

Náhrada aortální chlopně u mladých dospělých – co zvolit?

KATEŘINA LINHARTOVÁ

KARDIOCHIRURGICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PLZNI



Definice?

Mladý / „**nestarý**“ dospělý

- ▶ Intuitivně ...18-30 let
- ▶ Ženy, které chtějí otěhotnět
- ▶ Všichni ve věku 18-55 let
- ▶ Ti, kteří ještě nejsou kandidáty TAVI?



[Eur Heart J](#). 2017 Dec 1;38(45):3370-3377. doi: 10.1093/eurheartj/ehx199.

Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation.

[Korteland NM](#)¹, [Etnel JRG](#)¹, [Arabkhani B](#)¹, [Mokhles MM](#)¹, [Mohamad A](#)², [Roos-Hesselink JW](#)³, [Bogers AJJC](#)¹, [Takkenberg JJM](#)¹.

Jak získat data pro správnou volbu?

Lékař, pacient, možnosti volby

Pacient

- ▶ Informace od kardiologa/ů....
- ▶ Informace od kardiochirurga
- ▶ Okolí – přátelé známí
- ▶ Internet –
odborné publikace,
diskusní fóra
- ▶ Sdílené rozhodování a specifické zdroje informací pro pacienta?

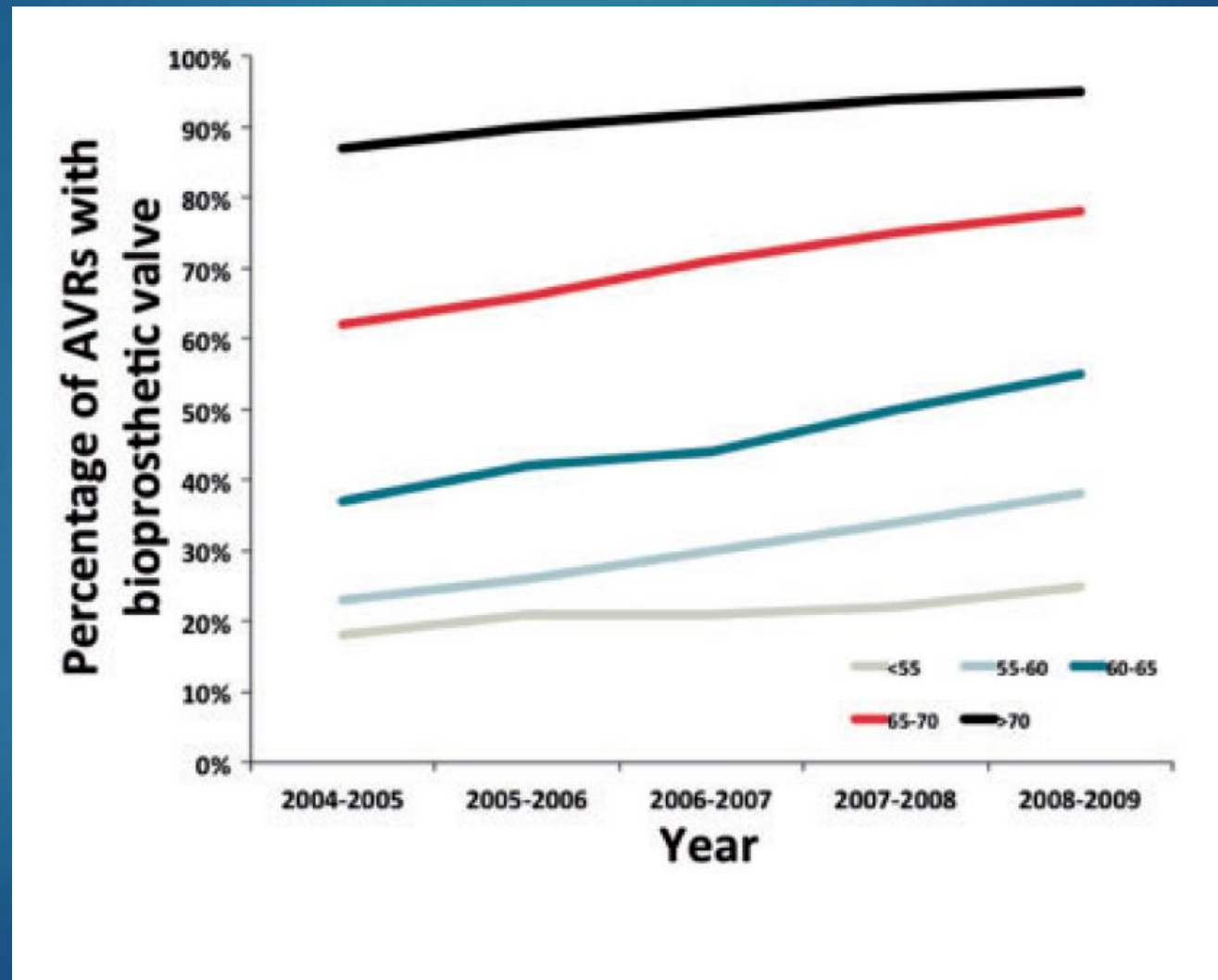
Lékař

- ▶ Dlouhodobá sledování
Alespoň 5+ let
Krátkodobé vs. dlouhodobé výsledky
Různá kritéria, různé formy bias
- ▶ Metaanalýzy, mikrosimulace

Možnosti volby

- ▶ Mechanická protéza
- ▶ Bioprotéza
- ▶ Zvážit valvuloplastiku u velmi mladé pacientky, která chce již otěhotnět?
- ▶ Rossova operace

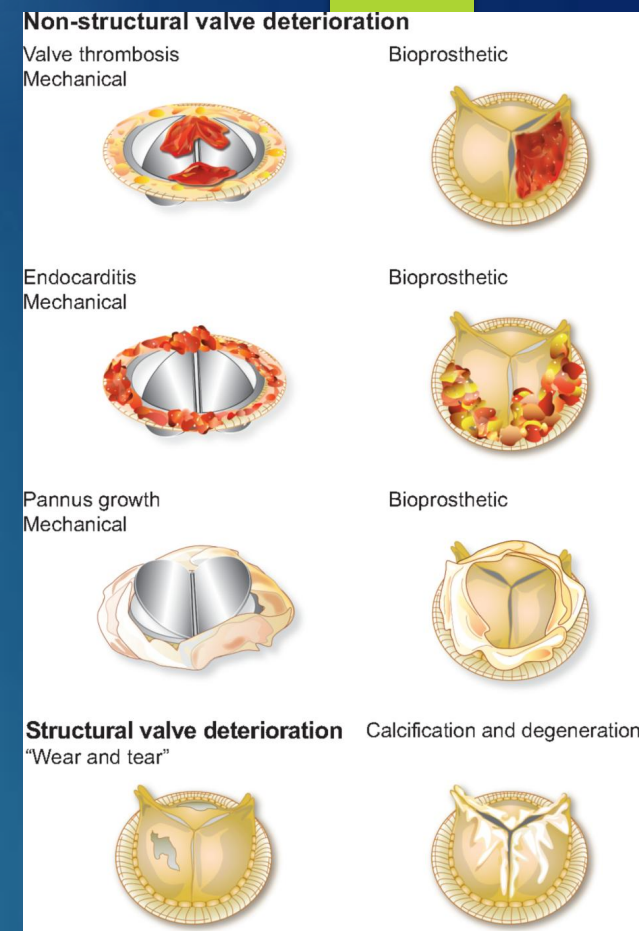
Nárůst využití bioprotéz k AVR ve všech věkových skupinách



*Dunning J, J
Thorac
Cardiovasc Surg.
2011 142:776-
782.e3.*

Randomizované studie

- ▶ **Veterans affairs (VA) 1977-82** n=394 muži, AVR 15-let lepší přežití s mechanickou protézou než bio. (34% vs. 21%, $P = 0.02$).
- ▶ Reoperace častěji s bioprotézou (10% vs. 29%,; $P = 0.004$)
- ▶ Krvácivé komplikace více s mechanickou protézou (51% vs. 30%, $P = 0.0001$).
- ▶ **Stassano P et al. 1995-2003** N= 310, 55–70 let, průměr 64.
- ▶ Po 9 letech přežití srovnatelné, mechanická vs. bio 72,5% vs 69,4%, $P = 0,6$
- ▶ Typ chlopně nebyl nezávislým prediktorem pozdní mortality.
- ▶ Bioprotézy -vyšší výskyt selhání ($P = 0,0001$) více reoperací ($P = 0,0003$), Mechanické protézy trend k vyššímu výskytu krvácení ($P = 0,08$).



