Antikoagulation bei Klappenersatz

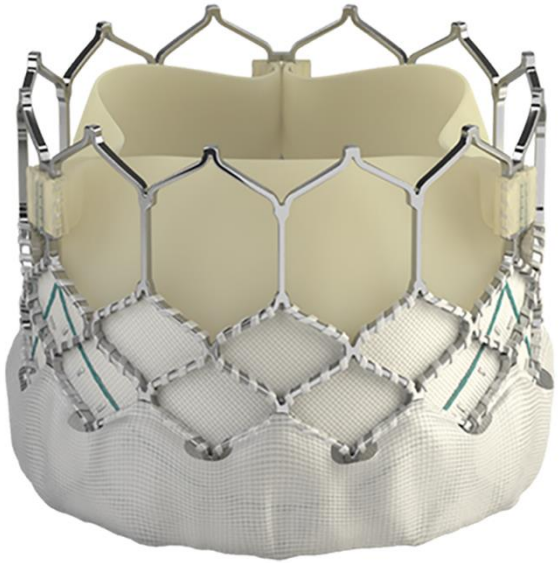
Stefan Toggweiler
Co-Chefarzt Kardiologie
Herzzentrum Luzern

luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

Agenda

- Übersicht Klappen
- Übersicht Antikoagulanzien
- Übersicht Pathophysiologie und Therapie von Klappenthrombosen
- DOAKs bei mechanischen Klappen?
- Unterschiede zwischen perkutanen und chirurgischen Klappen
- Muss die OAK vor TAVI gestoppt werden?
- Zusammenfassung

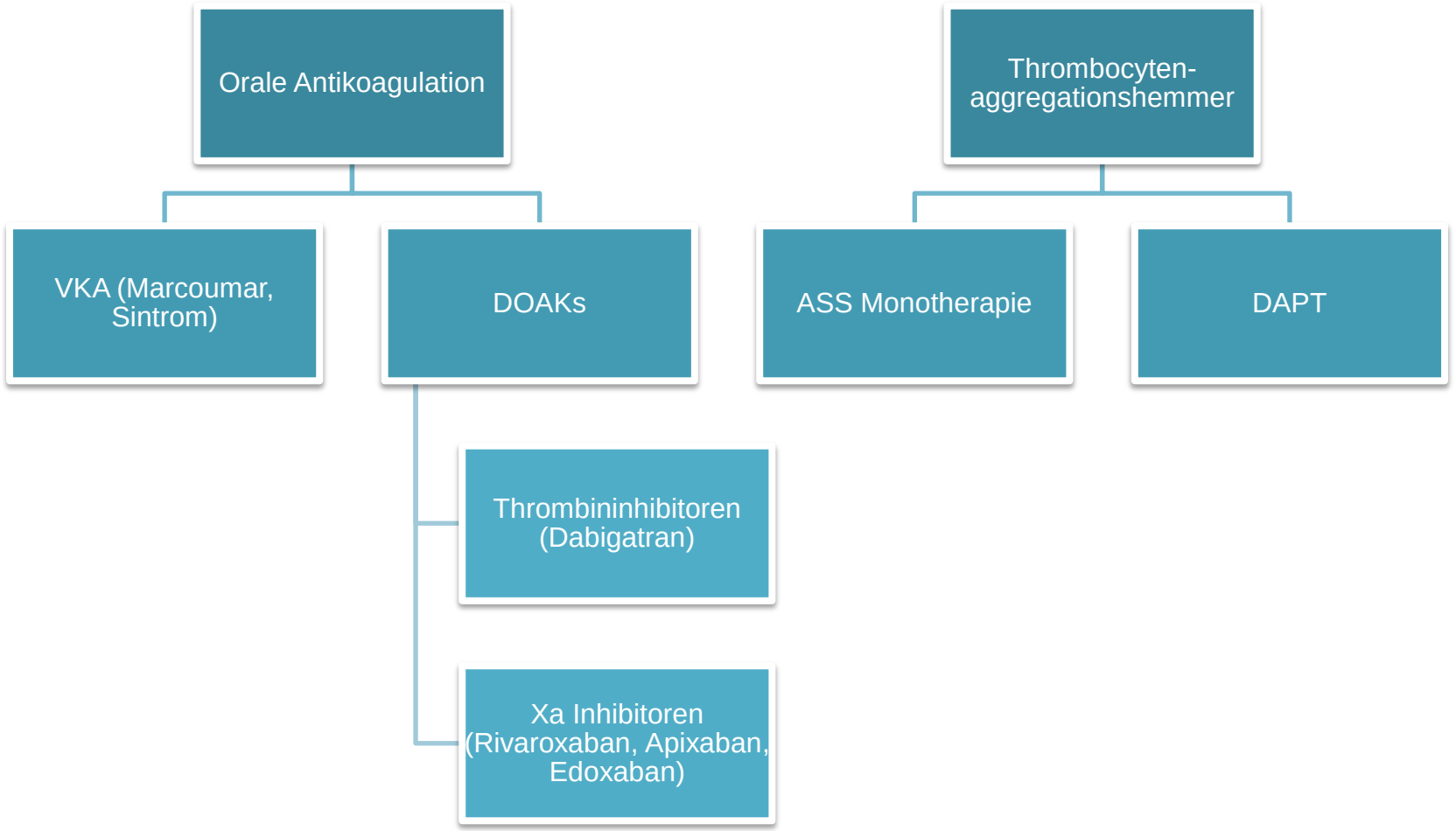
Biologische oder mechanische Klappenprothese?



Mechanische Klappenprothesen
Lange Lebensdauer
Antikoagulation mit Marcoumar
Aortenposition: ≤ 60 Jahre
Mitralposition: ≤ 65 Jahre

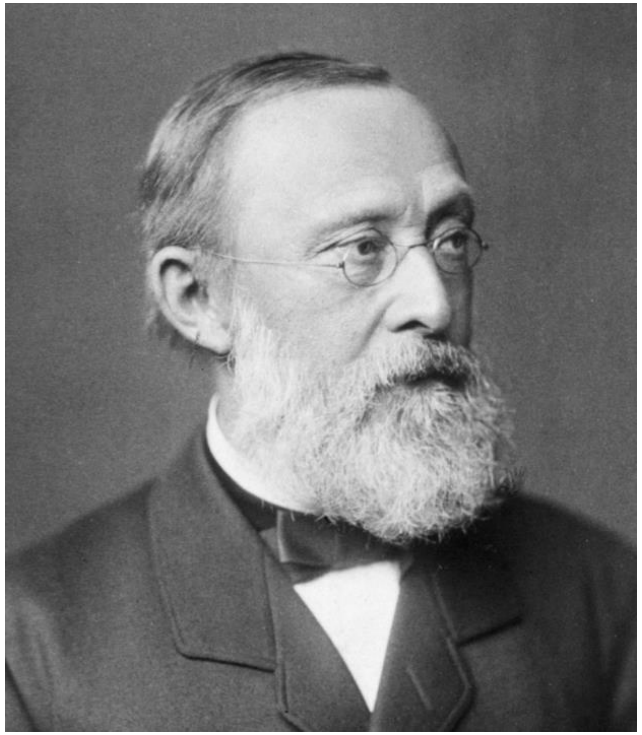
Biologische Klappenprothesen
Begrenzte Lebensdauer
Risiko für Degeneration und Re-Operation
Keine Antikoagulation

