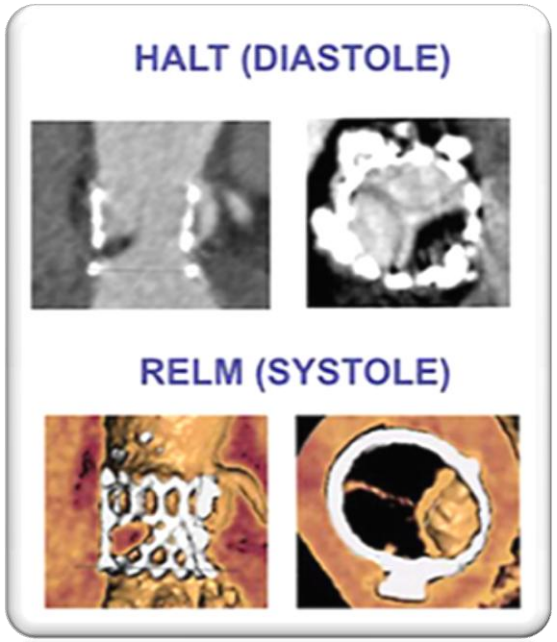
SUBKLINICKÁ TROMBÓZA BIOPROTÉZ – MÁME SE JÍ OBÁVAT?

J. Bis

I. Interní kardioangiologická klinika a

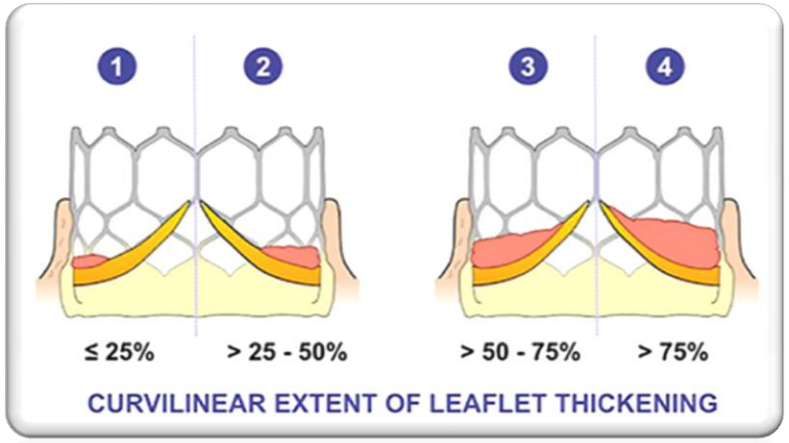
Kardiocentrum, FN Hradec Králové

Trombotické postižení chlopenních bioprotéz



- Tromboza bioprotetické chlopně
  - Klinicky vyjádřená - srdeční selhání

- Subklinická trombóza chlopně – 4D-CT
  - Ztluštění lístků - HALT – hypoattenuation leaflet thrombosis
    - vizuálně identifikovatelné zvětšení tloušťky lístků, typicky ve tvaru menisku při zobrazení v dlouhé ose v místě úponu
  - Omezením pohyblivosti lístků - RLM/RELM – reduced leaflet motion (HAM h. affecting motion)
    - Ovlivnění pohyblivosti v systole/diastole
  - Hodnocení semikvantitativní
    - podle postižení jednotlivých lístků
    - Žádné; ≤ 25%; 26%-50%; 51%-75%; > 75%
  - Akutní (0-3d), **subakutní (3d-3m),** pozdní (3M-1Y), pozdní (> 1 rok)



Kanjanauthai, 2018; Jour Int Card

ORIGINAL ARTICLE

Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves

R.R. Makkar, G. Fontana, H. Jilaihawi, T. Chakravarty, K.F. Kofoed, O. De Backer, F.M. Asch, C.E. Ruiz, N.T. Olsen, A. Trento, J. Friedman, D. Berman, W. Cheng, M. Kashif, V. Jelnin, C.A. Kliger, H. Guo, A.D. Pichard, N.J. Weissman, S. Kapadia, E. Manasse, D.L. Bhatt, M.B. Leon, and L. Søndergaard

- 55 pacientů z klinických studií a 132 ze dvou registrů – TAVI a bioprotézy
- omezná pohyblivost u **40%** studie a **13%** registry

- bylo-li kontrolní CT – tak normalizace pohyblivosti do 1 roka AK léčbou – 100%, DAPT 10%

- pacienti v registru měli vyšší riziko stroke/TIA měli-li HALT
  - (3 ze 17 pacientů vs. 1 ze 115 pacientů; p=0,007)

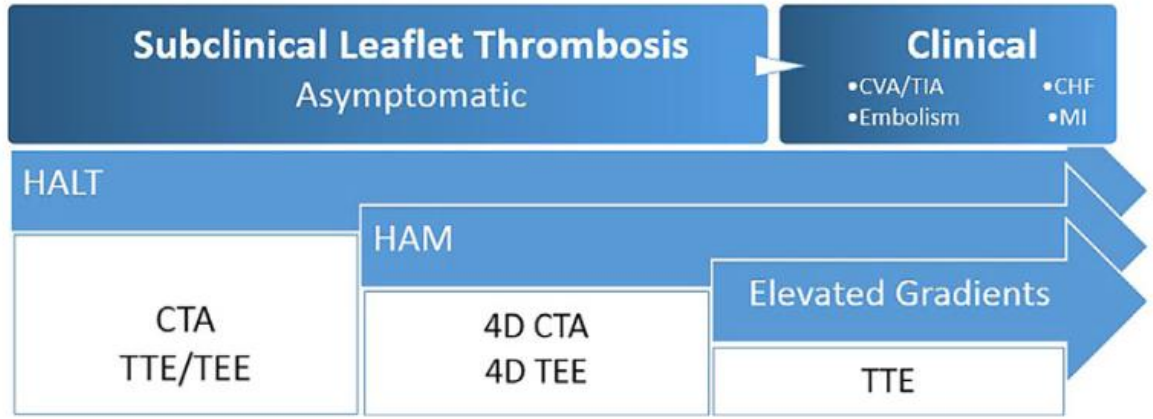
Makkar, N Engl J Med 2015;373:2015-24. DOI: 10.1056/NEJMoa150923