Hammermeister K, J Am Coll Cardiol 2000;36:1152–8

Stassano P, J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1862-8

Head SJ, et al. Eur Heart J. 2017;38:2183-91

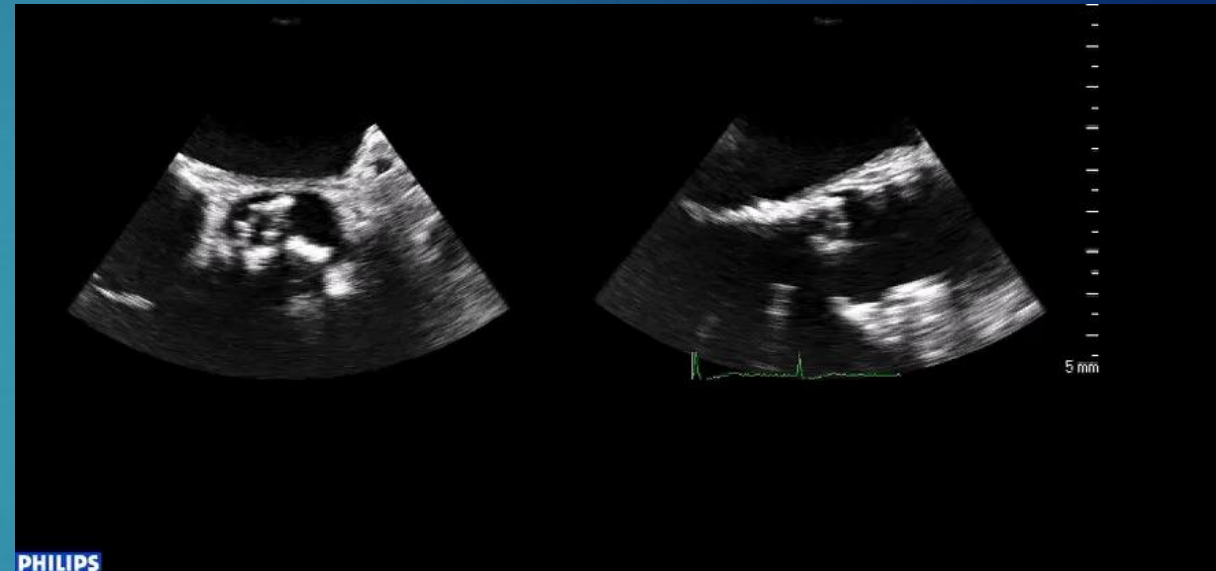
Observační studie

- ▶ **Chiang et al (USA)** , párová analýza 2000 pacientů 50–69 let,
- ▶ 15-leté přežití 60.6% bio, vs. 62.1% mechanická ($P = 0.74$).
 - ▶ Analýza podskupin adj. přežití bez rozdílu 50-59 vs. 60-69
- ▶ **Glaser –et al.(švédský registr)** 2198 pacientů 50–69 let,
- ▶ 15-leté přežití významně lepší s mechanickou protézou (59% vs. 50% s bio; $P = 0.006$).
 - ▶ Analýza podskupin benefit mechanické byl pouze v podskupině ve věku 50–59 let ($P = 0.03$).

Head SJ, et al.
Mechanical versus
bioprosthetic aortic valve
replacement
Eur Heart J.
2017;38(28):2183-2191

Strukturální dysfunkce bioprotéz

- ▶ Dle meta-analýz vepřových a perikardiálních aortálních bioprotéz začíná strukturální dysfunkce obvykle 8 let po implantaci
- ▶ Výskyt významně stoupá po 10 letech = Dobré střednědobé výsledky nemusí predikovat dlouhodobé.
- ▶ Rizikové faktory dysfunkce
 - ▶ Nízký věk
 - ▶ Renální selhání
 - ▶ Poruchy kalciového metabolismu
 - ▶ Nestrukturální dysfunkce – zejména PPM
 - ▶ Trombóza
 - ▶ Infekční endokarditida
 - ▶ Typ protézy

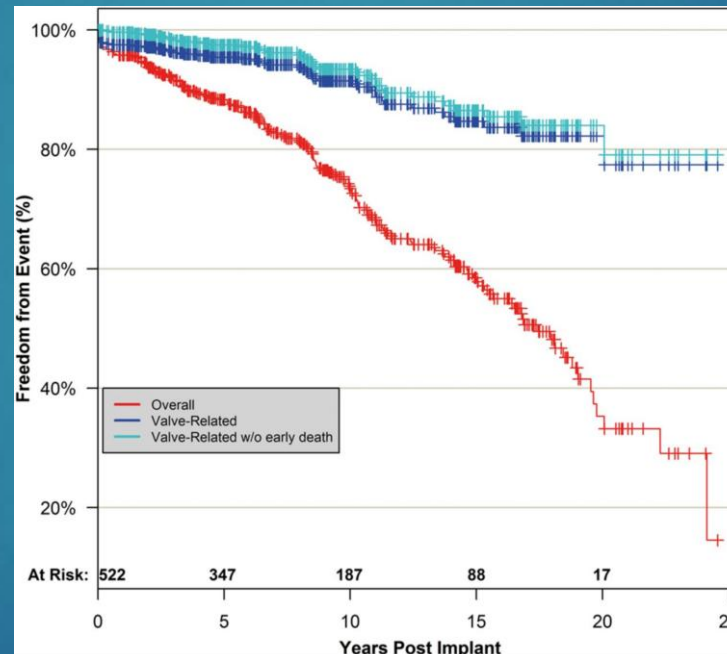


*Wang M, Ann Thorac Surg 2017,104:1080-7
Côté N, Curr Opin Cardiol. 2017;32:123–
129.*

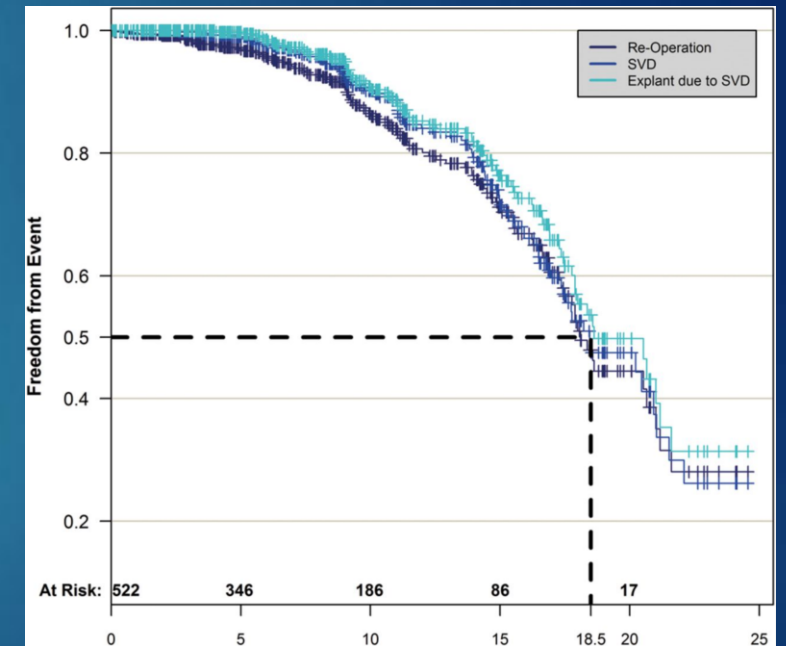
Dlouhodobé výsledky bioprotézy v aortální pozici ve věku 50-65 let

*Bourguignon T, Eur J Cardiothorac
Surg. 2015;49:1462-1468*

- ▶ C-E Perimount
- ▶ N=516, 60±4 roky, 19% žen
- ▶ Střední doba sledování 9±6 let
- ▶ Operační mortalita 2%,
v dalších letech 3%/chlopeň a rok
- ▶ Přežití
 - ▶ 10 let 73 ± 2%,
 - ▶ 15 let 59 ± 3 %
 - ▶ 20 let 35 ± 5%



