

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00416-x>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



Florian von Knobelsdorff

Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, Akademisches Lehrkrankenhaus Agatharied, Ludwig-Maximilians-Universität München, Agatharied, Deutschland

## Subklinische Thrombosierung von Aortenklappenbioprothesen – Erkenntnisse der PARTNER-3-Studie

### Originalpublikation

Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, Thourani V, Chakravarty T, Brown D, Trento A, Guyton R, Babaliaros V, Williams M, Jilalawi H, Kodali S, George I, Lu M, McCabe JM, Friedman J, Smalling R, Wong SC, Yazdani S, Bhatt DL, Bax J, Kapadia S, Herrmann HC, Mack M, Leon MB (2020) Subclinical leaflet thrombosis in transcatheter and surgical bioprosthetic valves: PARTNER 3 cardiac computed tomography substudy. *J Am Coll Cardiol* 75(24):3003–3015. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.043>. PMID: 32553252

Herz-CT-Untersuchungen im Rahmen von TAVI („transcatheter aortic valve implantation“)-Studien zeigten bei einigen Patienten eine Verdickung und Bewegungseinschränkung der Taschen von TAVI- und chirurgischen Bioprothesen. Diese Beobachtung wurde als „subklinische Thrombosierung von Bioprothesen“ bezeichnet [1]. Die Bedeutung dieses Befundes hinsichtlich Prothesendysfunktion, Prothesendegeneration oder prothesenbedingter Embolie ist jedoch unklar. Seitens der U.S. Food and Drug Administration wurden für zukünftige TAVI-Studien gezielte CT-Nachuntersuchungen gefordert [2].

Die 2019 publizierte PARTNER-3-Studie verglich bei 1000 Niedrigrisikopatienten (STS-Score 1,9%, mittleres Alter 73 Jahre) mit symptomatischer Aortenklappenstenose die Therapie mittels transfemoraler TAVI (Sapien-3-Prothese) vs. chirurgischem Aortenklappenersatz (AKE) mit einer Bioprothese. Der primäre Endpunkt (Tod, Schlaganfall, Rehospitalisierung) trat nach 1 Jahr nach

TAVI signifikant seltener auf als nach AKE (8,5% vs. 15,1%) [3].

Eine Substudie der Partner-3-Studie sah die systematische Herz-CT-Nachsorge nach der Klappenintervention zur Detektion einer „subklinischen Thrombosierung“ vor. Die Ergebnisse wurden nun veröffentlicht.

### Zusammenfassung der Studie

Ziel der „PARTNER 3 Cardiac CT Substudy“ war es, den natürlichen Verlauf einer subklinischen Thrombosierung von Bioprothesen sowie den Einfluss auf die Prothesenhämodynamik und das klinische Outcome zu untersuchen. Dazu wurden 435 PARTNER-3-Patienten in die CT-Substudie eingeschlossen ( $n=221$  TAVI,  $n=214$  AKE) und im Median 382 Tage nachverfolgt. Kein Patient hatte vor der Klappenintervention eine orale Antikoagulation (OAK). Nach TAVI sollten die Patienten ASS und Clopidogrel für mindestens 1 Monat einnehmen.

Die Patienten erhielten eine 4-dimensionale Herz-CT-Untersuchung 30 Tage und 1 Jahr nach der Klappenintervention. 4-dimensional beschreibt in diesem Zusammenhang, dass ein 3D-Volumen mit zeitlicher Auflösung aufgenommen und so ein ganzer Herzzyklus 3-dimensional abgebildet wird. Die beiden Bilddatensätze wurden unabhängig voneinander in einem Core Lab analysiert, die behandelnden Ärzte waren hinsichtlich der CT-Ergebnisse verblindet.

Als Indiz für eine subklinische Thrombosierung einer Bioprothese galt v. a. der Hinweis auf „HALT“ (= „hypoattenuated leaflet thickening“). HALT war definiert als visuell erkennbare Verdickung der Prothesentaschen. Wenn Anzeichen für „HALT“ bestanden, wurde zusätzlich der Parameter „RLM“ (= „restricted leaflet motion“) erhoben. Dazu wurde die systolische Öffnungsbewegung der Prothese in dem CT-Datensatz beurteilt und als „normal“, „partiell eingeschränkt“ oder „immobil“ eingestuft.

Bei 408 der eingeschlossenen 435 Patienten wurde die Aortenklappenintervention durchgeführt. Von 346 Patienten waren auswertbare CT-Untersuchungen nach 30 Tagen verfügbar, von 312 nach 1 Jahr; 5% bzw. 21% der Patienten (TAVI bzw. AKE) wurden nach der Aortenklappenintervention mit OAK entlassen ( $n=7$  prothesenbedingt,  $n=68$  nicht prothesenbedingt).

Die Inzidenz von HALT nahm von 10% nach 30 Tagen auf 24% nach 1 Jahr zu. Bei 56% der Patienten mit HALT nach 30 Tagen war nach 1 Jahr HALT nicht mehr nachweisbar (ohne OAK). Hingegen war bei 21% der Patienten, die nach 30 Tagen kein HALT hatten, nach 1 Jahr HALT nachweisbar. HALT trat 30 Tage nach TAVI häufiger auf als 30 Tage nach AKE (13% vs. 5%), während nach 1 Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied mehr bestand (28% vs. 20%). Alle Patienten mit HLM wiesen auch RLM auf, während kein Patient ohne HLM RLM zeigte. Der Verlauf von RLM war mit dem von HALT vergleichbar. Die Patienten,

bei denen HALT sowohl nach 30 Tagen als auch nach 1 Jahr bestand, hatten höhere, mittlere transprothetische Druckgradienten als Patienten, die nie HALT aufwiesen (18 mm Hg vs. 13 mm Hg). Eine signifikante Assoziation zwischen HALT und den individuellen Endpunkten Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, TIA oder thromboembolischer Komplikation einschließlich einer klinischen Prothesenthrombosierung bestand nicht.