Výskyt SLT biologické chlopně

- 20-30 % pacientů má do 1 roku od výkonu (TAVI x SAVR) nález trombozy listů

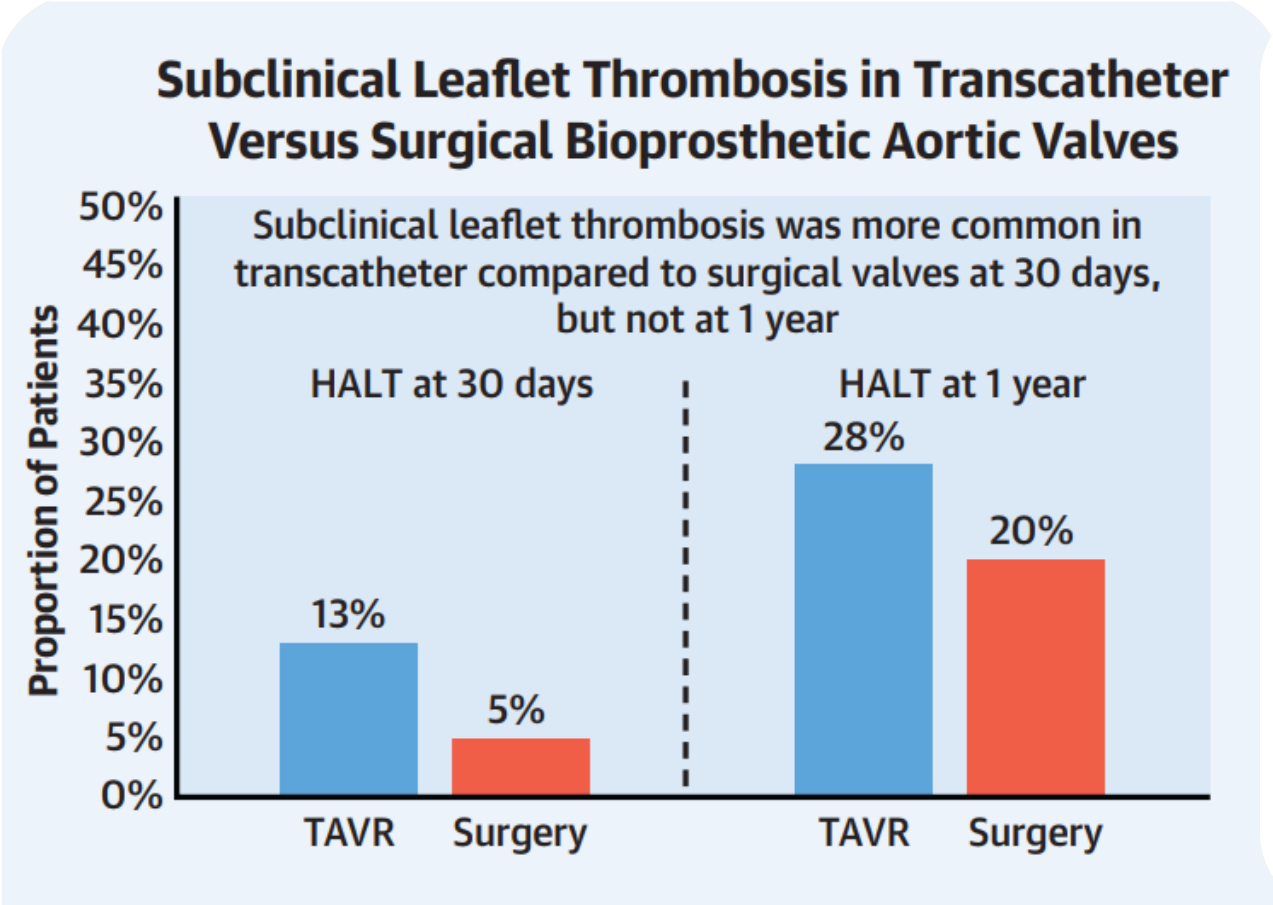
- Vyskytuje se do 3 měsíců jak u TAVI (13-20 %), tak chirurgických bioprotéz (4 %)

- Vyskytuje se ve všech pozicích



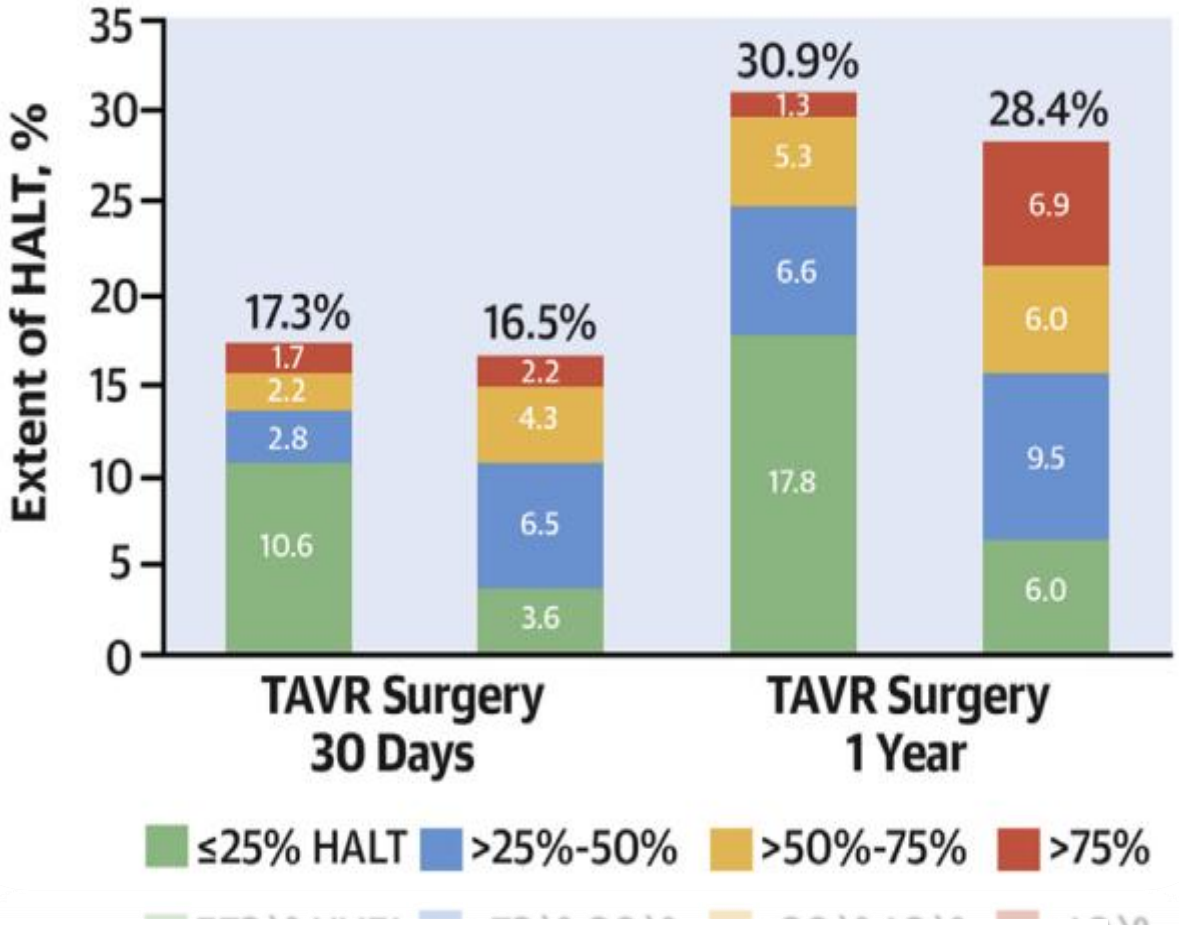
Pislaru V. JACC Case Rep 2022 Nov 16; 4(22): 1464–1466.

PARTNER 3



Makkar, R.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(24):3003-15.

