

Trombos i mekanisk hjärtklaff ett livshotande tillstånd

Trombocythämning möjlig som behandling och profylax

JENNY STENUDD, ST-läkare
RIKARD LINDER, överläkare,
med dr; båda hjärtkliniken,
Danderyds sjukhus AB,
Stockholm
rikard.linder@ds.se

Varje år opereras ca 2500 patienter i Sverige på grund av klaffvitier. Ungefär 75 procent utgörs av dem med sjukdom i aortaklaffen, där aortastenosen är det vanligaste titiet. Näst vanligast att åtgärdas är mitralisklaffen, där insufficiens är den vanligaste operationsindikationen. Av dem som opereras för mitralissjukdom erhåller endast 30 procent en klaffprotes, då hela 70 procent kan opereras med plastik där klaffen repareras [1]. Aortaklaffen kan inte repareras utan ersätts alltid med protes. Cirka 40 procent av insatta mitralisklaffproteser och 25 procent av aortaklaffproteserna är mekaniska; övriga är biologiska.

Klaffkirurgi minskar morbiditeten och mortaliteten associerad med den ursprungliga klaffsjukdomen, men på bekostnad av att man tillför en risk för klaffprotesassocierade komplikationer. Till detta kommer den ökade blödningsrisken vid eventuell antikoagulation.

Problemets omfattning

En kliniskt viktig komplikation efter genomgången klaffproteskirurgi är trombosbildning i klaffen, där mekaniska klaffar har en klart förhöjd risk jämfört med biologiska klaffar. I praktiken innebär det att patienter med mekaniska hjärtklaffar traditionellt behandlas livslångt med warfarin, medan patienter med biologiska klaffar endast warfarinbehandlas under de första månaderna efter genomgången kirurgi. De biologiska klaffproteserna medför alltså en betydligt lägre risk för trombos men har nackdelen av kortare hållbarhet på grund av klaffdegeneration. De används därför bara i undantagsfall till yngre patienter, t ex till vissa fertila kvinnor, där ökad risk för klafftrombos, blödningskomplikationer och teratogena effekter av warfarin försvårar en eventuell graviditet [2, 3].

Trombosrisken hos patienter med mekanisk klaffprotes var enligt en metaanalys från 1994, innefattande ca 13000 patienter, 0,2 procent per år med profylax bestående av antikoagulantibehandling och 1,8 procent per år utan sådan [4]. Enligt en annan rapport var incidensen av obstruktiv trombos i en mekanisk klaff 0,3–1,3 procent per år, och risken för alla typer av tromboemboliska komplikationer rapporterades till 0,7–6 procent per år [5]. Mortaliteten vid obstruktiv klafftrombos är ca 10 procent trots vedertagen behandling [6].

Mekanisk klaffprotes, trombosrisk och historik

Enligt Virchows triad påverkas risken för trombbildning av endoteliala, hemodynamiska och hemostatiska faktorer, och detta gäller även för uppkomst av klafftrombos. På grund av hemodynamiska faktorer är den mekaniska klaffens position av stor betydelse: trombos är 2–3 gånger vanligare i mitralisposition än i aortaposition. Det lägre trycket och flödet i vänster förmak är orsaken till detta. Analogt med detta resone-

mang är klafftrombos ännu vanligare i protesklaffarna på hjärtats högra sida. Trikuspidalisposition ger en 20 gånger ökad risk för trombos jämfört med vänstersidiga klaffar [6].

Implantation av en klaffprotes medför interaktion mellan främmande material och kroppsegen vävnad. Materialet i en mekanisk klaffprotes påverkar dess kompatibilitet med omgivande endotel och blod. Klaffens design är dessutom avgörande för hemodynamiken över klaffprotesen – med effekt på flödes hastigheter och eventuell tillkomst av lokaliserat turbulently flöde [6]. De mekaniska klaffproteserna har över tiden genomgått en utveckling gällande design och material för att försöka optimera dessa faktorer.

Den första mekaniska hjärtklaffen, som introducerades år 1952, var av »caged ball design«, och den utvecklades vidare till Starr–Edwardsprotesen som introducerades år 1960 [7]. Denna typ av klaffprotes, producerad i akryl och silikon, var visserligen hållbar men associerad med hög turbulens distalt om klaffen, medförande risk för trombosbildning. Den var också skrymmande med relativt hög profil, dvs stor klaffhöjd [2]. Nästa steg i utvecklingen kom på 1960-talet, då »tilting disc valves« introducerades. Denna nya design finslipades under de kommande årtiondena. Generellt uppvisade dessa nya klaffproteser förbättrade hemodynamiska karakteristika, men nackdelarna var mindre klaffarea, lägre flöden och risk för vävnadsövertväxt (pannusbildning) samt trombbildning [2].