Übersicht Antikoagulanzien



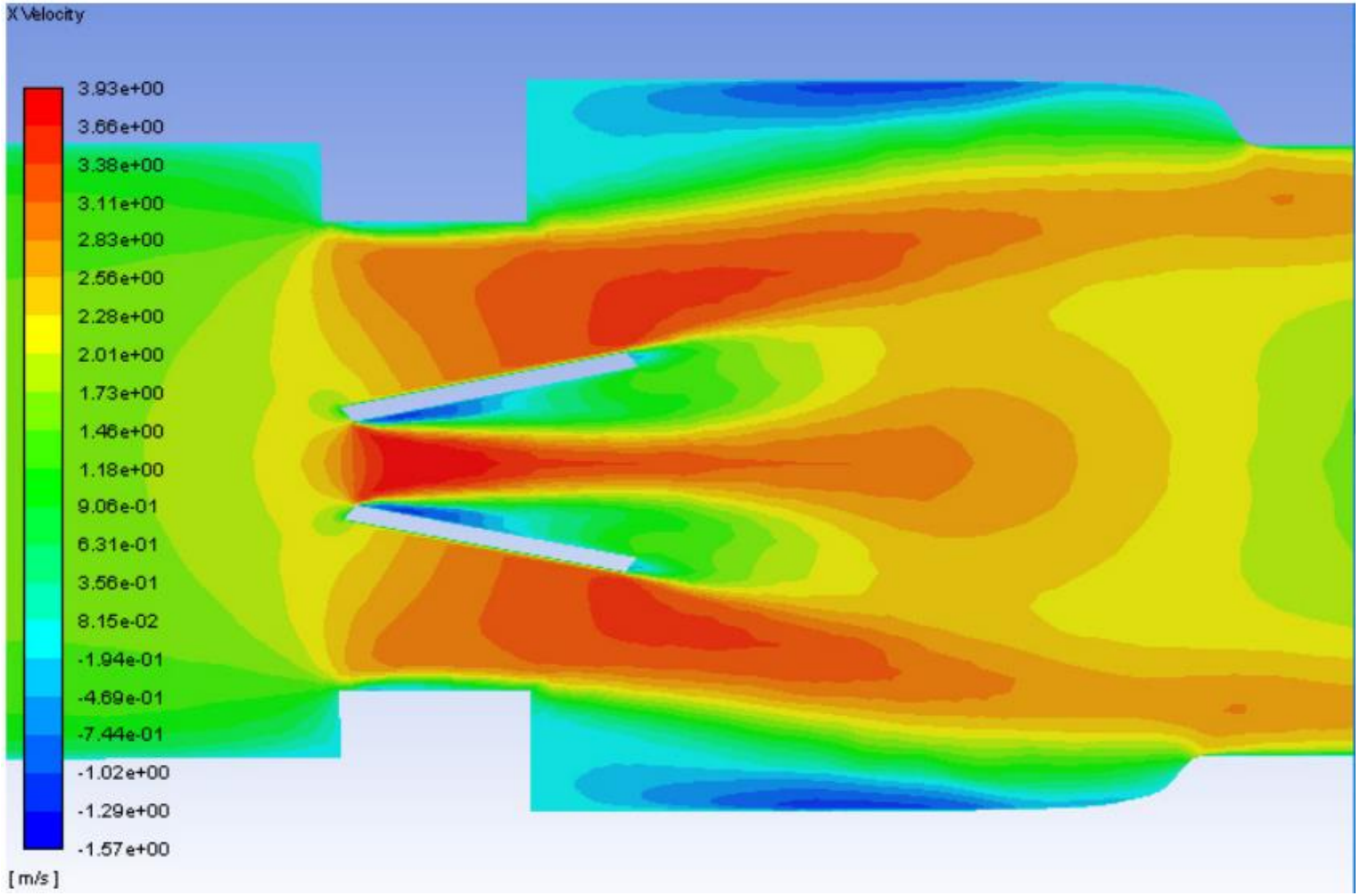
Übersicht Risiko für Klappenthrombose

- Thrombogenizität des Materials (Dacron/Teflon > Carbon >> Perikard)
- Kürzliche Implantationen ohne Endothelialisierung (cave: Carbon endothelialisiert nicht)
- Hyperkoagulabilität des Patienten (genetisch, Operationen, thrombotische Ereignisse)
- Stase (low output, rechtsseitige Klappen, Mitralklappen, Sinus Valsalvae nach TAVI)
- Turbulenz direkt thrombogen und verzögert Endothelialisierung (alte mechanische Klappen, TAVI underexpansion)



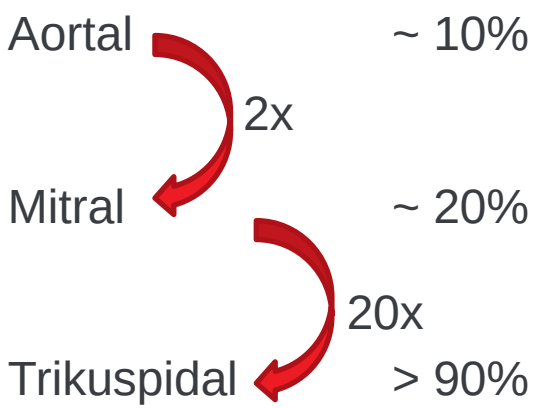
Rudolf Virchow, 1821-1902
Trias: Endothelläsion, Hyperkoagulabilität, Stase

Flussmuster moderner mechanischer Doppelflügelprothesen



James et al., Fluids 2019

Thromboserisiko mechanischer Klappen



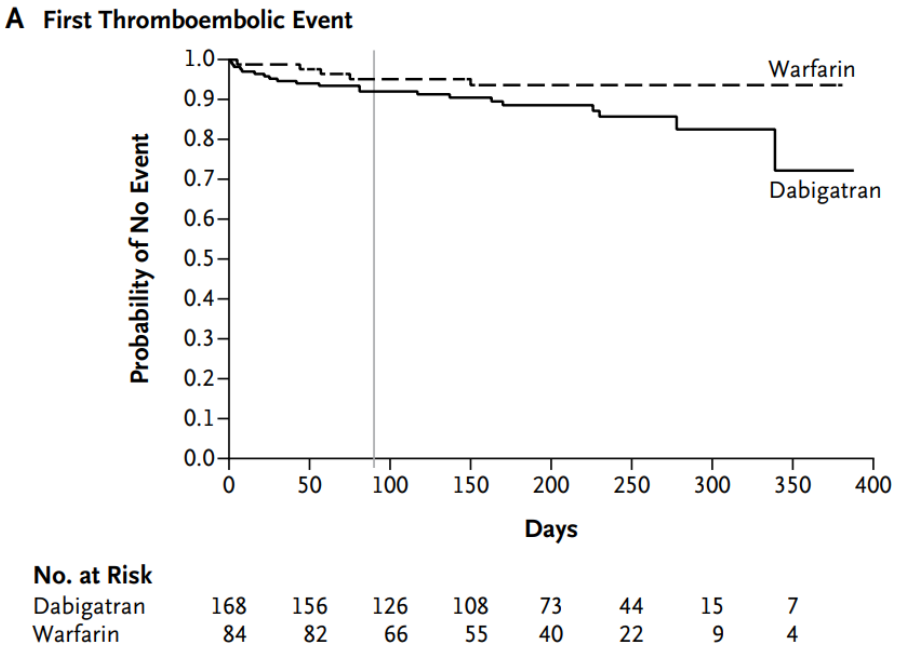
Relatives und geschätztes absolutes 1-Jahresrisiko für Klappenthrombose bei mechanischen Klappen ohne orale Antikoagulation

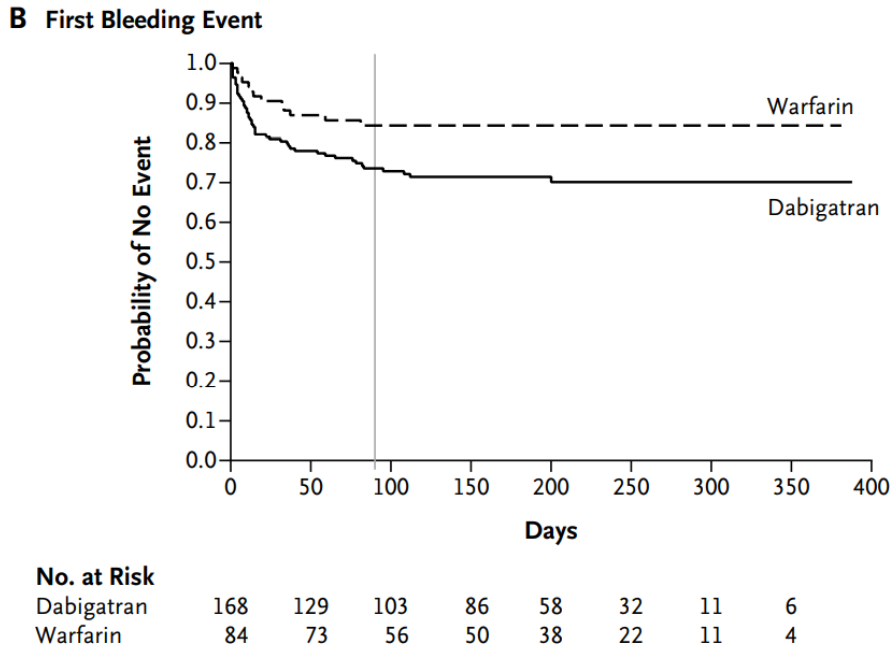
Aimo et al., Circulation 2018
Sharif et al., Int J Cardiol 2018