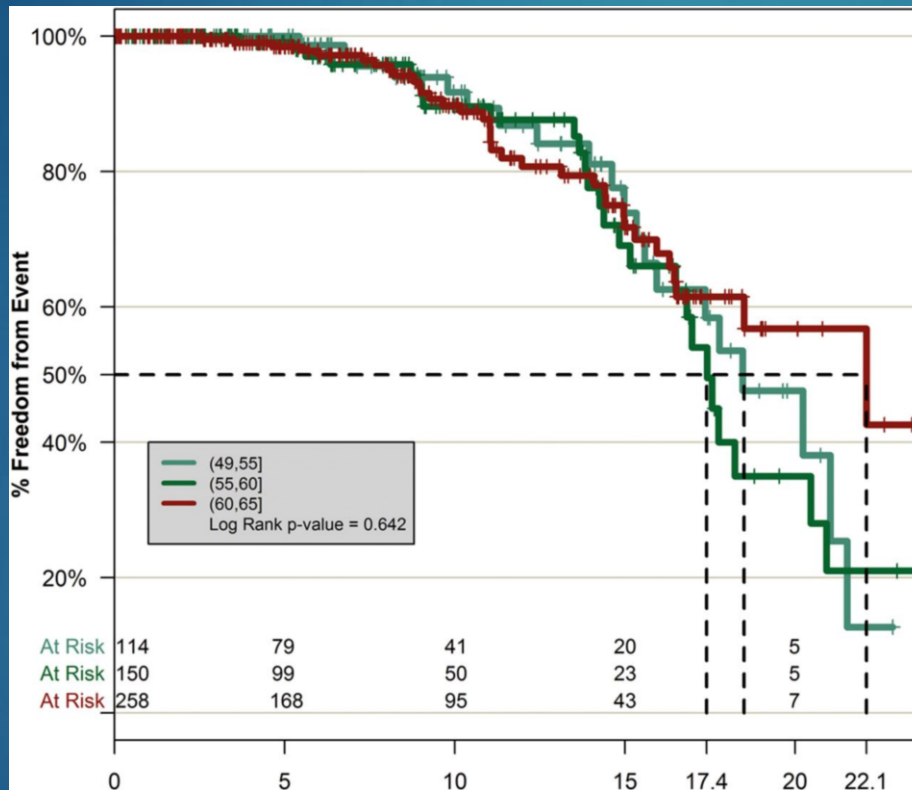
Celkové přežití



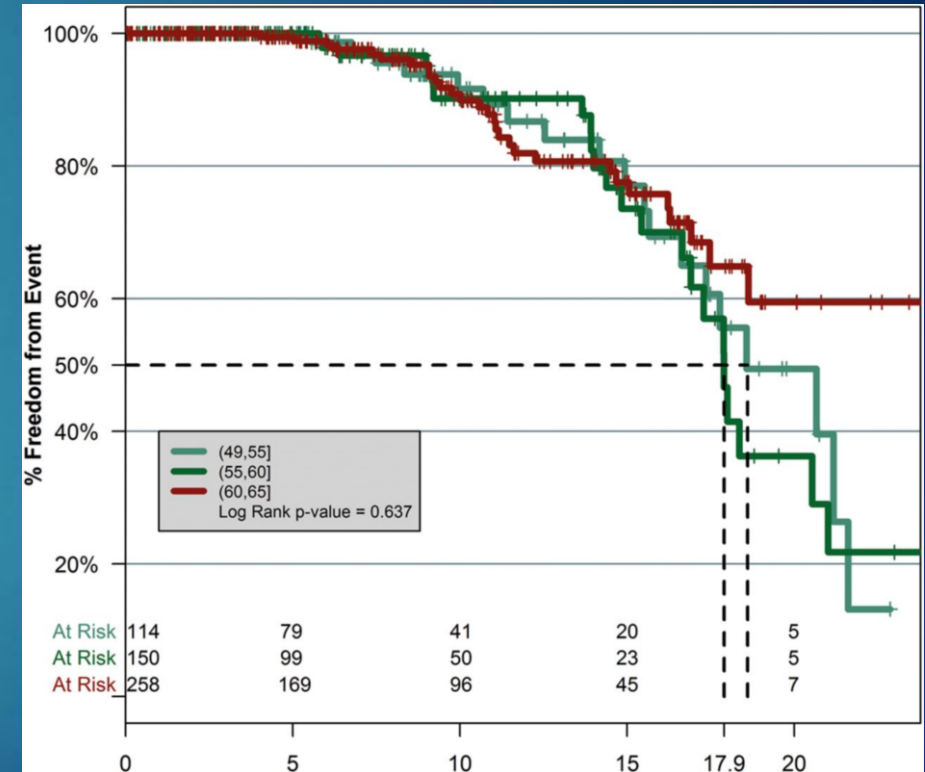
Přežití bez reoperace, strukturální dysfunkce a explantace pro strukturální dysfci

Strukturální dysfunkce v závislosti na věku ve skupině 50-65 let

Bourguignon T, Eur J Cardiothorac Surg. 2015;49:1462-1468



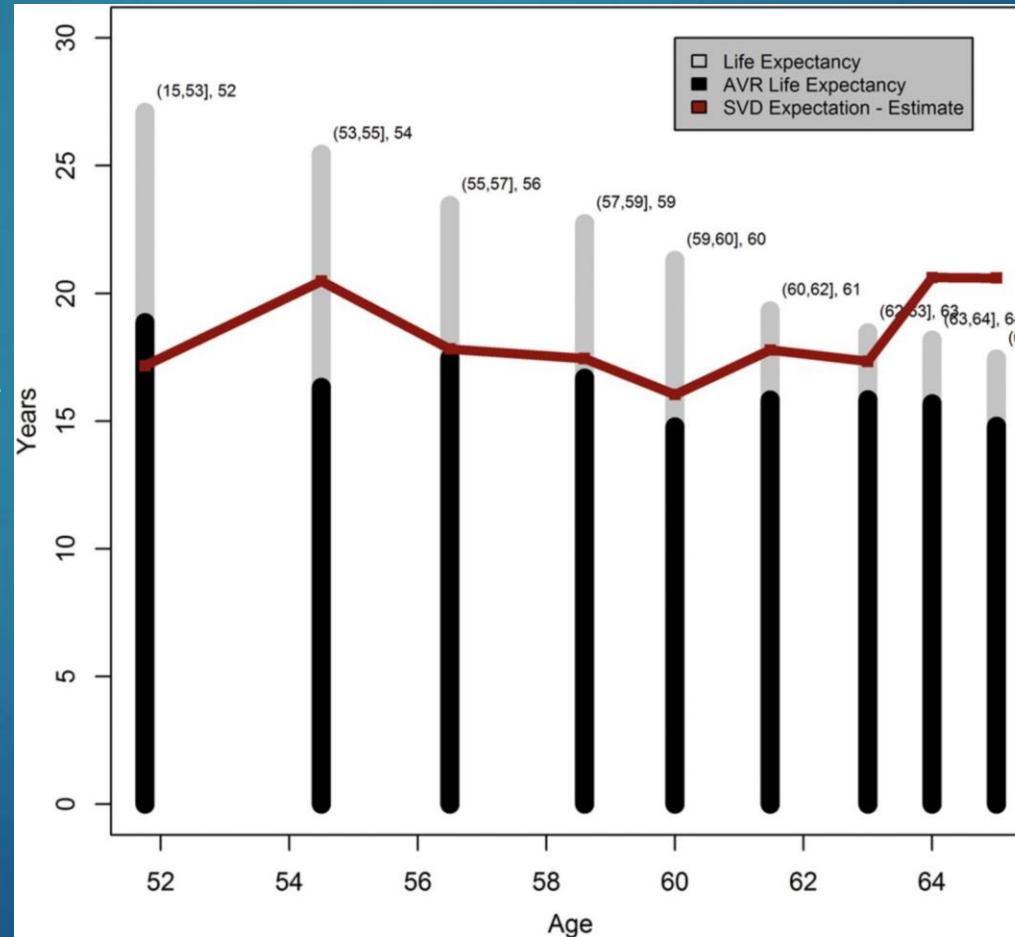
Přežití bez strukturální dysfunkce, podle věku



Přežití bez reoperace pro strukturální dysfunkci, podle věku

Předpokládaná trvanlivost bioprotézy, délka života po AVR a předpokládaná délka života

- ▶ Ve většině věkových skupin je předpokládaná trvanlivost chlopně stejná, nebo lehce vyšší než předpokládaná délka života po AVR



*Bourguignon T, Eur
J Cardiothorac
Surg.
2015;49:1462-1468*

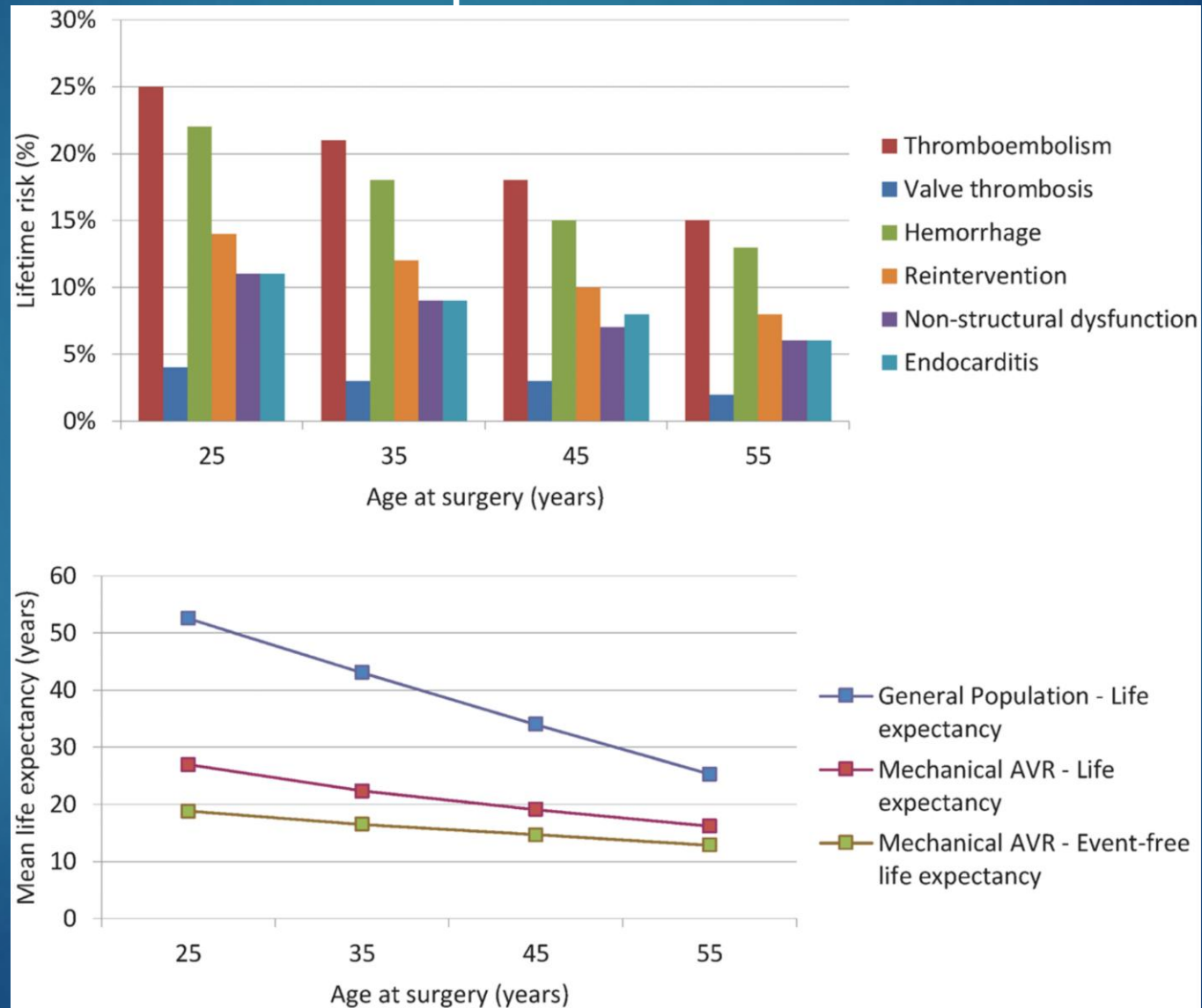
Metaanalýza 29 observačních studií pacientů s mechanickou protézou 1995-2015

- ▶ N= 5728
- ▶ Věk 18–55 let (průměr 48 let). Souhrnný průměr sledování 5,7 let
- ▶ Mikrosimulační model – stanovení předp. dožití a celoživotní riziko morbidity spojené s protézou
- ▶ Souhrnné výsledky: 30 denní mortalita 3,15% , pozdní (>30 dní) mortalita 1,55%/rok (z toho 38,7% v souvislosti s protézou)
- ▶ Tromboembolismus 0,90%/rok,
- ▶ Velká krvácení 0,85%/rok,
- ▶ Nestructurální dysfunkce protézy 0,39%/rok
- ▶ Strukturální dysfunkce 0
- ▶ IE 0,41%/rok
- ▶ Trombóza protézy 0,14%/rok
- ▶ Reintervence 0,51%/rok.