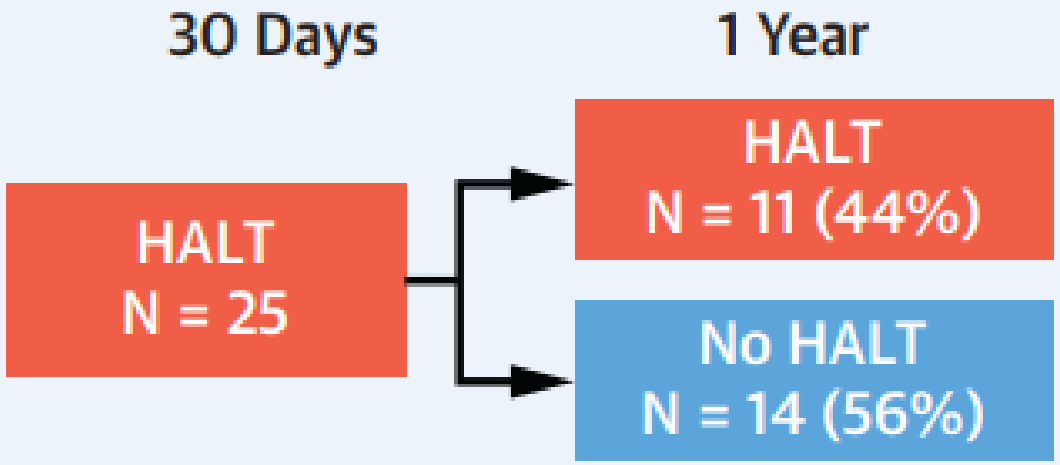
Evolut Low Risk Trial LTI substudy



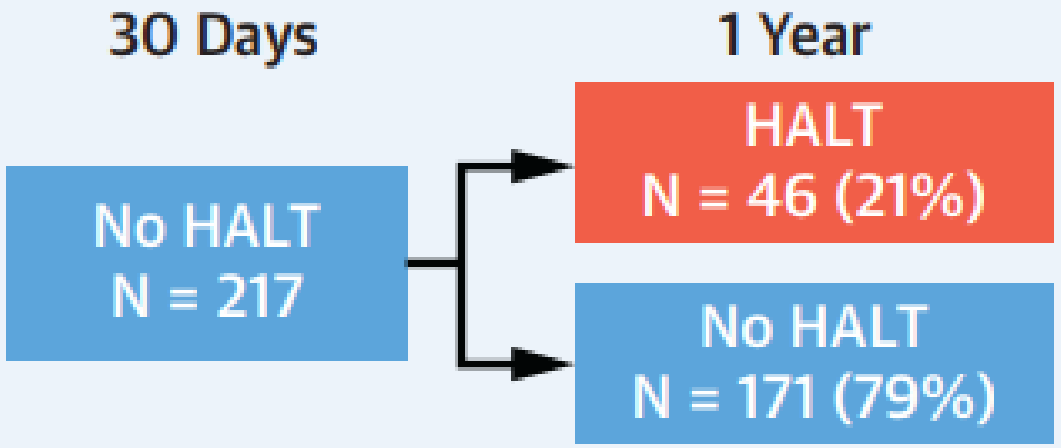
Blanke, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(19):2430-42.

HALT – dynamický proces – Partner 3

Spontánní vyhojení HALT u 56% pacientů do 1 roku

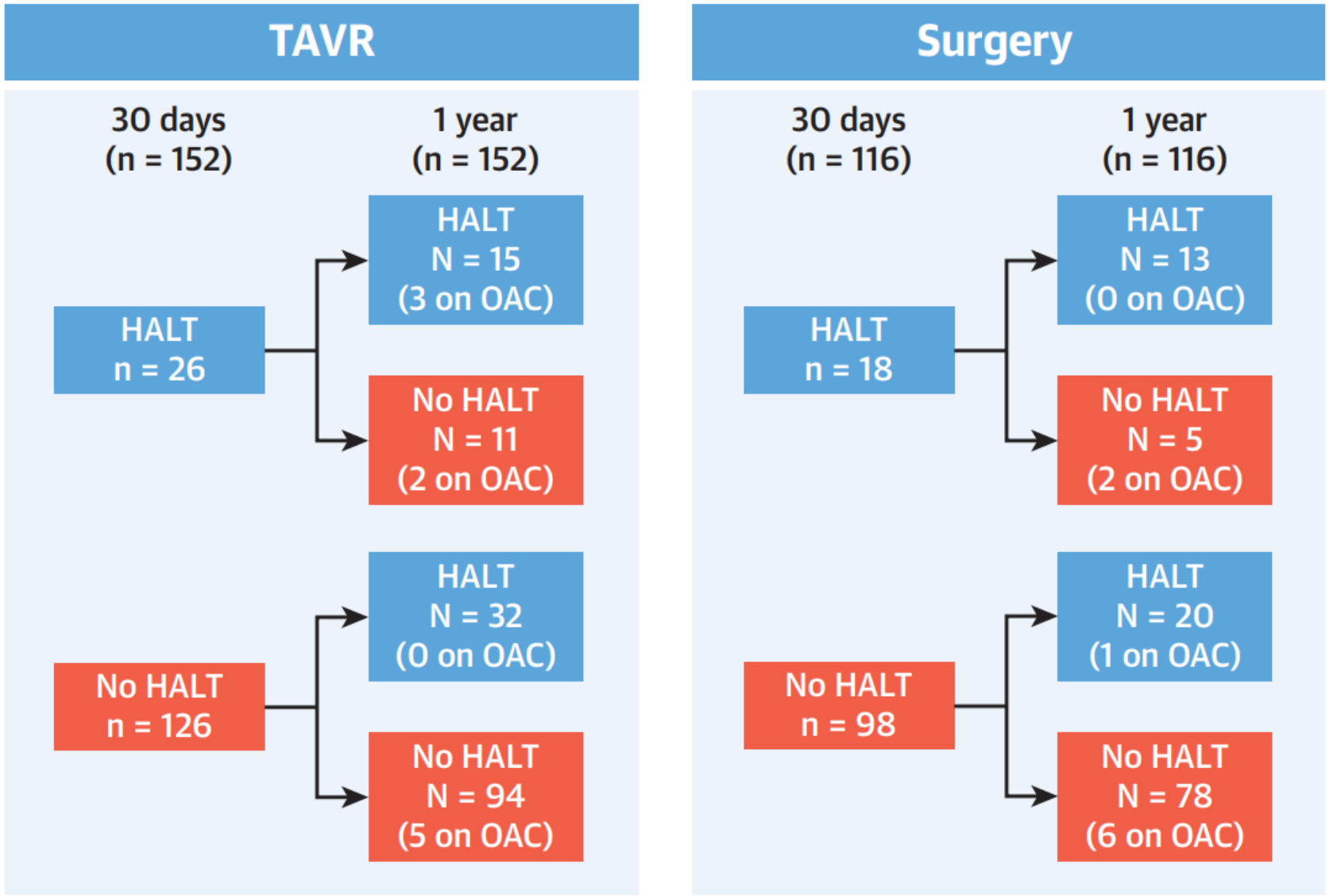


Spontánní vznik u 21% pacientů mezi 30 dny a 1 rokem



Makkar, R.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(24):3003-15.