Vorgehen bei Klappenthrombose

- Ausschluss Endokarditis
- OAK + Aspirin Cardio
- Bei hämodynamischer Relevanz: Lyse auf ZIM

DOAK vs. VKA bei mechanischen Klappenprothesen





Eikelboom et al., NEJM 2013

luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

DOAK vs. VKA bei mechanischen Klappenprothesen

Outcome	within 7 days: Population A		within 3 months: Population B		All Patients		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	Dabigatran (N=133)	Warfarin (N=66)	Dabigatran (N=35)	Warfarin (N=18)	Dabigatran (N=168)	Warfarin (N=84)		
	number of patients (percent)							
Death	1 (1)	2 (3)	0	0	1 (1)	2 (2)	0.25 (0.02–2.72)	0.26
Stroke	9 (7)	0	0	0	9 (5)	0	NA	NA
Systemic embolism	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Transient ischemic attack	2 (2)	2 (3)	1 (3)	0	3 (2)	2 (2)	0.75 (0.13–4.49)	0.75
Myocardial infarction	1 (1)	0	2 (6)	0	3 (2)	0	NA	NA
Death, stroke, systemic embolism, or myocardial infarction	11 (8)	2 (3)	2 (6)	0	13 (8)	2 (2)	3.37 (0.76–14.95)	0.11
Death, stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, or myocardial infarction	12 (9)	4 (6)	3 (9)	0	15 (9)	4 (5)	1.94 (0.64–5.86)	0.24
Valve thrombosis without symptoms	2 (2)	0	3 (9)	0	5 (3)	0	NA	NA
Bleeding								
Any	35 (26)	8 (12)	10 (29)	2 (11)	45 (27)	10 (12)	2.45 (1.23–4.86)	0.01
Major	7 (5)	2 (3)	0	0	7 (4)	2 (2)	1.76 (0.37–8.46)	0.48
Major with pericardial location	7 (5)	2 (3)	0	0	7 (4)	2 (2)	1.76 (0.36–8.45)	0.48

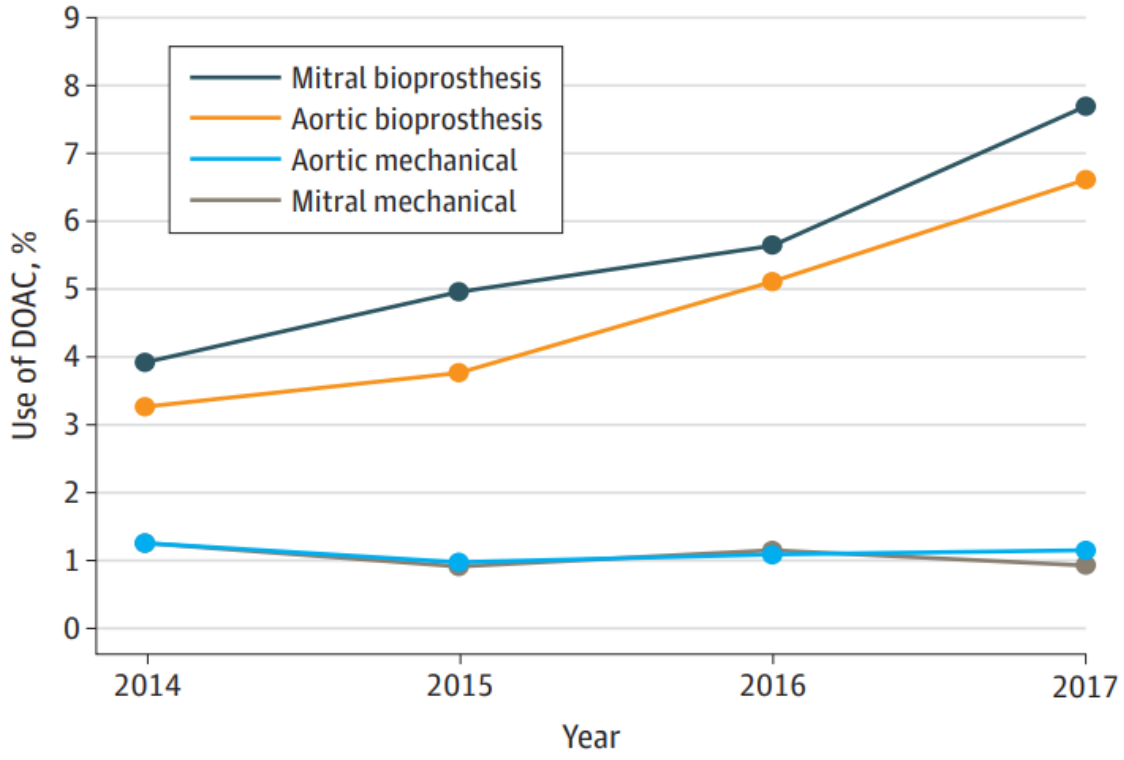
Eikelboom et al., NEJM 2013

Warum ist Dabigatran bei mechanischen Klappen weniger effektiv

- Lokale Thrombinkonzentrationen sehr hoch, hohe Dabigatran-Dosen notwendig, VKA effektiver
  - Dabigatran 2 x 620 mg = Äquivalent INR 2.5
  - Faktor Xa-Inhibitoren möglicherweise besser, da jedes Molekül Xa ~ 1000 Thrombinmoleküle generieren kann
  - Aktuell aber keine grössere Phase 3 Studie mit Xa-Inhibitoren

Orale Antikoagulation – USA trends

Figure. National Trend in Use of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Among Patients With Prosthetic Heart Valves



Kalra et al., JAMA Network Open 2021

luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

Mechanische Klappen mit niedriger Thrombogenizität

On-X bileaflet Klappe
100% Carbon
sicher für INR 1.5 – 2.0
ungeeignet für DAPT
muss intraannulär implantiert werden
klobig

Accueil trileaflet Klappe
Entwicklungsstadium

Puskas et al., JACC 2018

Sind mechanische Klappen wirklich so schlecht?

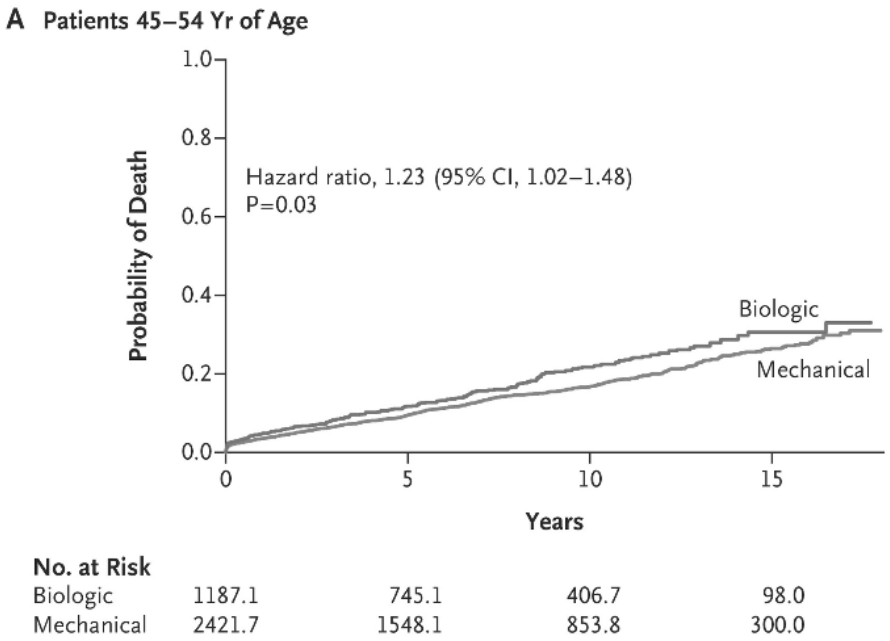
- Nein, aber VKA assoziiert mit Blutungen und reduzierter Lebensqualität