Korteland NM, et al.
Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation Eur Heart J. 2017;38(45):3370-3377.

Pomocí mikrosimulace stanovená předpokládaná délka života a celoživotní riziko morbidity spojené s mechanickou protézou v aortální pozici dle věku

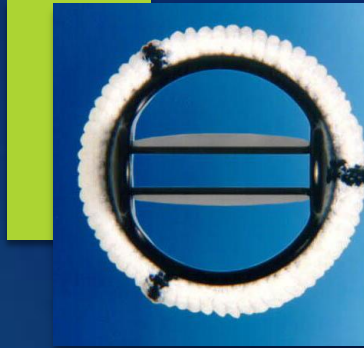
45 letý pacient s náhradou aortální chlopně mechanickou protézou má předpokládané dožití 19 let (celková populace 34 let). Celoživotní riziko tromboembolismu, krvácení a reintervence 18, 15, a 10%



Korteland NM, et al. Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation Eur Heart J. 2017;38(45):3370-3377.



Biologické a mechanické chlopenní protézy – v těhotenství



Bioprotéza

- ▶ ROPAC (n=134) – srdeční selhání 8.2%, IE a trombotické komplikace <1% , krvácivé komplikace 5.1%. Mateřská mortalita 1,5% (n=2)
- ▶ Akcelerovaná degenerace bioprotézy v těhotenství neprokázána

Table 8. Odds Ratios for Pregnancy Complications in Women With a Mechanical Valve Compared With Women With a Tissue Valve

	OR	95% CI	Adjusted OR*	95% CI
Hospital admission for cardiac reason	3.3	1.6–6.6	3.7	1.8–7.9
Thrombotic event†	8.7	1.1–67		
Hemorrhagic event	5.5	2.4–12	6.2	2.6–15
Miscarriage	12.2	2.9–51	11.0	2.6–47

ROPAC
Van Hagen I, et al.
Circulation.2015;132:132-142.

Mechanická protéza

- ▶ ROPAC (n=212) - srdeční selhání + arytmie 7.5%, Tromboembolické komplikace 13%. Postpartální krvácení 10.4%.
- ▶ Komplikace těhotenství až u 40% žen
- ▶ V ROPAC většina komplikací v mitrální pozici
- ▶ Infekční endokarditida

Komplikace v závislosti na způsobu antikoagulace v těhotenství

Table 1 Adverse maternal and fetal outcomes in women with mechanical heart valves according to the type of anticoagulation therapy used during pregnancy.

Anticoagulation regimen			
Adverse outcomes	OA	OA/H	Heparin
Maternal mortality	1.1 (0.5 to 2.2)	1.7 (0.8 to 4.5)	4.7 (2.2 to 10.7)
TECs including PVT	2.9 (1.9 to 4.1)	7.1 (4.7 to 10.3)	13.4 (9.7 to 20.5)
Maternal bleeding	4.2 (1.4 to 6.8)	3.4 (2.3 to 6.6)	10.8 (2.8 to 27.3)
Fetal wastage—any cause	32.9 (25.7 to 49.2)	19.9 (15.9 to 31.4)	38.8 (32 to 46.8)
Embryopathy/congenital malformations	3.7 (1.9 to 4.8)	0.4 (0.2 to 2.7)	0
Prematurity	7.4 (2.1 to 9.6)	8.1 (3.4 to 12.8)	9.5 (3 to 23.6)

Adapted from Hassouna and Allam.¹⁸

Values are presented as a percentage and (95% CIs).

OA, oral anticoagulants alone throughout pregnancy; OA/H, oral anticoagulants substituted by heparin during the first trimester; Heparin, heparin alone throughout pregnancy; PVT, prosthetic valve thrombosis; TECs, thromboembolic complications.

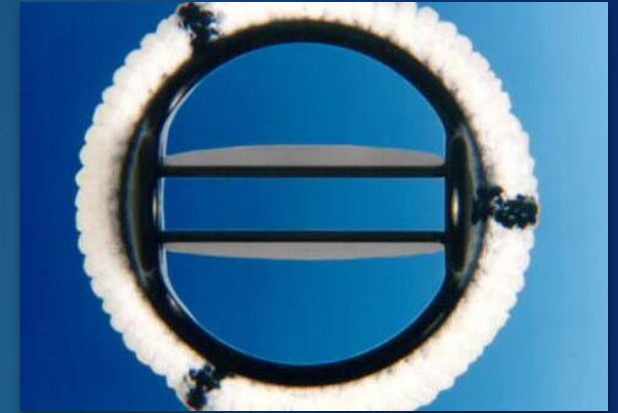
Volba aortální/mitrální bio/protézy

Guidelines ESC/EACTS 2017

- ▶ Bioprotéza/mechanická protéza je doporučena, pokud si to přeje informovaný pacient (>věk).

I C

- ▶ Bioprotéza je doporučena, nelze-li zajistit dobrou kontrolu antikoagulace nebo při KI pro vysoké riziko krvácení (anamnéza významného krvácení, přidružená onemocnění, životospráva, povolání...) **I C**
- ▶ Bioprotéza je doporučena při reoperaci mechanické chlopně pro trombózu navzdory dlouhodobě dobře kontrolované antikoagulační léčbě. **I C**



Doporučení ve prospěch mechanické protézy

Recommendations	Class	Level
A mechanical prosthesis should be considered in patients aged <60 years for prostheses in the aortic position and <65 years for prostheses in the mitral position*.	IIa	C
A mechanical prosthesis should be considered in patients with a reasonable life expectancy, for whom future redo valve surgery would be at high-risk.	IIa	C
A mechanical prosthesis may be considered in patients already on long-term anticoagulation due to high-risk for thromboembolism.	IIb	C

Doporučení ve prospěch bioprotézy

Recommendations	Class	Level
A bioprosthesis should be considered in patients for whom there is a low likelihood and/or a low operative risk of future redo valve surgery.	IIa	C
A bioprosthesis should be considered in young women contemplating pregnancy.	IIa	C
A bioprosthesis should be considered in patients aged >65 years for a prosthesis in the aortic position, or age >70 years in a mitral position*, or those with life expectancy lower than the presumed durability of the bioprosthesis.	IIa	C

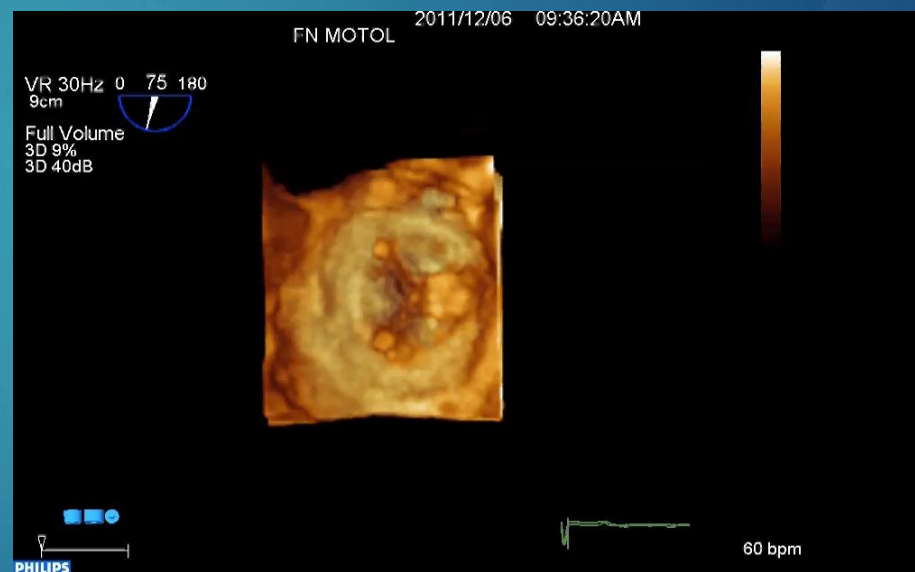
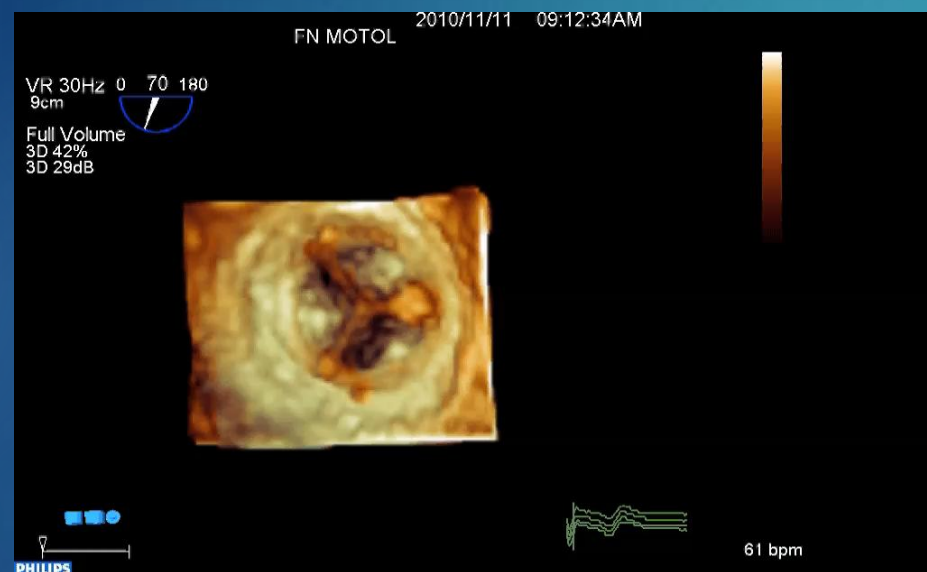
Další vývoj