HALT – dynamický proces – Evolut LR



Spontánní vyhojení
30d -1y 57,1 %

Spontánní vznik
30 d – 1y 26,8%

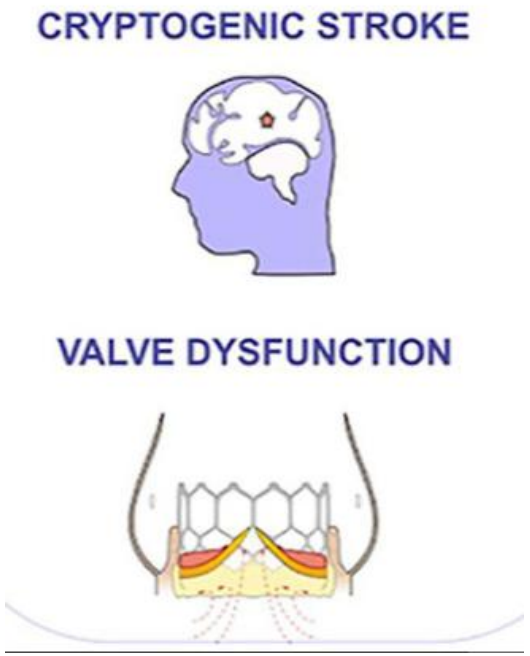
Blanke, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(19):2430-42.

Predisponující faktory

Patient factors	Valve/surgical factors	Rheolytic factors
High body mass index	Small valve size	Lack of anticoagulation,
Female gender	TAVR valve-in-valve (VIV)	Hypercoagulability
Atrial fibrillation	Suboptimal valve placement (TAVR)	Eosinophilia
Atrial dilatation	Non-resection of native valve	Oral contraceptives
low cardiac function	Aortic root morphology	Polycythemia
VA-ECMO	Calcified aortic annulus	HIT
Calcium supplements		Fondaparinux
		Kounis syndrome

Klinický význam SLT

- ovlivnění hemodynamiky
- vznik chlopenní trombozy
- výskyt CMP
- výskyt TIA
- tromboembolické komplikace
- ovlivnění trvanlivosti chlopně



Hemodynamická měření - SLT

- Chakravarty 2017 (Lancet)
  - Gradient > 20 mmHg nebo gradient > 10 mmHg proti pacientům bez HALT
- Makkar 2020
  - HALT vs. noHALT – 17,8±2,2 mmHg vs. 12,7±0,3 mmHG; p=0.04
- Blanke 2020
  - Nesignifikantní rozdíl HALT vs. noHALT
- Gradienty v „očekáváném“ rozmezí – TTE nepomůže v detekci

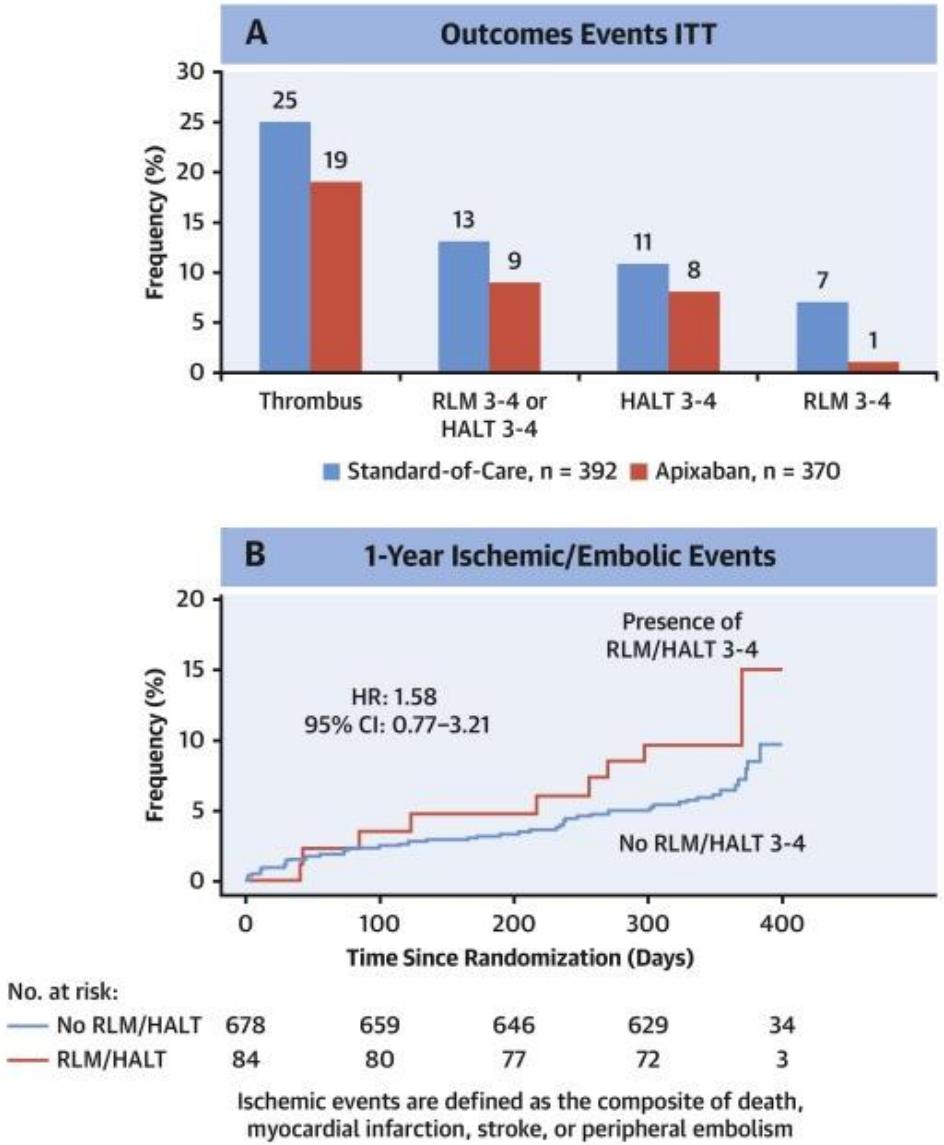
CMP, TIA, tromboembolické komplikace

- data podporující HALT jsou **nejednoznačná**
- Makkar 1995, Chakvarty 1997
  - ↑ výskyt CMP/TIA
- Nakki 2018
  - Metaanalýza 6 observačních studií (1704 p),
  - ↑ riziko TIA/CMP - OR 2,60, 95% CI 1,56-4,34, p = 0,004
- Makkar 2020 (Sapien3)
  - stroke/TIA/tromboembolické komplikace – jen HALT 30 dní, subanalýza bez přítomnosti vlivu HALT
- Blanke 2020 (Evolute LR)
  - HALT bez vlivu na výskyt stroke/TIA/TEN

4D-CT-Substudy ATLANTIS

- 3 měsíce po TAVI
- Endpoint ≥ 1 lístek s omezením pohyblivost – gr. 3 n. 4 nebo ztluštění – gr. 3 n. 4
- 33 (8,9%) apixaban x 51 (13%) standard léčba
  - Api x AT (OR: 0.51; 95% CI: 0.30-0.86) – api lepší
  - Api x VKA (OR: 1.80; 95% CI: 0.62-5.25) – bez rozdílu
- Smrt, MI, stroke, systémové embolie za 1 rok:
  - 10,7% (n = 9 of 84) x 7.1% (n = 48 of 178) pacienti s trombózou x bez trombozy po 90 dnech (za 3 měsíce) (HR: 1.68; 95% CI: 0.82-3.44).