Vidareutvecklingen fortsatte till dagens »bi-leaflet valve design«, bestående av två halvcirkelformade skivor som hålls på plats i klaffringen av gångjärn. Dessa klaffproteser har låg profil och medför en nästan normaliserad flödesprofil med betydligt mindre obstruktion och turbulens som följd. Materialet är oftast pyrolytiskt kol (LTI carbon), ett keramiskt ämne med utmärkta egenskaper vad gäller blod- och vävnads-

■ sammanfattat

Trombos i en mekanisk hjärtklaffprotes är en relativt ovanlig men kliniskt viktig komplikation till klaffbyte, associerad med betydande morbiditet och mortalitet. **Nyare studier** visar på potentialen med trombocythämning som profylax och behandling av tillståndet. **Fallrapporten** beskriver en 70-årig warfarinbehandlad man med akut trombos i sin mekaniska aortaklaff. Patienten förbättrades efter tillägg av trombocythämning, bestående av kombinationen ace-

tylsalicylsyra och klopido-grel.

Mekanismerna för uppkomst av klafftrombos diskuteras, liksom diagnostik och behandling.

Resultatet av PROACT, en pågående studie av patienter med mekaniska klaffproteser, kommer att ge värdefull information om huruvida trombocythämning med ASA och klopido-grel kan vara ett lämpligt alternativ till oral antikoagulation som trombosprofylax till vissa patienter.

kompatibilitet samt med bra hållbarhet. Utvecklingen av de mekaniska klaffproteserna har inneburit en successiv minskning av förekomsten av protesassocierade komplikationer. Trots detta är även dagens mekaniska klaffar associerade med risk för klafftrombos och kräver fortsatt livslång behandling med antikoagulantia [2, 8].

Risken för trombos i en mekanisk klaff beror, förutom på klaffens position och design, på mottagarens övriga riskfaktorer för tromboembolism, såsom samtidig förekomst av förmaksflimmer eller mitralisstenos. Andra riskfaktorer av betydelse är förstorat vänster förmak med diameter >50 mm, ejektionsfraktion (EF) <35 procent, tidigare tromboembolism eller förekomst hyperkoagulerbarhet [3].

Medicinsk behandling för att förebygga klafftrombos

Alla patienter med mekaniska klaffproteser behandlas livslångt med warfarin. Målintervallet för PK(INR)-värden är dock dåligt studerat, vilket har diskuterats utförligt i en artikel i Läkartidningen [9]. Artikelförfattarna förespråkar högkvalitativ antikoagulantibehandling med hög TTR (time in target range) inom det terapeutiska intervallet PK(INR) 2,0–3,0 för alla typer av mekaniska klaffar. Dock poängterades att individuella hänsyn alltid måste tas för att optimera balansen mellan risken för blödning och trombos. I klinisk praxis i Sverige följer man i stor utsträckning dessa PK(INR)-riktlinjer, men det är också relativt vanligt att man väljer PK(INR) i intervallet 2,5–3,5 just när den individuella trombosrisken bedöms som hög, t ex vid mekanisk klaff i mitralisposition, samtidig förekomst av förmaksflimmer eller vid tidigare genomgången tromboembolism.

Enligt en studie var hög variabilitet i antikoagulationsbehandlingen den mest betydande oberoende prediktorn för reducerad överlevnad hos patienter med mekanisk klaffprotes [10]. Högrisksituationer för klafftrombos är tidig postoperativ fas och tillfälligt utsättande av antikoagulationsbehandling i samband med graviditet och inför annan kirurgi [11].

Symtom

Symtomatologin vid trombos i en klaffprotes är mycket varierande och beror främst på hur trombosbildningen manifesterar sig: med eller utan obstruktion i klaffen, insufficiens i densamma eller via embolisering av trombosmaterial.

Vid svår klaffobstruktion kan klaffens båda skivor vara stillastående, vilket oftast medför ett akut insjuknande med svår hjärtsvikt och lungödem. Dessa tillstånd kan även orsaka plötslig död. Mer vanligt förekommande är trombosbildning i klaffen som ett subakut eller kroniskt fenomen med successivt påkomna symtom på försämrad hjärtsvikt [6]. Vid denna kliniska bild kan klaffen t ex vara partiellt obstruerad med endast en mobil klaffskiva.