- ▶ Méně trombogenní mechanické protézy
- ▶ Vývoj biologických protéz
- ▶ Nová antikoagulancia - tecarfarin – eliminuje variabilitu metabolismu tradičních antagonistů vitamínu K
- ▶ Účinnost non vitamin K dependentních antikoagulancií?
- ▶ Antikoagulancia selektivně cílená na faktory XI, XII (trombóza mechanických protéz je důsledkem aktivace koagulační dráhy f XII)
- ▶

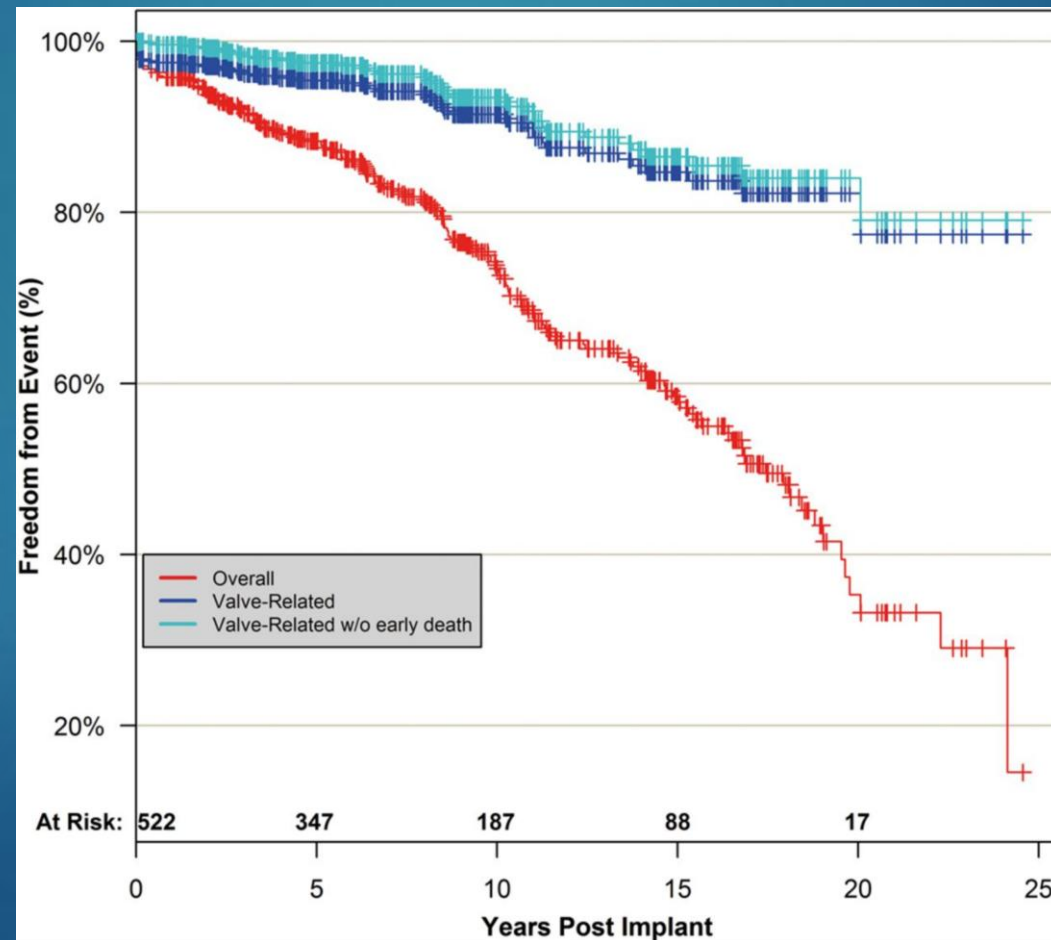


Děkuji za pozornost

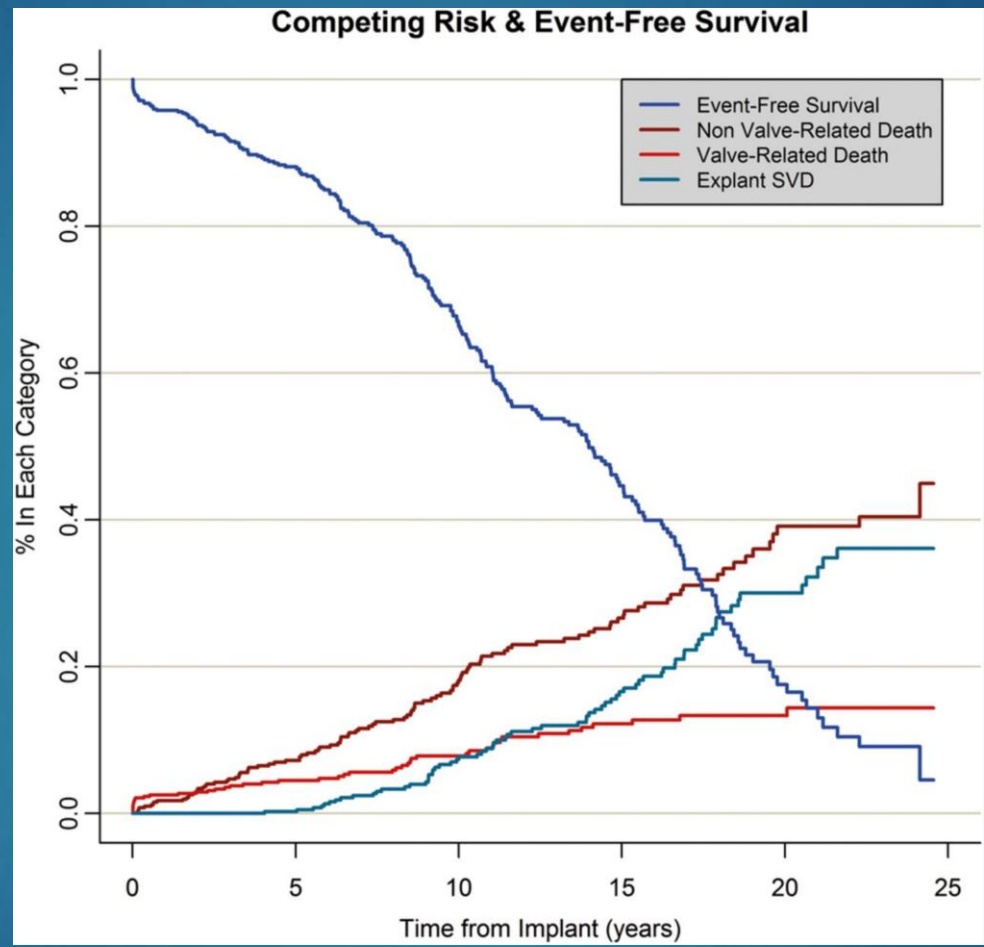
Degenerace bioprotézy



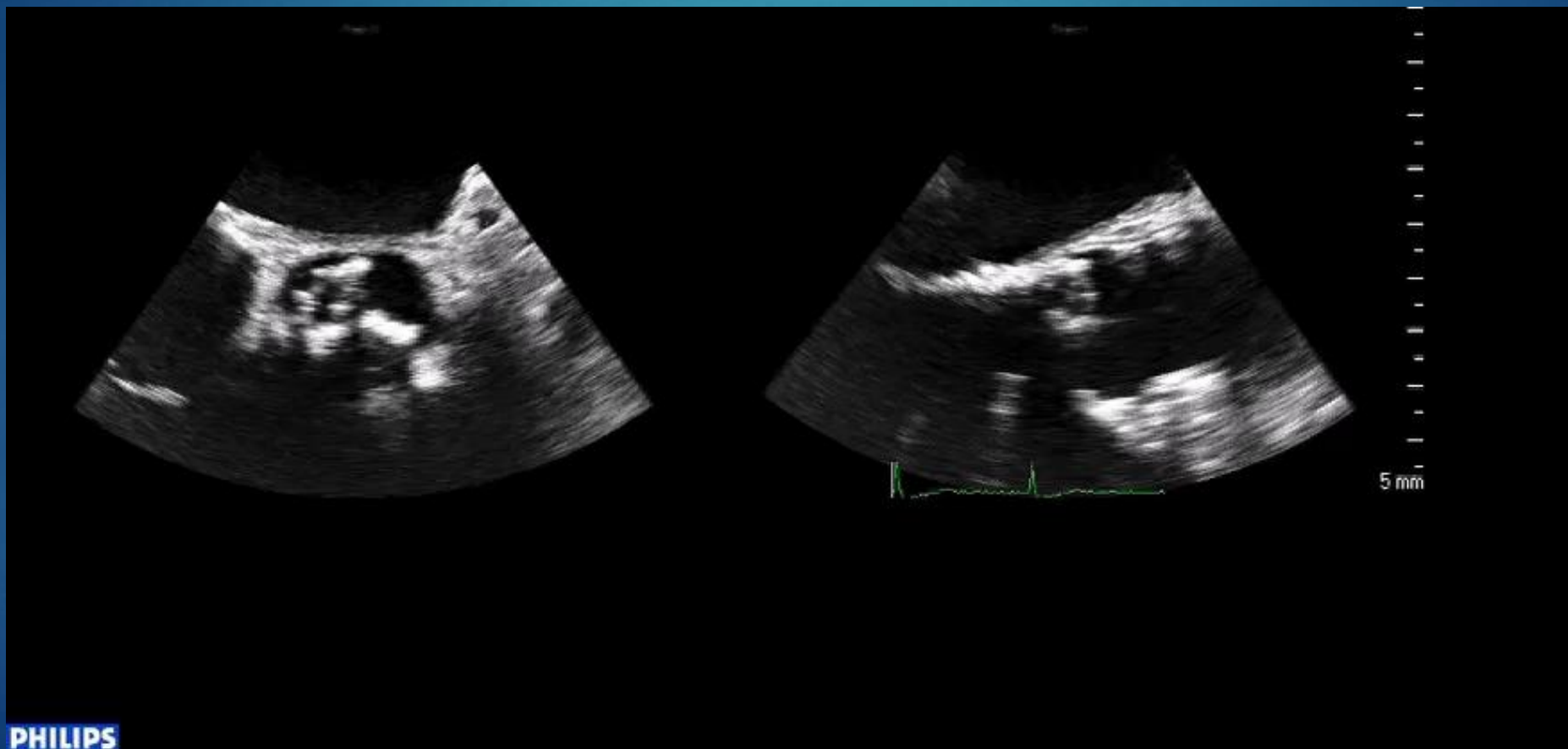
Dlouhodobé výsledky bioprotézy v aortální pozici ve věku 50-65 let