CENTRAL ILLUSTRATION: Impact of Apixaban vs Standard of Care on Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement



Montalescot G, et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2022;15(18):1794–1804.

Antikoagulace a SLT

- ↓ riziko SLT x DAPT - 4% vs. 15%, p < 0.0001
- DOACs a VKA jsou stejně účinné – riziko vyššího krvácení
  - GALILEO (RIVA + AT), ADAPT, ATLANTIS
- Absence antikoagulace …. 2,0% - 2,8 % rizika trombozy chlopně
    - 90% pacientů s HALT 30 D nevyvine trombózu (PARTNER 3)
    - Makkar 2020, Josef, ACC Cardiovasc Interv. 2017;10:686–97
- Riziko trombozy chlopně je zejména u ViV - 7,6 % (do 3 měsíců)
    - Abdel-Wahab, Circulation: Cardiovascular Interventions. 2018;11:e006730

- recidiva po ukončení AK léčby – 50 % (Chakravarty, Ruile)

Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement

A Meta-Analysis

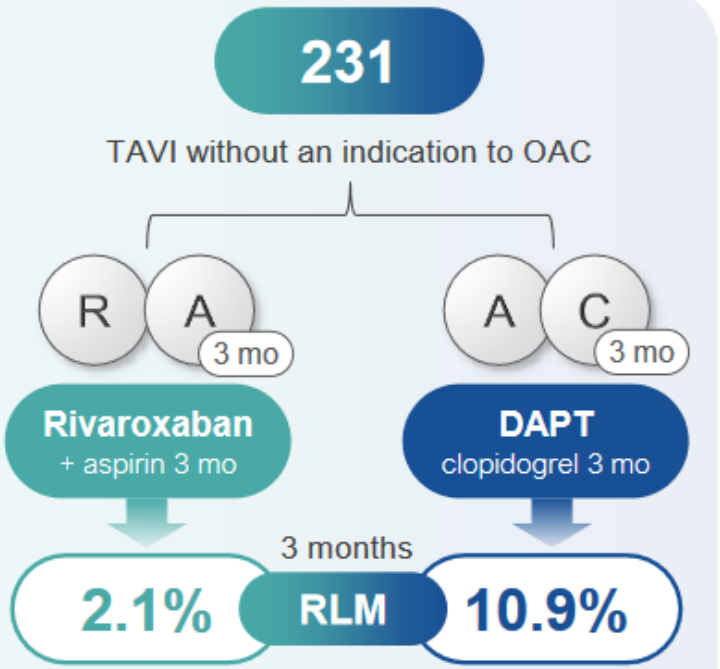
Matthias Bogyi, MD,[a] Rüdiger E. Schernthaner, MD, PhD,[b] Christian Loewe, MD,[b] Gloria M. Gager, MD,[a,c] Al Medina Dizdarevic, MD,[a] Christina Kronberger, MD,[a] Marek Postula, MD, PhD,[d] Jacek Legutko, MD, PhD,[e] Poonam Velagapudi, MD,[f] Christian Hengstenberg, MD,[a] Jolanta M. Siller-Matula, MD, PhD[a,d]

- Metaanalýza non/random do 2020, 25 studií, 11098 pacientů
- SLT medián 6% 30 dní
- SAPT/DAPT neovlivní SLT (RR: 0.97; 95% CI: 0.72-1.29; P = 0.83)
- OAC x SAPT/DAPT ↓ RR vzniku SLT o 58% (RR: 0.42; 95% CI: 0.29-0.61; P < 0.00001)
- **SLT 2,6 x ↑ riziko TIA/CMP** (RR: 2.56; 95% CI: 1.60-4.09; P < 0.00001)
- Zahájení OAC 99% regrese (odds ratio: 0.01; 95% CI: 0.00-0.06; P < 0.00001).