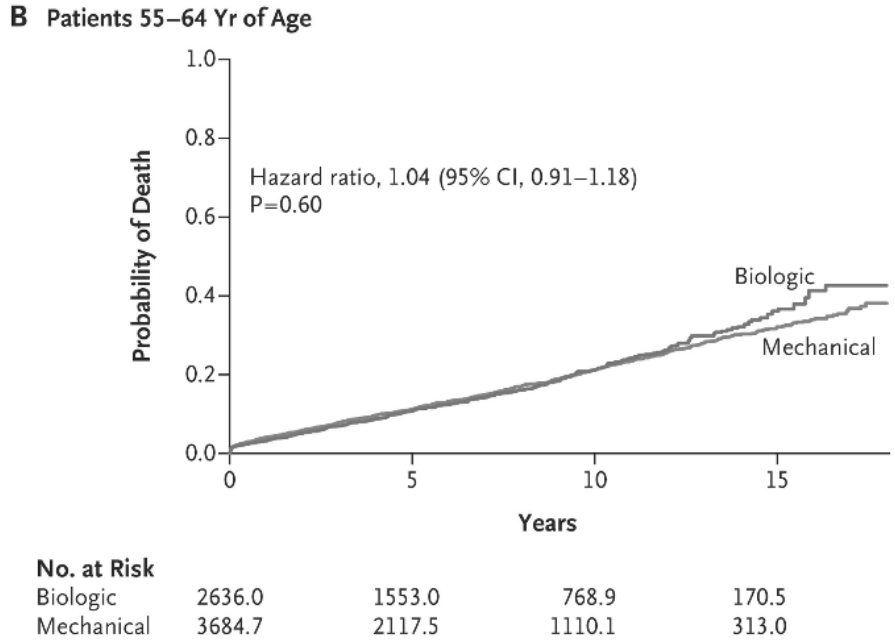
Bioprothesen vs. mechanische Prothesen

	Veterans trial		Edinburgh trial		Stassano et al.		Chiang et al.		Glaser et al.	
Method	Randomized		Randomized		Randomized		Propensity-matched		Propensity-matched	
Data	15-year rates		20-year rates		Linearized rates per 100 patient-years		15-year rates		15-year rates for survival. Crude rates for events.	
Prosthesis	Mec	Bio	Mec	Bio	Mec	Bio	Mec	Bio	Mec	Bio
n	198	196	109	102	149	147	1001	1001	1099	1099
Mean age (years)	–	–	–	–	64±8	64±4	62±5	62±6	62±5	62±5
Survival	34±3	21±3*	28±4	31±5	–	–	•62 •(58–66)	•61 •(56–65)	59	50*
Embolic events	18±4	18±4	24±6	39±9	•0.54 •(0.14–0.94)	•0.24 •(0.03–0.51)	•8.6 •(6.2–11.0)	•7.7 •(5.7–9.7)	5.8	6.1
Prosthetic thrombosis	2±1	1±1	–	–	•0.23 •(0.03–0.49)	0	–	–	–	–
Major bleeding	51±4	30±4*	38±7	32±13*	•1.47 •(0.81–2.13)	•0.72 •(0.25–1.19)	•13.0 •(9.9–16.1)	•6.6 •(4.8–8.4)*	9.6	4.9*
Reoperation	10±3	29±5*	7±3	56±8*	•0.62 •(0.19–1.05)	•2.32 •(1.48–3.18)*	•6.9 •(4.2–9.6)	•12.1 •(8.8–15.4)*	2.2	5.2

luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

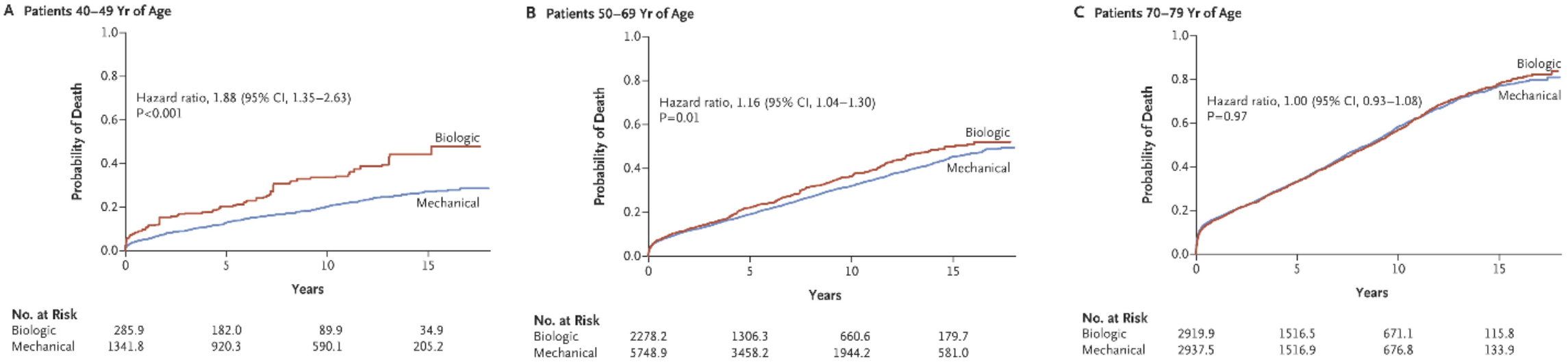
Mechanische vs. biologische Aortenklappenprothesen





Goldstone et al., NEJM 2017

Mechanische und biologische Mitralklappenprothesen

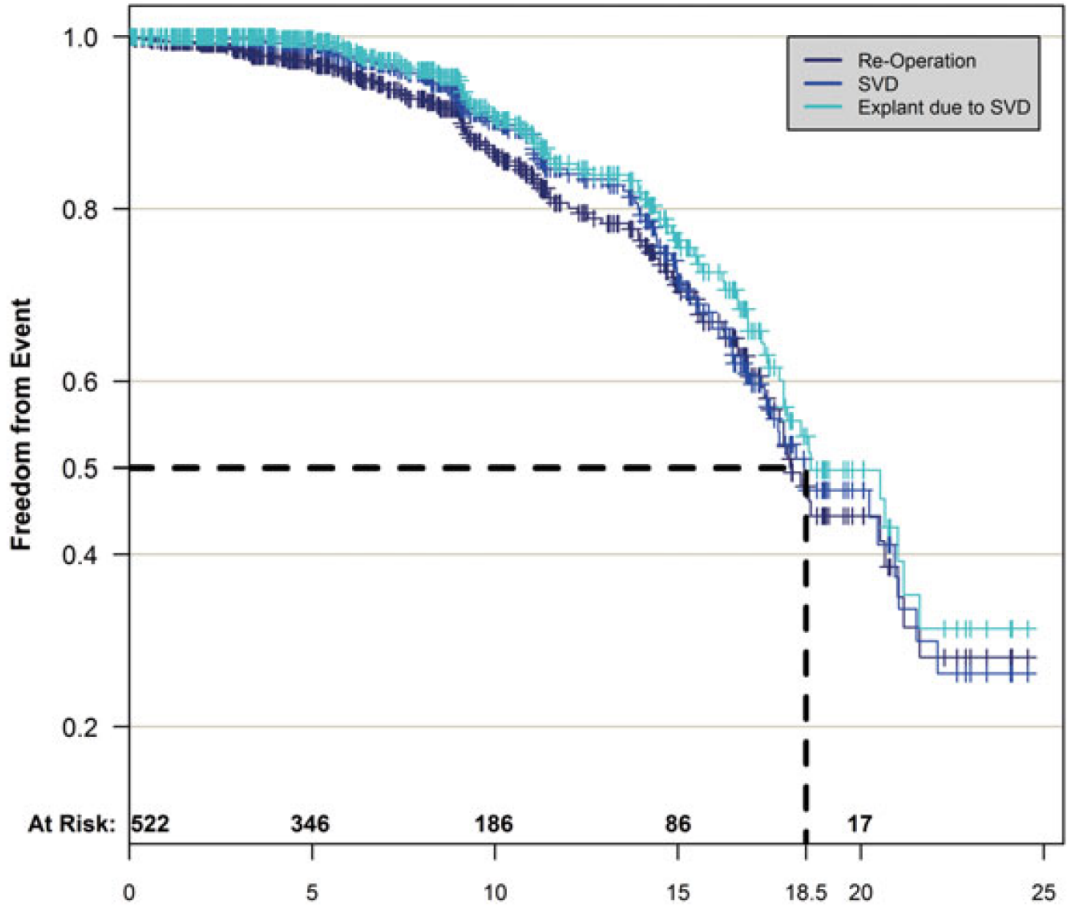


Goldstone et al., NEJM 2017

luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

Wie lange halten CE Perimount Bioprothesen?