Bourguignon T, Eur J Cardiothorac Surg. 2015;49:1462-1468



**Muž 78 let, 5 let po implantaci AVR bioprotézy,
DM, HT renální insuficience**



Doporučení ve prospěch bioprotézy

Recommendations	Class	Level
A bioprosthesis is recommended according to the desire of the informed patient.	I	C
A bioprosthesis is recommended when good-quality anticoagulation is unlikely (compliance problems, not readily available) or contra-indicated because of high bleeding risk (previous major bleed, comorbidities, unwillingness, compliance problems, lifestyle, occupation).	I	C
A bioprosthesis is recommended for reoperation for mechanical valve thrombosis despite good long-term anti-coagulant control.	I	C

Doporučení ve prospěch mechanické protézy

Recommendations	Class	Level
A mechanical prosthesis is recommended according to the desire of the informed patient and if there are no contraindications to long term anticoagulation*.	I	C
A mechanical prosthesis is recommended in patients at risk of accelerated structural valve deterioration**.	I	C
A mechanical prosthesis should be considered in patients already on anticoagulation because of a mechanical prosthesis in another valve position.	IIa	C

* Increased bleeding risk because of comorbidities, compliance concerns or geographic, lifestyle or occupational conditions

** Young age (<40 years), hyperparathyroidism

St.p. náhradě chlopně mechanickou protézou

- ▶ Orální antikoagulace – nejbezpečnější metoda k prevenci chlopenní trombózy
- ▶ Indikována ve 2. a 3. trimestru
- ▶ V I. trimestru zvažovat warfarin při potřebě <5 mg
- ▶ Při potřebě vyšší dávky – LMWH s kontrolami antiXa
- ▶ V 36. týdnu vysazení warfarinu a přechod na heparin

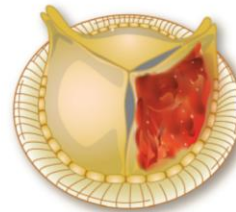
Typy dysfunkce protéz

Non-structural valve deterioration

Valve thrombosis
Mechanical



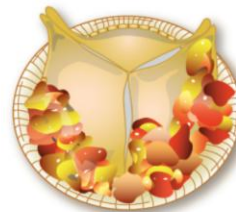
Bioprosthetic



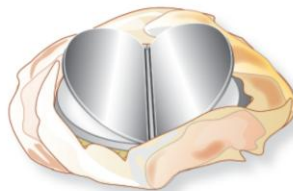
Endocarditis
Mechanical



Bioprosthetic



Pannus growth
Mechanical



Bioprosthetic

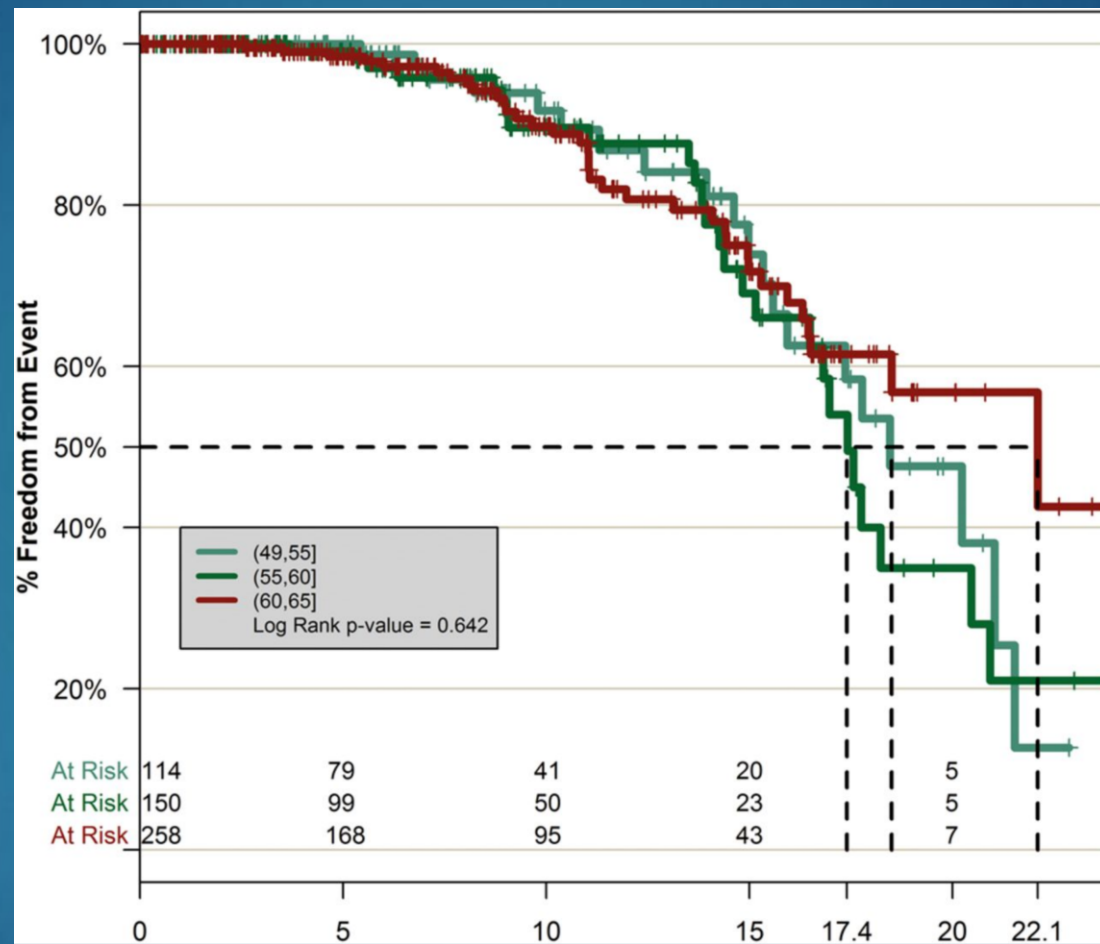


Structural valve deterioration
"Wear and tear"

Calcification and degeneration



Head SJ, et al. Mechanical versus
bioprosthetic aortic valve
replacement
Eur Heart J. 2017;38(28):2183-2191