J Am Coll Cardiol Intv 2021;14:2643-2656

1 GALILEO-4D

MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL



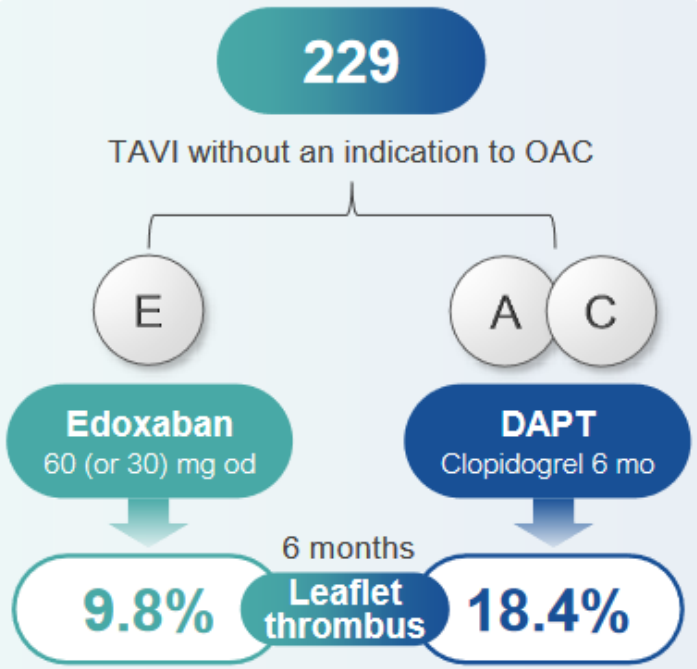
HR 0.63 (0.43-0.90); P=0.01

Adding rivaroxaban to aspirin reduced the risk of RLM and leaflet thickness

N Engl J Med 2020;382:130-139

2 ADAPT TAVR

MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL



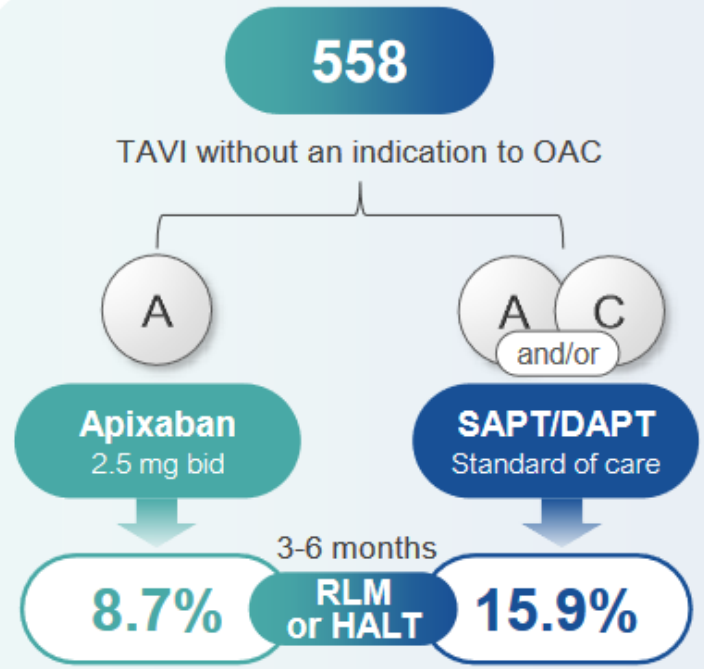
ARD −8.5%; P=0.076

Edoxaban was not superior to DAPT for leaflet thrombosis and new brain lesions

Circulation. 2022;146:466–479

3 ATLANTIS (Stratum 2)

MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL



RR 0.51 (0.30-0.86); P=0.01

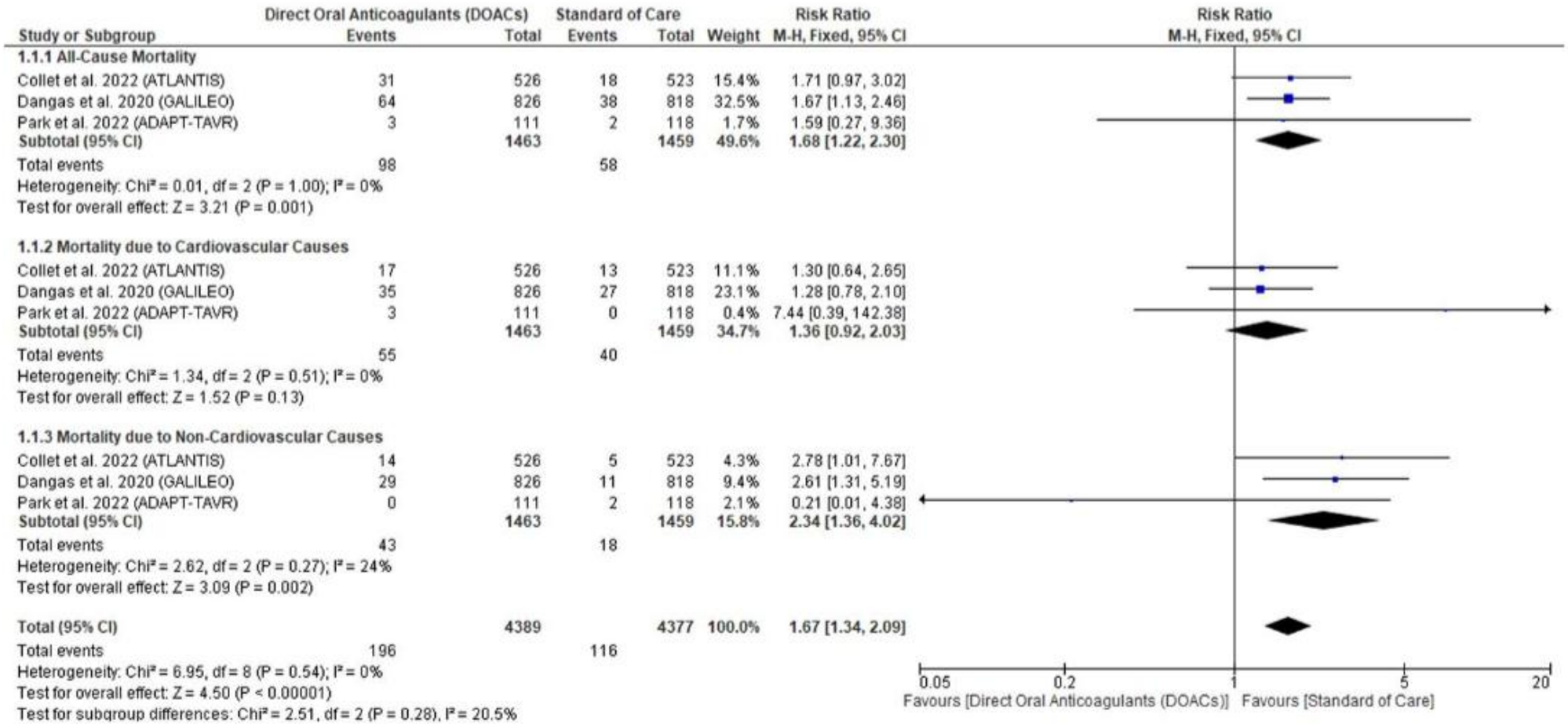
Apixaban was superior to antiplatelet therapy for RLM or HALT (P=0.04 for interaction)

J Am Coll Cardiol Intv. 2022. Ahead of print

Systematic Review

The Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Standard of Care in Patients without an Indication of Anti-Coagulants after Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Mohamed Abuelazm [1,†], Basel Abdelazeem [2,3,†], Basant E. Katamesh [1], Mohamed Gamal [1], Lakshmi Venkata Simhachalam Kutikuppala [4], Babikir Kheiri [5], James Robert Brašić [6,*] and Timir K. Paul [7]



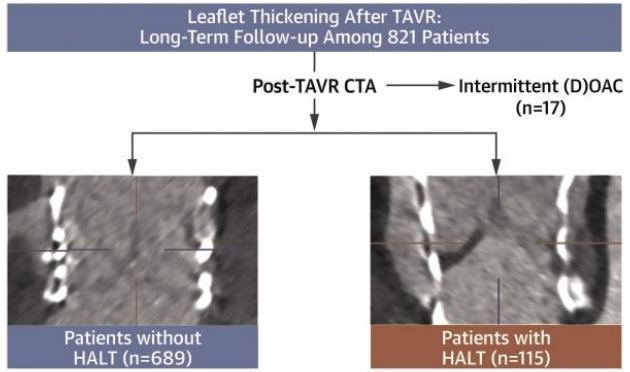
Nekardiovaskulární mortalita + vyšší riziko krvácení

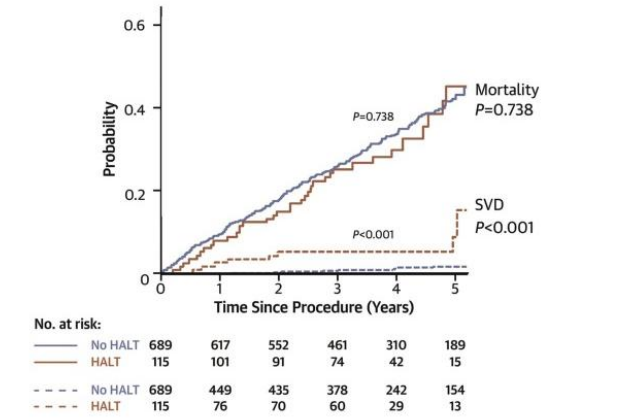
Observational Study > JACC Cardiovasc Interv. 2022 Jun 13;15(11):1113-1122.
doi: 10.1016/j.jcin.2022.04.018.

Long-Term Follow-Up of Hypoattenuated Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement

Manuel Hein [1], Simon Schoechlin [2], Undine Schulz [2], Jan Minners [2], Philipp Breitbart [2], Cornelius Lehane [3], Franz-Josef Neumann [2], Philipp Ruile [2]

- 804 pacientů – HALT 115 - tj. 16%
- FU 3,25Y – přežití 70% (obě skupiny)
- CMP 2% HALT x 4,4 % no-HALT
- Hemodynamické postižení 9,4% HALT x 1,5% no-HALT





Hein M, et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2022;15(11):1113-1122.