- 516 patients, 50-65y
- CE perimount prosthesis
- Mean f/u 9 years
- Definition of SVD: mean gradient > 40 mmHg and/or severe regurgitation
- Freedom from SVD at 10, 15, 20 years: 90, 76, 50%
- Estimated valve durability 19 years

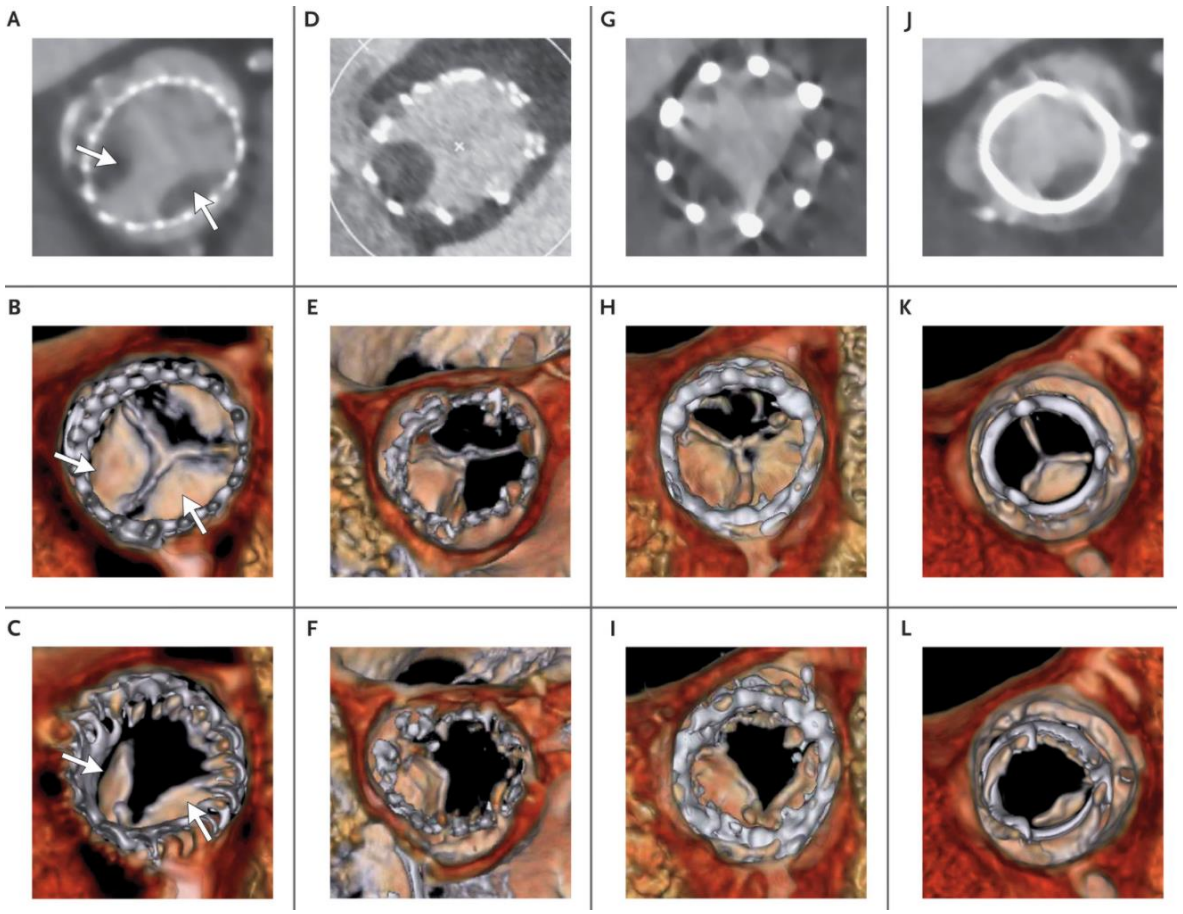


Bourgignon et al., EJCTS 2016

luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

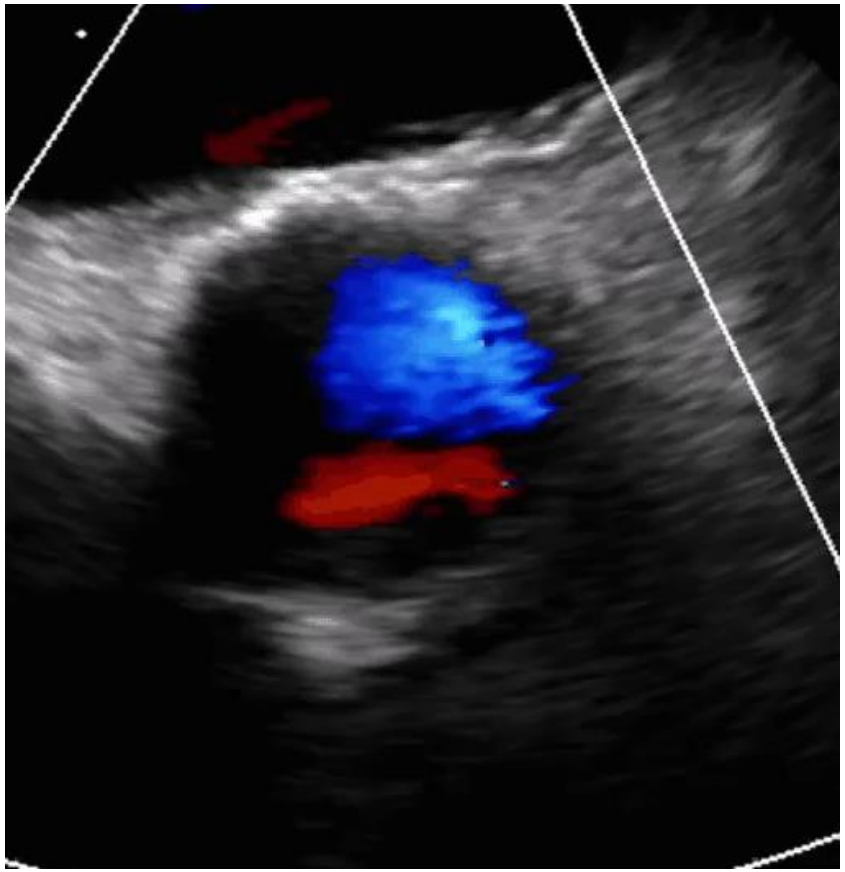
TAVI Klappen – subklinische Leaflet-Thrombose

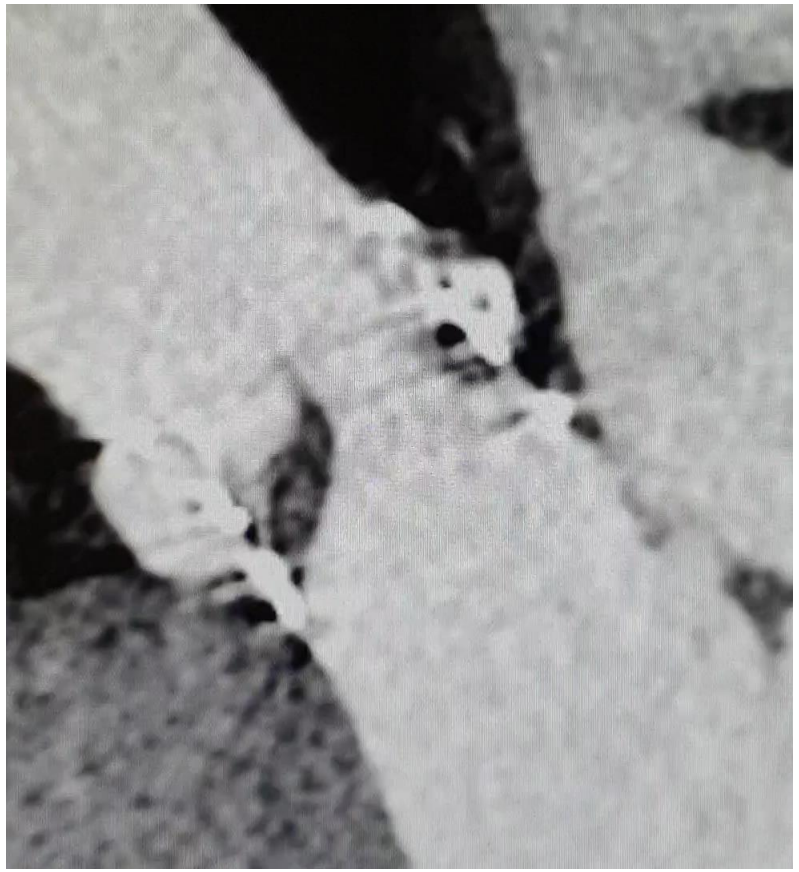
- subklinische Thrombosen können in bis zu 15% nach TAVI nachgewiesen werden und diese Patienten haben ein 2-3x erhöhtes CVI-Risiko
- Patienten mit VKA haben praktisch nie Klappenthrombosen
- Therapie mit VKA löst Thrombus auf
- Sollen wir TAVI Patienten aggressiver behandeln?