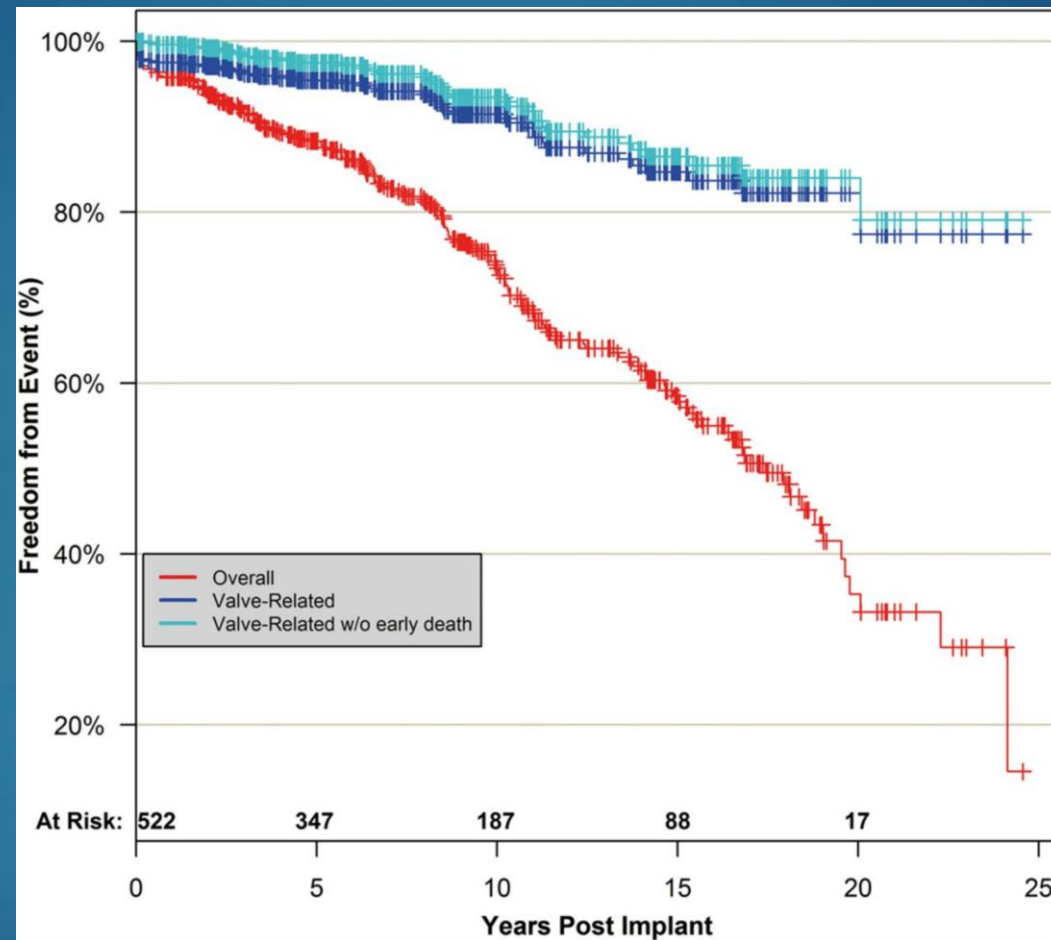


Bourguignon T, Eur J Cardiothorac Surg. 2015;49:1462-1468

Observační studie

- ▶ Chiang et al (USA) , 1001 párů 50–69 let, 15-leté přežití 60.6% bio, vs. 62.1% mechanická ($P = 0.74$).
 - ▶ Analýza podskupin adj. přežití bez rozdílu 50-59 vs. 60-69
- ▶ Glaser –et al.(švédský registr 2198 pts 50–69 let, 15-leté přežití významně lepší s mechanickou protézou (59% vs. 50% s bio; $P = 0.006$).
 - ▶ Analýza podskupin benefit mechanické byl pouze v podskupině ve věku 50–59 let ($P = 0.03$).
- ▶ STS databáze USA potvrdily význam věku Brennan et al. N=40 000 věk ≥ 65 let.
- ▶ Přežití (marginálně) významně lepší s mechanickou vs. bio, (HR bioprotézy pouze = 1.04, 95% CI 1.01–1.07).
- ▶ Interakce s věkem: vzestup rizika mortality směrem k mladším věkovým skupinám
 - ▶ HR bioprotézy bylo
 - ▶ 1.23 (95% CI 1.16–1.31) 65–69,
 - ▶ 1.04 (95% CI 0.99–1.09) 70–74,
 - ▶ 0.95 (95% CI 0.90–0.99) 75–79.
- ▶ propensity-score adjusted analýza
- ▶ Žádná z analýz neprokázala významně zlepšené přežití u bio vs. mechanické protézy

Head SJ, et al.
Mechanical versus
bioprosthetic aortic valve
replacement
Eur Heart J.
2017;38(28):2183-2191

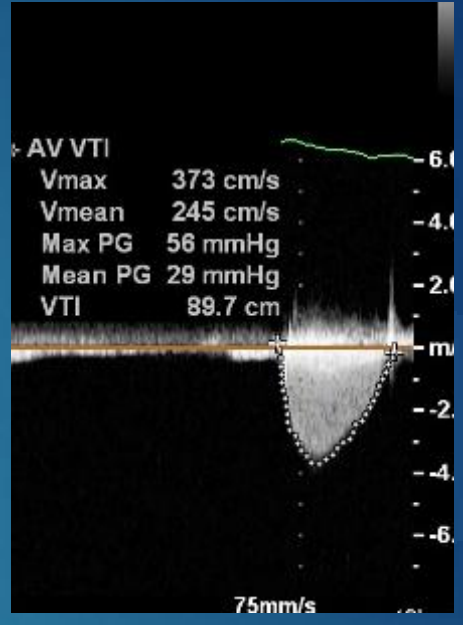
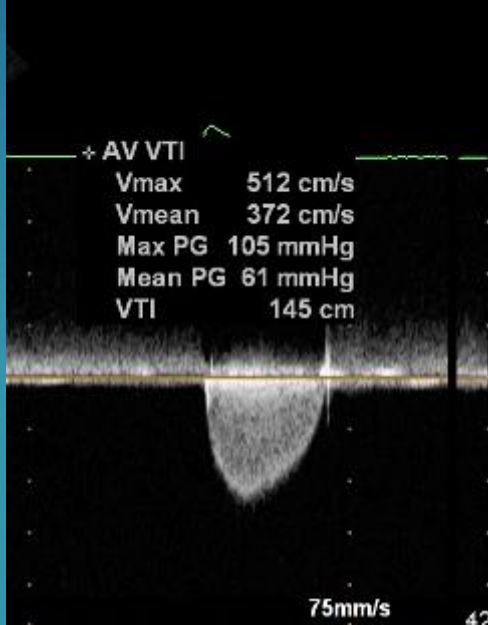
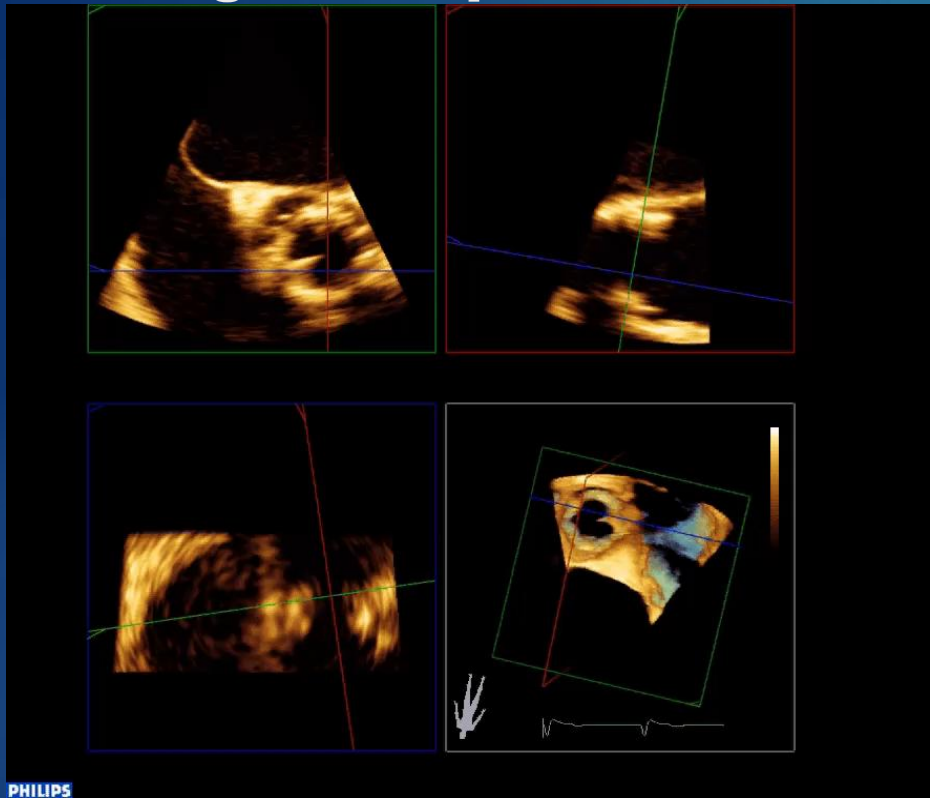


Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount aortic valve in patients aged 50–65 years †

Eur J Cardiothorac Surg. 2015;49(5):1462-1468. doi:10.1093/ejcts/ezv384

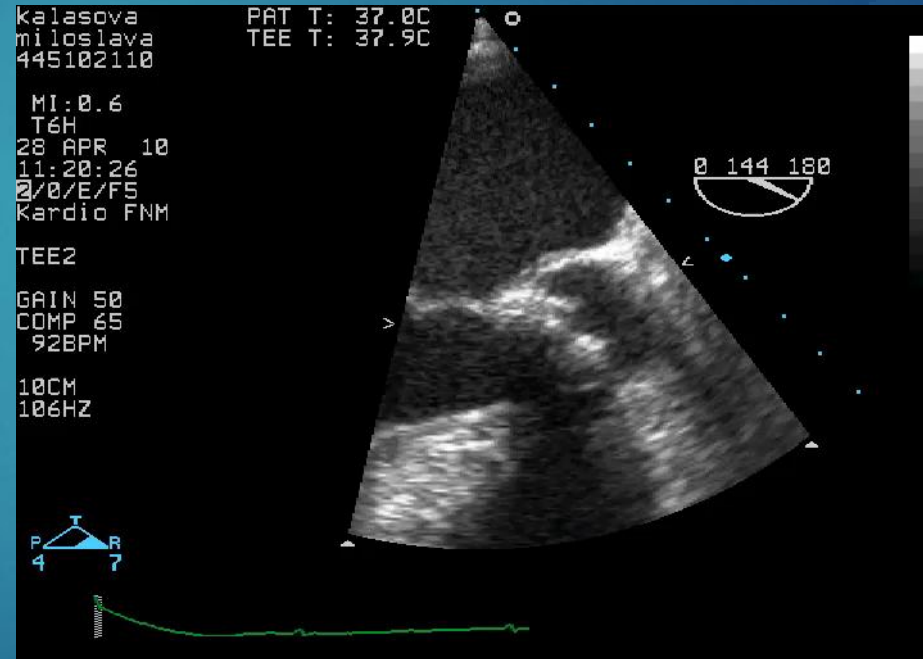
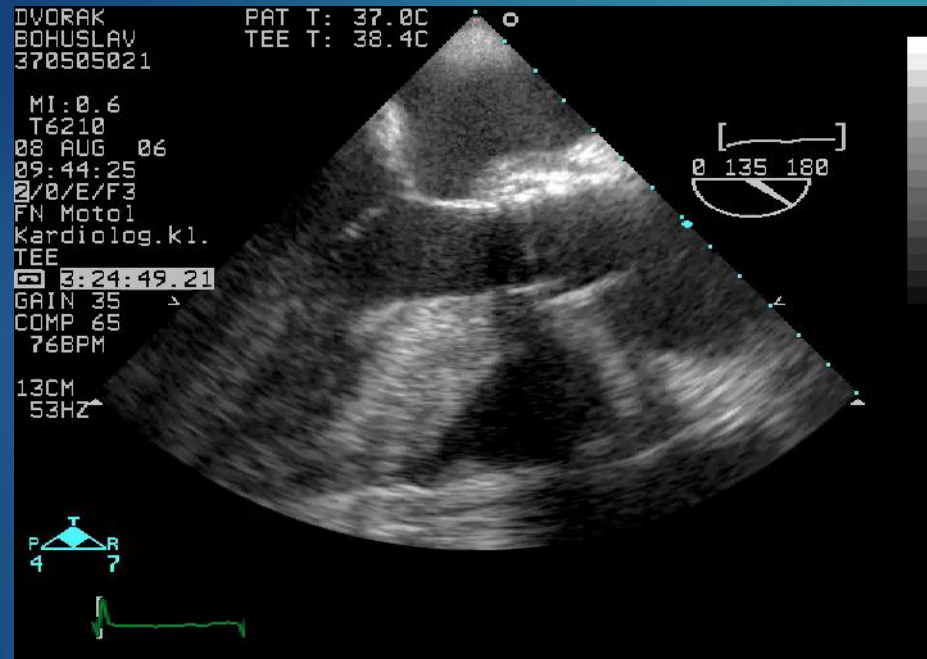
Eur J Cardiothorac Surg | © The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

67 letý muž 5 let po AVR bioprotézou, nárůst gradientu – morfologie bez patrných zásadních morfolozických změn, antikoagulační tp.