Liknande klinisk bild kan man se vid pannusbildning, dvs inväxt av ett membran av granulationsvävnad i klaffplanet vid själva suturområdet, lite liknande keloidbildning i ett ärr på huden. Även denna typ av obstruktion, som ofta utvecklas över lång tid, kan påverka klaffskivornas rörlighet. Pannusbildning utgör ca 10 procent av fallen av klaffobstruktion och är tillsammans med tromb ett delfenomen i ytterligare ca 12 procent. Till skillnad från vanlig trombos har pannusbildning låg koppling till subterapeutiska PK(INR)-värden [12].

Det vanligaste symtomet vid trombos i en klaff är alltså dyspné och försämrade hjärtsviktssymtom, men symtomen kan också vara mer ospecifika med t ex arytmier och feber. Det finns anledning att ha relativt stark misstanke om trombos när patienter med mekanisk klaffprotes inkommer med generell statusförsämring, särskilt om man misstänker dålig

fölsamhet till antikoagulationsbehandlingen eller om det har förekommit avbrott i denna veckorna före tillkomsten av symtom. Andra potentiellt utlösande situationer är tillstånd med ökad koagulerbarhet vid t ex dehydrering, allergiska tillstånd eller pågående infektion.

Vid undersökning av patienten kan man finna, förutom kliniska hjärtsviktstecken, dämpade eller helt försvunna klickbiljud från klaffen eller nytillkomna blåsljud orsakade av obstruktion eller insufficiens i klaffen [6].

Diagnostik

Diagnostiken av klafftrombos bygger på klinisk undersökning samt röntgen- och ultraljudsundersökning.

Klafffilmning med röntgengenomlysning visualiserar klaffskivornas rörlighet, och eventuell obstruktion med nedsatt rörlighet hos en eller bägge klaffskivorna kan enkelt identifieras. Metoden kan dock inte diskriminera mellan pannusbildning och trombos, inte heller kan graden av obstruktion bedömas [6].

Transtorakal ekokardiografi (TTE) bör utföras som ett led i utredningen vid misstänkt klafftrombos. En standarundersökning med särskilt fokus på transvalvulärt flöde, gradient över klaffen och direkt visualisering av denna bör ingå i undersökningen. Bäst är om tidigare TTE finns för jämförelse. Abnormalt flöde över klaffen, central regurgitation som indikerar abnormal klaffstängning (ses med färgdoppler) och abnormal/ändrad gradient över klaffen är indirekta tecken på klafftrombos. Direkta tecken på klafftrombos utgörs av abnormal rörlighet i själva protesens med t ex immobil klaffskiva eller inkomplett eller försenad öppning. Inte heller vid denna undersökning kan man säkert utesluta icke-obstruktiv tromb [6, 13].

Om klinisk misstanke kvarstår måste transesofageal ekokardiografi (TEE) utföras. Vid denna undersökning kan man bedöma förekomst av spontankontrast i vänster förmak, klaffens rörlighet och färgdopplerfynd, men man kan också direkt identifiera eventuell förekomst av en tromb på någon sida av klaffen. Man kan även bedöma trombstorleken och skilja tromb från pannusformation, där den senare har högre eko-täthet [6, 13, 14].

Behandling

Behandlingen vid klafftrombos är dåligt studerad då tillståndet är relativt ovanligt och endast mindre observationsrapporter från olika centra finns att tillgå. Valet av behandling står mellan akut klaffkirurgi och antitrombotisk behandling inkluderande trombolys. Behandlingen styrs av patientens tillstånd, förekomsten av tromb eller pannusbildning, frånvaron eller närvaron av obstruktion och av trombstorleken. Hänsyn måste även tas till tillgången till akut klaffkirurgi. Obstruktiv klafftrombos är associerad med hög risk oavsett vilken typ av behandling man väljer, och mortaliteten vid tillståndet är ca 10 procent [6].

Kirurgi är en effektiv behandlingsmetod men medför risk för perioperativ död. Akut kirurgi vid klafftrombos innebär oftast att protesens byts ut. Om själva klaffen fungerar normalt och det inte föreligger någon pannusbildning kan trombektomi vara ett alternativ [15]. Enligt flera rapporter är den perioperativa risken direkt associerad med patientens preoperativa NYHA-klass [16–18]. Vid NYHA IV sågs en perioperativ mortalitet på 18–25 procent. Av denna anledning kan trombolys vara ett alternativ.

