşük ise)