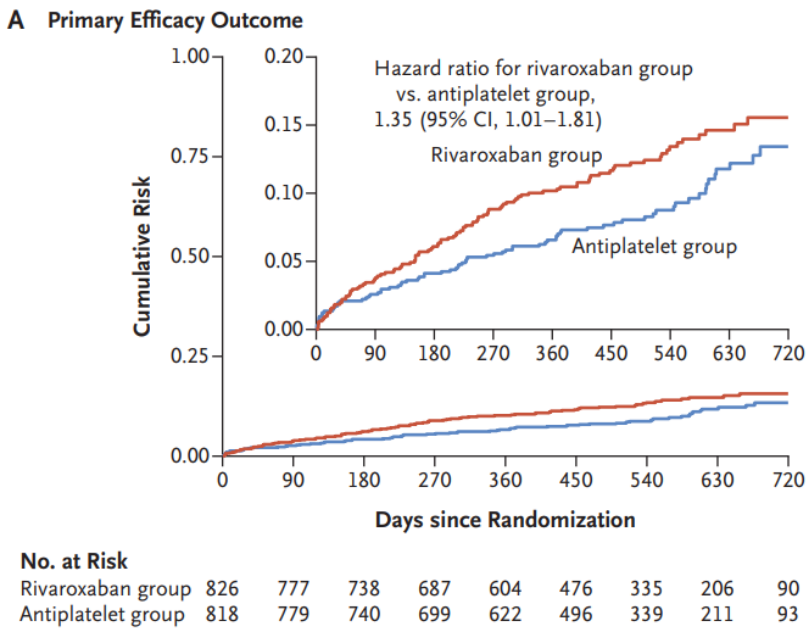
Makkar et al., NEJM 2016

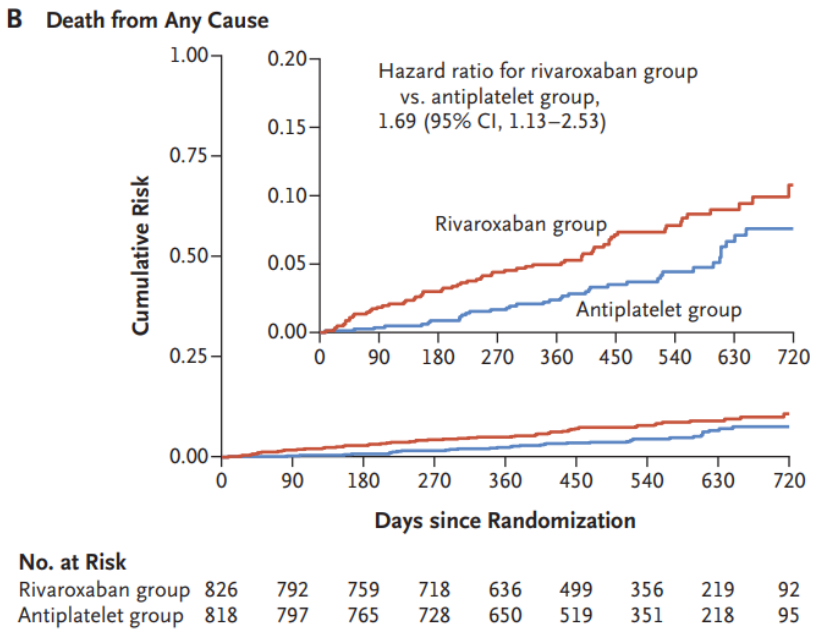
Herzinsuffizienz 4 Jahre nach TAVI

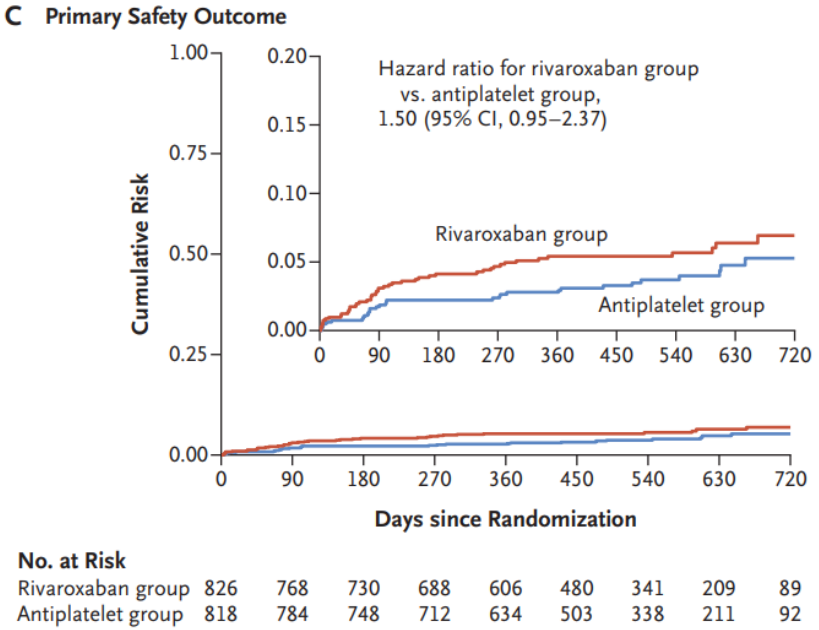




TAVI – zusätzlich Rivaroxaban 10 mg?