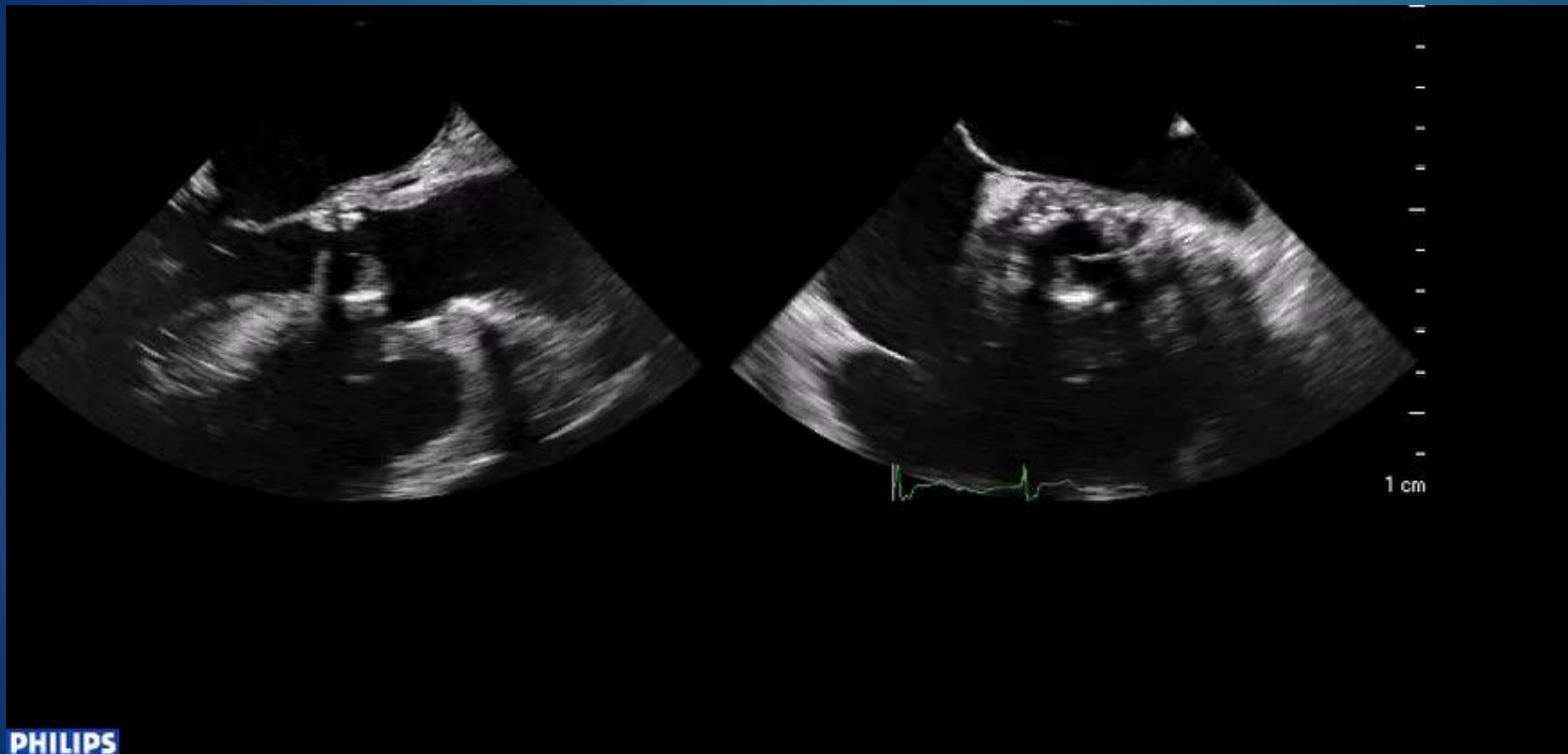


Bioprosthetic thrombosis		
Anticoagulation using a VKA and/or UFH is recommended in bioprosthetic valve thrombosis before considering reintervention.	I	C

Protetická IE



Protetická IE



Jak získat data pro správnou volbu?

- ▶ Různá kritéria v jednotlivých pracích
- ▶ -bez reoperace
- ▶ -klinická
- ▶ -vzestup gradientu
- ▶ Různá délka sledování – k posouzení degeneraci nutno 5+ let

Definition	Reference	Journal, Year
Leaflet calcification, leaflet tear	Amabile et al ¹¹	<i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> , 2014
Dysfunction or deterioration of the prosthesis (excluding infection or thrombosis) evident on echocardiography or at reoperation	Anselmi et al ¹²	<i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> , 2014
Echocardiographic evidence of SVD	Ashikhmina et al ¹³	<i>Circulation</i> , 2011
Echocardiographic criteria (mean gradient >40 mmHg or aortic insufficiency of grade 3 or 4 (based on a scale of 1 to 4))	Aupart et al ¹⁴	<i>Journal of Heart and Valve Disease</i> , 2006
Leaflet tear, leaflet prolapse, primary valve failure with significant regurgitation and increased NYHA class	Auriemma et al ¹⁵	<i>Journal of Heart and Valve Disease</i> , 2006
Echocardiographic evidence of severe aortic stenosis (mean transvalvular gradient >40 mmHg) or severe aortic regurgitation (effective regurgitant orifice area >0.30 cm ² , vena contracta >0.6 cm), even if the patient was asymptomatic	Bourguignon et al ^{16,17}	<i>Annals of Thoracic Surgery</i> , 2015; <i>European Journal of Cardio-Thoracic Surgery</i> , 2016
Severe hemodynamic SVD is defined as (1) mean gradient ≥40 mmHg or ≥20 mmHg change from baseline (before discharge or within 30 days of valve implantation), or (2) severe new or worsening (>2/4) intraprosthesis aortic regurgitation	Capodanno et al ¹⁰	<i>European Heart Journal</i> , 2017
Increase in mean gradient of >10 mmHg, decrease in Doppler Velocity Index <0.25, or development of new severe aortic regurgitation on consecutive aortic echocardiograms	Daubert et al ¹⁸	<i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2017
≥10 mmHg increase in transprosthetic mean gradient during follow-up compared with discharge assessment	Del Trigo et al ¹⁹	<i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2016
In accordance with 1996 guidelines (ie, a decrease of 1 NYHA functional class resulting from an intrinsic abnormality of the valve that causes stenosis or regurgitation); also, a mean pressure gradient >40 mmHg was defined as SVD	Eichinger et al ²⁰	<i>Annals of Thoracic Surgery</i> , 2008
Cusps rupture or mean gradient of 30 mmHg	Ennker et al ²¹	<i>Journal of Cardiac Surgery</i> , 2009
Two types of SVD were diagnosed. A stenosis-type SVD was diagnosed when echocardiographic follow-up showed calcification of the leaflets. When the leaflets became thickened and less pliable but the pressure gradient across the valve increased above the value at baseline to values 55 mmHg, the valve was also diagnosed as stenotic	Flameng et al ²²	<i>Circulation</i> , 2010
Symptomatic stenosis or regurgitation within 6 years of implantation leading to reoperation and "in accordance with the American Association for Thoracic Surgery/Society for Thoracic Surgeons/European Association for Cardio-Thoracic Surgery guidelines (2008 guidelines) for reporting valve morbidity and mortality to the best of our abilities"	Joshi et al ²³	<i>Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery</i> , 2014
Definitions were established according to recommended 1996 guidelines	Luciani et al ²⁴	<i>Journal of Cardiac Surgery</i> , 2008
Increase in transprosthetic mean gradient ≥10 mmHg or worsening of transprosthetic regurgitation ≥1/3 class between 1-year and last follow-up echocardiograms	Mahjoub et al ²⁵	<i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2013
Leaflet degradation requiring reoperation, which excluded prosthetic valve endocarditis	Matsumoto et al ²⁶	<i>Circulation Journal</i> , 2015
Valvular incompetence as a result of a commissural tear with minimal calcification, valvular dysfunction (details of operative findings not available)	Milano et al ²⁷	<i>International Journal of Artificial Organs</i> , 2012
Increase in mean transprosthetic gradient (≥10 mmHg) or a worsening of transprosthetic regurgitation (≥1/3) during the follow-up	Nsaibia et al ²⁸	<i>Heart</i> , 2016
Echocardiographic criteria: progression of aortic transprosthetic gradient ≥30 mmHg associated with a decreased effective orifice area ≤1 cm ² or intraprosthesis aortic regurgitation >2/4	Sénage et al ³	<i>Circulation</i> , 2014
Mechanical valve failure as defined as any case of mechanical rupture of the valve	Svennevig et al ²⁹	<i>Circulation</i> , 2007