LRT - Trial

- 4 Y data 200 p (2022) – 88% balon expandibilní chlopeň
- 10% HALT (30 dní)
- Stroke/TIA 7 %, jen 3 závažný
- Endokarditida 2,7 % (ale u žádného s HALT)

- CT 4 Y FU
  - Stacionární nález
  - Bez progresivního postižení
  - Bez hemodynamických změn

TCT, 2022

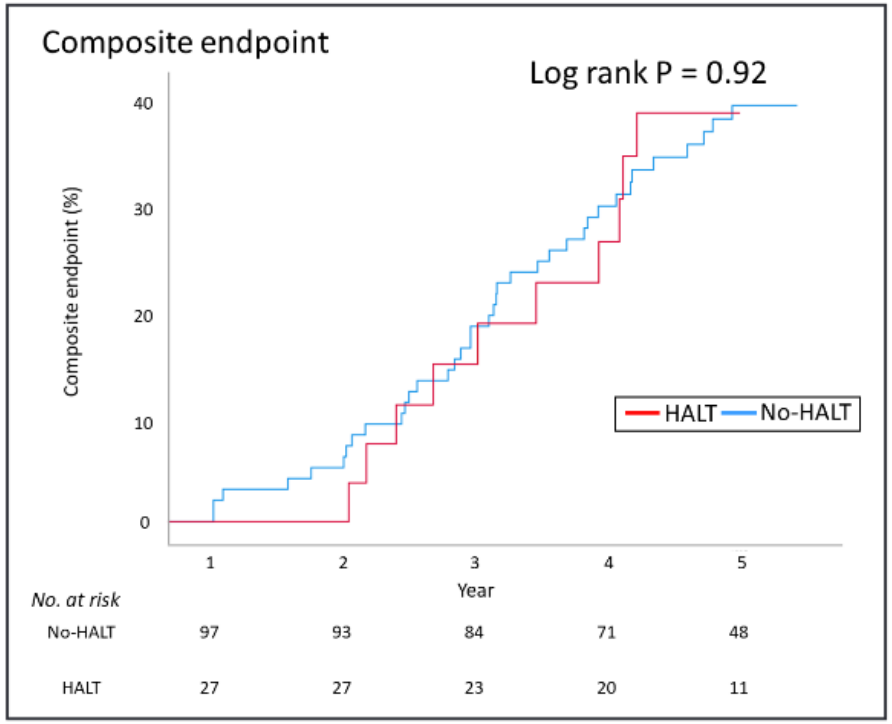
Journal of the American Heart Association

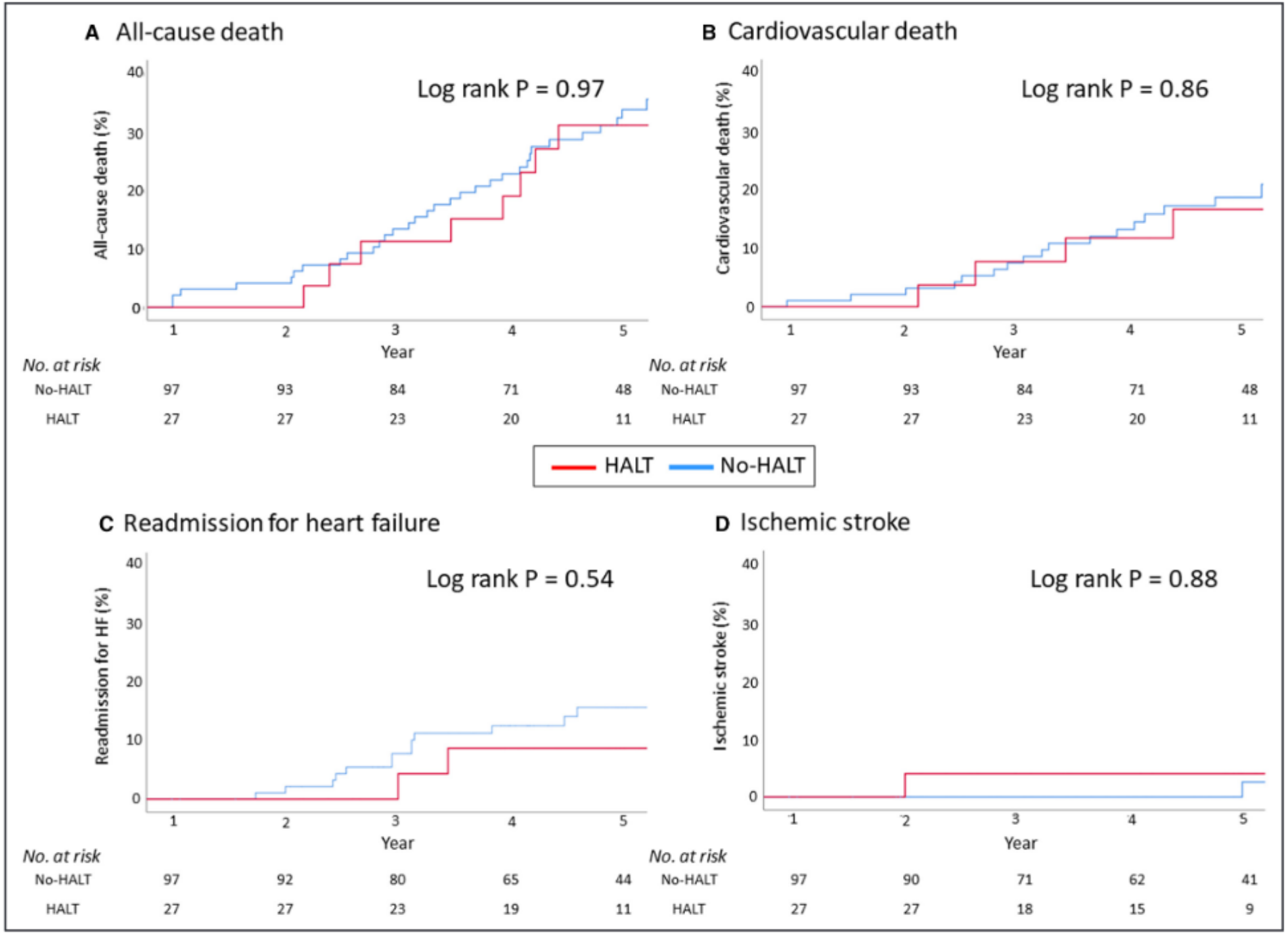
ORIGINAL RESEARCH

Natural History of Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A 5-Year Follow-Up Study

Shohei Imaeda, MD; Taku Inohara, MD; Nobuhiro Yoshijima, MD; Yusuke Kobari, MD; Sosuke Myojin, MD; Toshinobu Ryuzaki, MD; Osamu Hattori, MD; Keitaro Shinada, MD; Hikaru Tsuruta, MD; Tatsuo Takahashi, MD; Masataka Yamazaki, MD; Jungo Kato, MD; Yoshitake Yamada, MD; Masahiro Jinzaki, MD; Hideyuki Shimizu, MD; Keiichi Fukuda, MD; Kentaro Hayashida, MD

- 124 p
- 21,8 % na CT - 1 Y
- Nebyli AK léčeni




A All-cause death
All-cause death (%)
Log rank P = 0.97
Year
No. at risk
No-HALT 97 93 84 71 48
HALT 27 27 23 20 11
B Cardiovascular death
Cardiovascular death (%)
Log rank P = 0.86
Year
No. at risk
No-HALT 97 93 84 71 48
HALT 27 27 23 20 11
HALT
No-HALT
C Readmission for heart failure
Readmission for HF (%)
Log rank P = 0.54
Year
No. at risk
No-HALT 97 92 80 65 44
HALT 27 27 23 19 11
D Ischemic stroke
Ischemic stroke (%)
Log rank P = 0.88
Year
No. at risk
No-HALT 97 90 71 62 41
HALT 27 27 18 15 9