Dangas et al., NEJM 2019

TAVI und Vorhofflimmern – nur OAK reicht

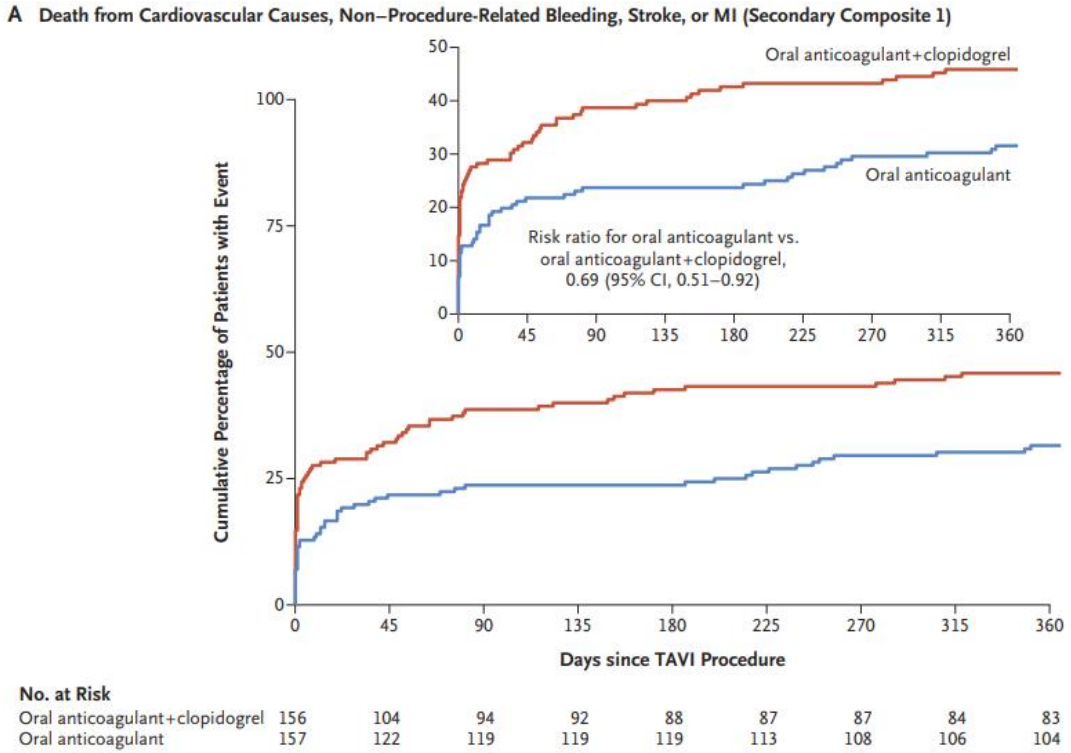
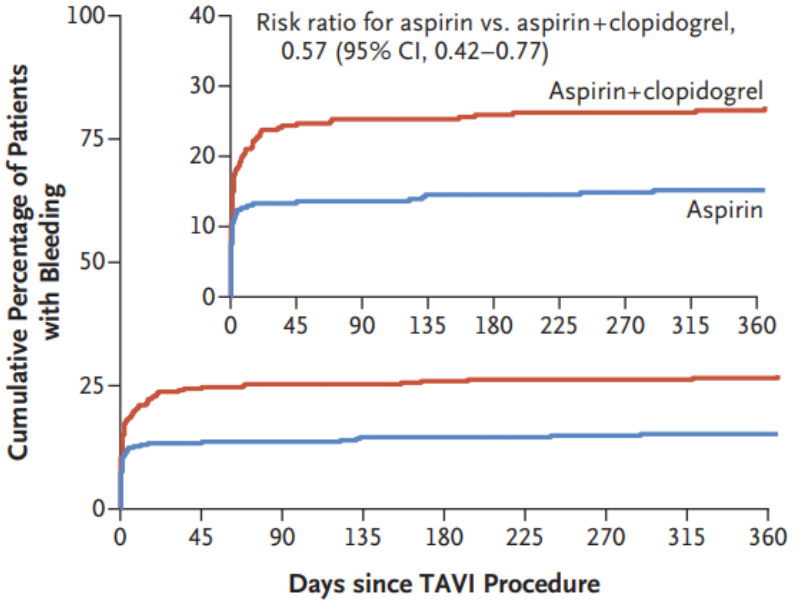


Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Oral Anticoagulation (N=157)	Oral Anticoagulation plus Clopidogrel (N=156)	Risk Ratio (95% CI)	Absolute Difference (95% CI)	P Value
	number (percent)			*percentage points*	
Primary outcomes					
All bleeding	34 (21.7)	54 (34.6)	0.63 (0.43 to 0.90)		0.01
Non–procedure-related bleeding	34 (21.7)	53 (34.0)	0.64 (0.44 to 0.92)		0.02
Secondary outcomes					
Secondary composite 1†					
Noninferiority analysis	49 (31.2)	71 (45.5)		−14.3 (−25.0 to −3.6)	
Superiority analysis	49 (31.2)	71 (45.5)	0.69 (0.51 to 0.92)		
Secondary composite 2‡					
Noninferiority analysis	21 (13.4)	27 (17.3)		−3.9 (−11.9 to 4.0)	
Superiority analysis	21 (13.4)	27 (17.3)	0.77 (0.46 to 1.31)		
Death from any cause	21 (13.4)	24 (15.4)	0.87 (0.51 to 1.50)		
Death from cardiovascular causes	13 (8.3)	20 (12.8)	0.65 (0.33 to 1.25)		
Stroke	9 (5.7)	9 (5.8)	0.99 (0.41 to 2.44)		
Ischemic	8 (5.1)	9 (5.8)	0.88 (0.35 to 2.23)		
Hemorrhagic	1 (0.6)	0			
Myocardial infarction	1 (0.6)	1 (0.6)	0.99 (0.06 to 15.75)		
VARC-2 bleeding					
Life-threatening or disabling bleeding	6 (3.8)	13 (8.3)	0.46 (0.18 to 1.18)		
Major bleeding	8 (5.1)	13 (8.3)	0.61 (0.26 to 1.43)		
Major, life-threatening, or disabling bleeding	14 (8.9)	26 (16.7)	0.54 (0.29 to 0.99)		
Minor bleeding	20 (12.7)	28 (17.9)	0.71 (0.42 to 1.21)		

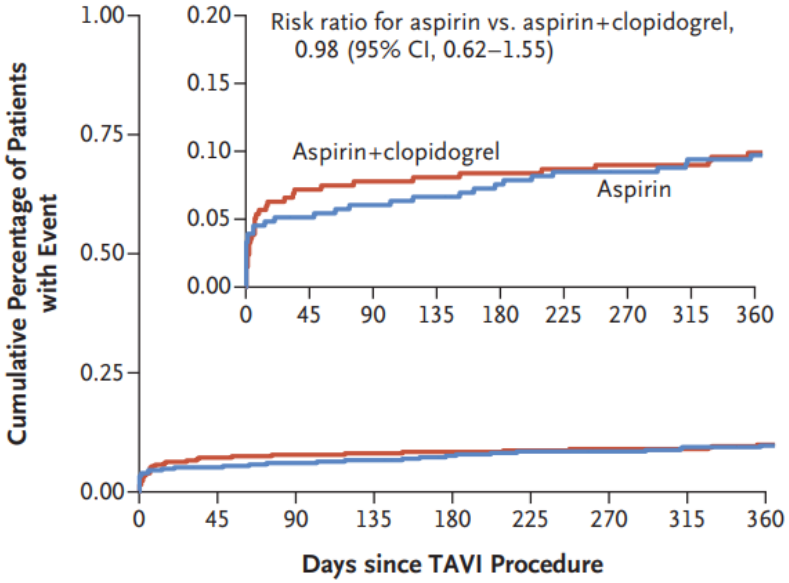
Nijenhuis et al., NEJM 2020

TAVI – braucht es Clopidogrel?



No. at Risk									
Aspirin+clopidogrel	334	248	244	243	239	238	237	237	234
Aspirin	331	280	279	276	271	269	267	266	264

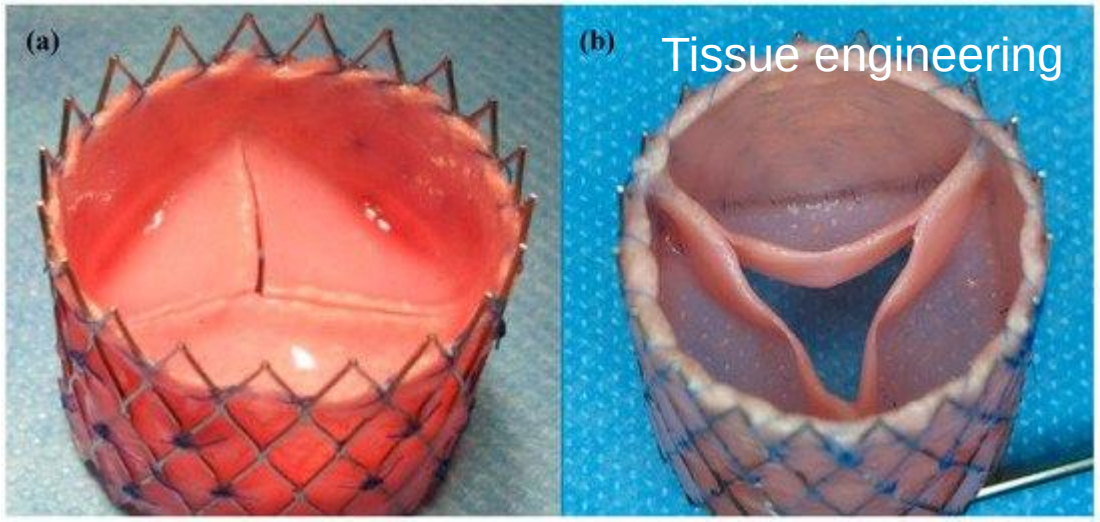
B **Death from Cardiovascular Causes, Ischemic Stroke, or MI**