Die Autoren schlussfolgern, dass die „subklinische Thrombosierung von Bioprothesen“ häufig ist (dabei mehr bei TAVI als nach AKE) und einen dynamischen Verlauf zeigt (spontanes Auflösen bei den einen, Auftreten erst im 1-Jahres-Verlauf bei anderen). Inwieweit die „subklinische Thrombosierung von Bioprothesen“ thromboembolische Ereignisse, Hämodynamik und Haltbarkeit beeinflusst, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

## Kommentar

In einigen Berichten wurden nach TAVI und AKE thrombotische Auflagerungen auf den Klappentaschen beschrieben, die zu einer Prothesendysfunktion führten und durch eine OAK behoben wurden (z. B. Daten aus dem RESOLVE- und SAVORY-Register [1]). Inwiefern eine „subklinische Thrombosierung“ Auswirkung auf die Langzeitergebnisse hat, ist jedoch ungeklärt. Mögliche negative Auswirkungen könnten thromboembolische Ereignisse, die Entwicklung einer Prothesenstenose und die ungünstige Beeinflussung der Prothesenhaltbarkeit sein.

Die Beobachtung einer „subklinischen Thrombosierung von Bioprothesen“ förderte die Diskussion über die optimale blutverdünnende Therapie nach TAVI bzw. AKE [4]. Gegenwärtig wird nach TAVI eine duale Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen (siehe auch das 2020 publizierte Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [5]). Nach biologischem AKE empfiehlt die ESC-Leitlinie für 3 Monate ASS (IIa, C) bzw. OAK (IIb, C) [6].

Der Nutzen einer OAK nach TAVI wurde u. a. in der GALILEO-Studie untersucht. Die Behandlung mit Ri-

varoxaban 10 mg + ASS vs. Clopidogrel + ASS nach TAVI führte jedoch zu einer erhöhten Gesamtmortalität und einer Zunahme an thromboembolischen und Blutungsereignissen [7]. Interessanterweise zeigte aber eine Herz-CT-Substudie von GALILEO, dass die Rivaroxaban-Behandlung das Auftreten von „subklinischer Thrombosierung“ reduzierte [8].

Die hier vorgestellte Studie behandelt daher ein aktuelles Thema und trägt als randomisierte Studie wichtige Informationen bei, insbesondere da sie den natürlichen Verlauf der „subklinischen Thrombosierung von Bioprothesen“ analysiert, ohne dass die CT-Diagnose die Therapie beeinflusst hat.

Interessant ist zum einen die Dynamik der Veränderungen: Bei der Hälfte der Patienten verschwand die „subklinische Thrombosierung“ spontan, bei 20 % trat sie erst im Verlauf auf, und insgesamt nahm sie mit der Zeit zu. Außerdem war die „subklinische Thrombosierung“ nach TAVI häufiger als nach AKE – auch nach Ausschluss der Patienten mit OAK.

Als mögliche Ursachen für den Unterschied zwischen TAVI und AKE werden diskutiert, dass bei TAVI das Prothesenmaterial durch das „crimping“ der Prothese sowie das Barotrauma bei der Implantation belastet wird und dass eine TAVI-Prothese nach Entfaltung weniger symmetrisch als eine chirurgische Prothese ist.

Was kann für die praktische Anwendung gelernt werden? 1. Soll man alle Patienten nach TAVI antikoagulieren? Nein, dafür gibt es bislang keine auszeichnende Evidenz. 2. Soll man Patienten nach TAVI mit CT nachsorgen? Nein, nicht regelhaft. Wenn jedoch die Echokardiographie morphologische oder funktionelle Auffälligkeiten der Bioprothese aufweist (z. B. Anstieg des Druckgradienten, Bewegungseinschränkung, Prothesenauf lagerungen) oder anderweitig der Verdacht auf eine Prothesendysfunktion entsteht (z. B. neue Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall), kann ein 4D-Herz-CT helfen, die Ursache zu klären, ggf. eine OAK zu initiieren und den Verlauf zu kontrollieren [9]. Empfehlungen zur Durchführung einer CT-Diagnostik im Kontext

von TAVI gibt das aktuelle Konsensusdokument der Society for Cardiovascular Computed Tomography [10].

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Florian von Knobelsdorff**

Klinik für Innere Medizin – Kardiologie,  
Akademisches Lehrkrankenhaus Agatharied,  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Norbert-Kerkel-Platz, 83734 Agatharied,  
Deutschland  
florian.vonknobelsdorff@khagatharied.de

**Interessenkonflikt.** F. von Knobelsdorff gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF et al (2017) Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 389:2383–2392
- Laschinger JC, Wu C, Ibrahim NG, Shuren JE (2015) Reduced leaflet motion in bioprosthetic aortic valves—the FDA perspective. *N Engl J Med* 373:1996–1998
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo Metal (2019) Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 380:1695–1705
- Vranckx P, Windecker S, Welsh RC, Valgimigli M, Mehran R, Dangas G (2017) Thromboembolic prevention after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 38:3341–3350
- Kuck KH, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger SM, Frerker C, Möllmann H et al (2020) Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologie* 14:182–204
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791
- Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, Sondergaard L, Gilard M, Möllmann H et al (2020) A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 382:120–129
- De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R et al (2020) Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 382:130–139
- Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoun JH, Desai MY, Kaul S et al (2017) 2017 ACC expert consensus decision pathway for transcatheter aortic valve replacement in the management of adults with aortic stenosis: a report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 69:1313–1346
- Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H et al (2019) Computed tomography imaging in the context of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR): An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 13:1–20