JACC: Cardiovascular Interventions
Volume 16, Issue 1, 9 January 2023, Pages 79-91

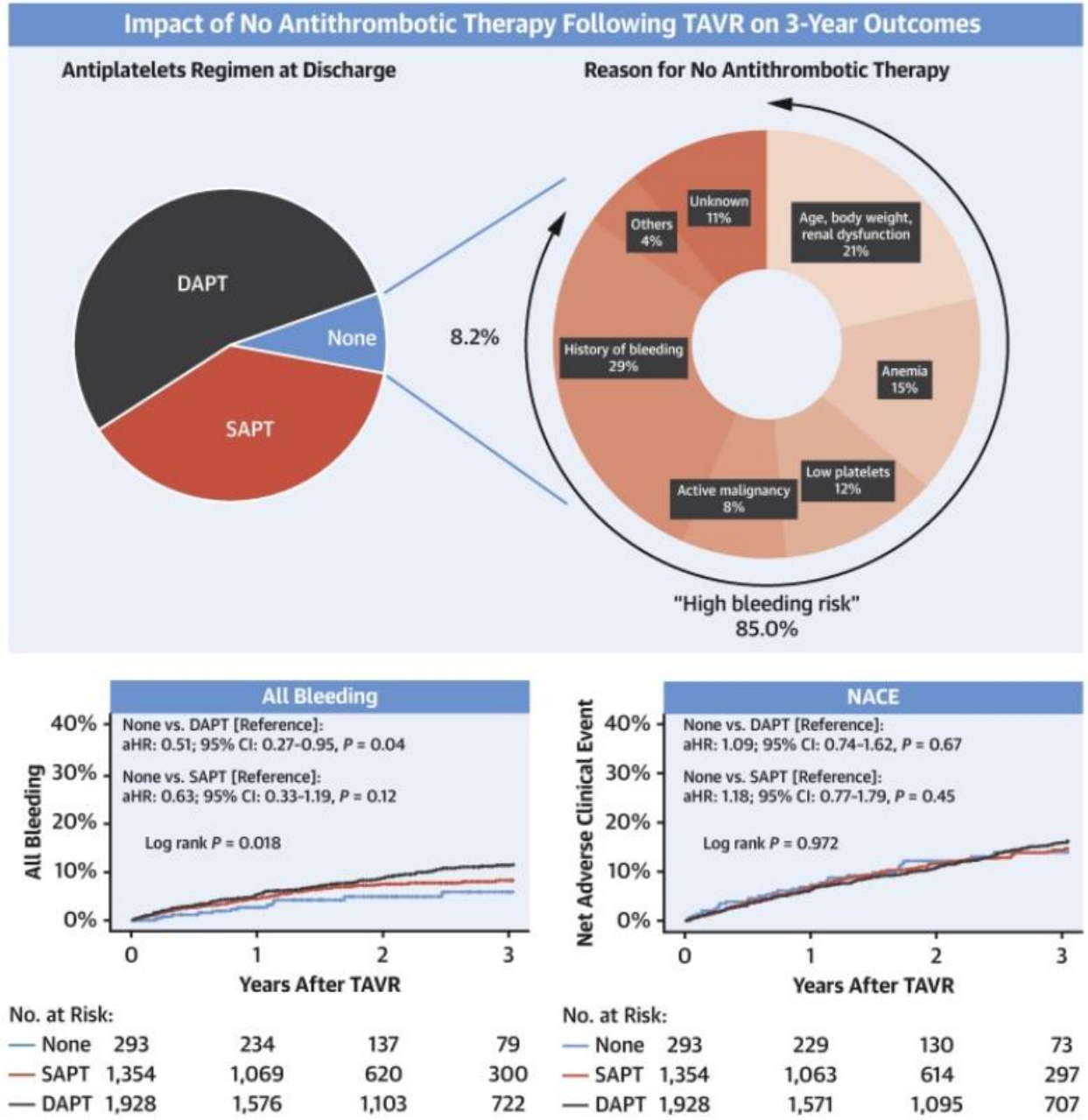
New Research Paper

Structural

No Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insight From the OCEAN-TAVI Registry

Yusuke Kobari MD [a], Taku Inohara MD [a], Hikaru Tsuruta MD [a], Fumiaki Yashima MD [a b], Hideyuki Shimizu MD [a], Keiichi Fukuda MD [a], Toru Naganuma MD [c], Kazuki Mizutani MD [d], Masahiro Yamawaki MD [e], Norio Tada MD [f], Futoshi Yamanaka MD [g], Shinichi Shirai MD [h], Minoru Tabata MD [i], Hiroshi Ueno MD [j], Kensuke Takagi MD [k], Yusuke Watanabe MD [l], Masanori Yamamoto MD [m n], Kentaro Hayashida MD [a]

CENTRAL ILLUSTRATION: Antithrombotic Therapy and TAVR Outcomes



Kobari Y, et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2023;16(1):79-91.

Absence antitrombotické léčby má méně krvácení a nemá vyšší incidenci NACE s IM, CMP, KV smrti nebo význ. krvácením

- net adverse clinical events (NACEs) (ie, cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, and life-threatening or major bleeding)

- 3,575 TAVR patients were included (None, 293; SAPT, 1,354; DAPT, 1,928)

- The median follow-up period was 841 days (IQR: 597-1,340 days).
- The incidence of NACEs did not differ between the groups (None vs SAPT: adjusted HR [aHR]: 1.18; *P* = 0.45; None vs DAPT: aHR: 1.09; *P* = 0.67)
- There was a lower incidence of all bleeding in patients with no antithrombotics (None vs SAPT: aHR: 0.63; *P* = 0.12; None vs DAPT: aHR: 0.51; *P* = 0.04).
- Leaflet thrombosis was detected in 8.5% of the nonantithrombotic group

Nález subklinické trombozy lístku

- Vyloučit IE – trombus jako příznak počínající IE

- RLM – bez trombozy
  - Abnormální pohyby lístků
  - Velké chlopně
  - Nízký CO

- EXPLANT OR RE-DO-TAVI -
  - 2009-2022, 503 pacientů, 29 center
    - 149 - endokarditida
    - 176 – re-do- TAVI - častěji trombozy- median 43,8 m
    - 178 – explantováno – častěji PPM – 18 m

Závěr

- Výskyt HALT po TAVI 30 dní cca 15 %, 1 rok cca 20-30 %
  - Bioprotézy chir. 4 %
- Hemodynamický dopad možný, ale nejednoznačný
- Klinický dopad (TIA/CMP/tromboembolie) nejednoznačný
- DAPT/SAPT neovlivní výskyt HALT/trombozy

- Antikoagulační léčba vede k regresi, ale zvyšuje riziko krvácení a vyšší mortality
- Pacienti bez léčby HALT mají stejnou mortalitu jako bez HALT


Děkuji za
pozornost