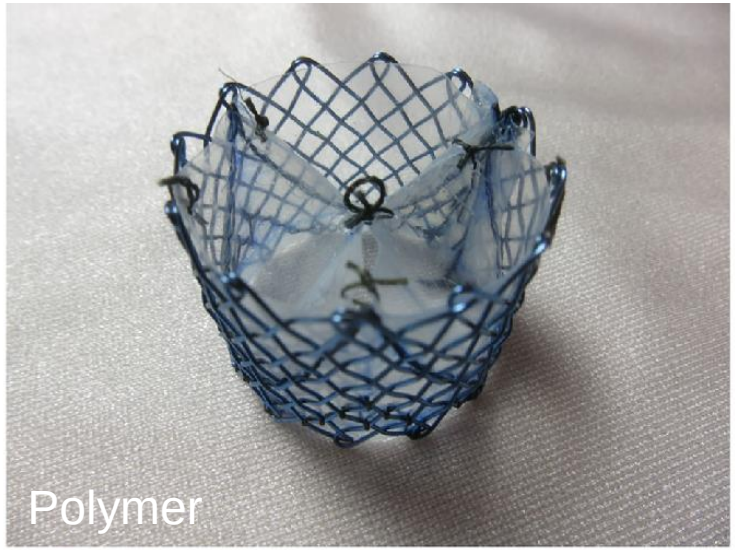


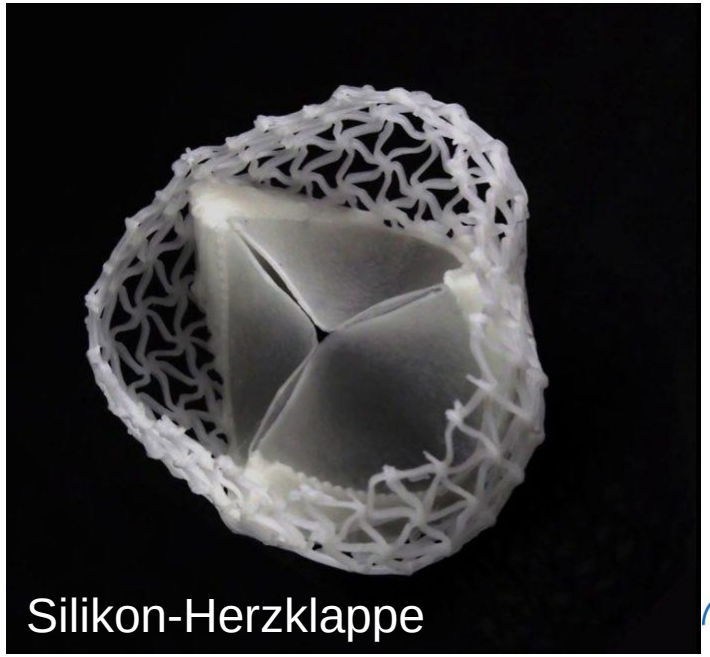
No. at Risk									
Aspirin+clopidogrel	334	310	307	306	303	302	300	300	296
Aspirin	331	313	310	308	302	299	298	295	293

Brouwer et al., NEJM 2020

Ausblick - Alternativen zum Perikard







luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

Muss OAK vor TAVI gestoppt werden?

FOCUS ON TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT

Safety and Efficacy of Transcatheter Aortic Valve Replacement With Continuation of Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants

Miriam Brinkert, MD,[a,*] Norman Mangner, MD,[b,*] Noriaki Moriyama, MD,[c] Lukas S. Keller, MD,[d] Daniel Hagemeyer, MD,[e] Lisa Crusius, MD,[b] Dirk Lehnick, PhD,[f] Richard Kobza, MD,[a] Mohamed Abdel-Wahab, MD,[g] Mika Laine, MD,[c] Stefan Stortecky, MD,[e] Thomas Pilgrim, MD,[e] Fabian Nietlispach, MD, PhD,[d,h] Frank Ruschitzka, MD,[d] Holger Thiele, MD,[g,†] Axel Linke, MD,[b,†] Stefan Toggweiler, MD[a,†]

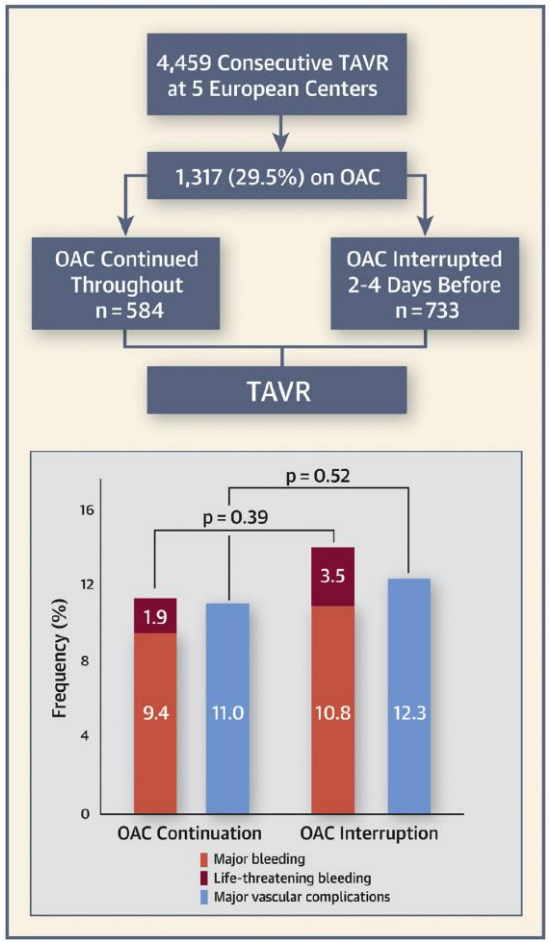
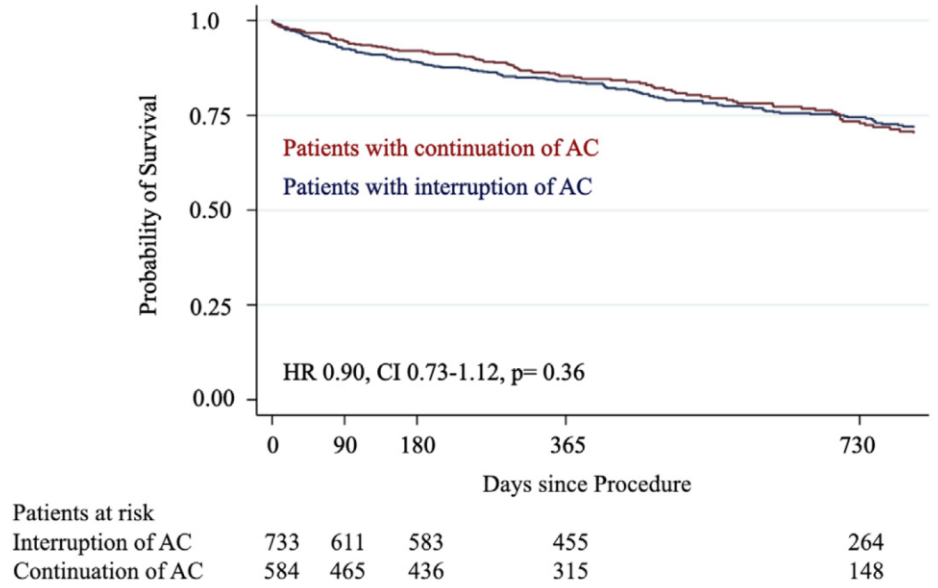


FIGURE 2 Kaplan-Meier Estimates of Survival



Patients at risk					
Interruption of AC	733	611	583	455	264
Continuation of AC	584	465	436	315	148

Brinkert et al., JACC Intv 2020

luzerner kantonsspital
HERZZENTRUM LUZERN

Praktisches Vorgehen

- Mechanische Mitralklappe: Marcoumar INR 2.5 – 3.5
- Mechanische Aortenklappe: Marcoumar INR 2.0 – 3.0
- Biologische Klappe: Aspirin Cardio Monotherapie
- TAVI: Aspirin Cardio Monotherapie
- TAVI valve in valve: DOAK, ev low dose
- Biologische Klappe und Vorhofflimmern: DOAK oder VKA Monotherapie

- Keine DOAK bei mechanischer Klappe und schwerer Mitralstenose
- OAK muss vor TAVI nicht gestoppt werden (gilt für DOAK und VKA)
- Klappenthrombose: OAK + ASS, bei Instabilität Lyse