Trombolysbehandling är emellertid behäftad med risk för blödning, systemisk embolism och återkommande trombbildning [3]. Därför bör man alltid göra en individuell bedöm-

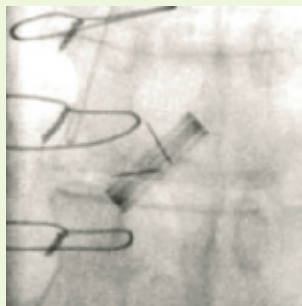
■ fakta 1. Fallrapport

En 70-årig man med en mekanisk aortaklaffprotes från 1997 av modellen Carbomedics R500 inkom till sjukhus i oktober 2009 med lungödem. Patientens övriga sjukdomar innefattande tidigare stroke, lågmaligt lymfom, tuberkulos, diabetes mellitus och gravt sömnapné syndrom. Patienten hade också ett kroniskt förmaksflimmer, och tidigare TTE hade visat ett måttligt förstort vänster förmak (diameter 46 mm).

Efter en initialt lyckad behandling av lungödemet bestående av bl a diuretika och syrgas återinsjuknade patienten plötsligt i en ny episod av lungödem. Även denna behandlades framgångsrikt.

PK(INR)-värdet två månader före ankomsten till sjukhus hade varit stabilt på en terapeutisk nivå mellan 2,1 och 2,6. Flödes hastigheten över klaffprotesen vid dopplerundersökning hade successivt stigit från 3,6 m/s till 4,5 m/s tre år före insjuknandet.

Eventuell reoperation på basen av dessa fynd hade diskuterats, men då patienten var fortsatt asymtomatisk beslöt man att avvakta. Beslutet togs med vetskap om patientens betydande komorbiditet, att han fortfarande var aktiv rökare och att indexoperationen varit tekniskt komplicerad.

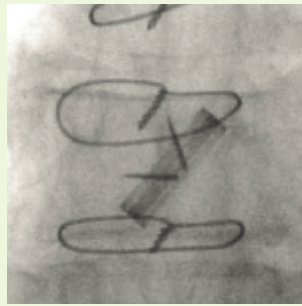


Figur 1. Röntgenomlysning visade att en av de två mekaniska klaffskivorna stod helt stilla i halvt uppfällt läge.

För att utesluta ischemisk hjärtsjukdom som orsak till episoderna av lungödem utfördes koronarangiografi. En 99-procentig stenosis på det högra kranskärllet bedömdes ha kunnat utlösa insjuknandet och åtgärdades därför med inläggning av metallstent med gott resultat.

Enligt sedvanlig rutin lade man till ASA och klopidogrel till den befintliga warfarinbehandlingen. Patienten stabiliserades, och inga fler episoder med lungödem uppkom under den fortsatta vårdtiden.

Ett oväntat fynd från koronarangiografien var att röntgenomlysningen visade att en av de två mekaniska klaffskivorna stod helt stilla i halvt uppfällt läge (Figur 1). Man



Figur 2. Normaliserad rörlighet i den tidigare stillastående klaffskivan efter behandling med klopidogrel.

uppfattade denna komplikation som kronisk och som den sannolika förklaringen till de successivt ökande flödes hastigheterna över klaffen vid dopplerundersökning de tre senaste åren.

Då fyndet kunde ha bidragit till insjuknandet i lungödem kontaktades återigen toraxkirurgisk klinik. Ny operation med sikte på klaffbyte rekommenderades dock inte med tanke på patientens komorbiditet och de tekniska problemen vid klaffprotesinsättningen 1997.

Trombolytisk behandling rekommenderades från toraxkirurgiska kliniken, men då patienten redan behandlades med warfarin, ASA och klopidogrel avstod man från detta på grund av blödningsrisken.

Patienten skrevs ut i stabilt tillstånd med tillägg av låg molekyllärt heparin till återkomst till terapeutisk nivå av PK(INR) på 2,5–3,5, vilket man bedömt som en rimlig nivå hos denna patient med multipla riskfaktorer för tromboembolism utöver mekanisk aortaklaff. Man planerade för behandling med klopidogrel i sex veckor.

Två veckor senare inkom patienten på nytt med en ny episod av lungödem, denna gång med mer successiv debut. Patienten kunde återigen stabiliseras och skrivas ut till hemmet redan efter tre dagar.

En vecka efter detta erfor patienten plötslig förbättring med minskad dyspné vid ansträngning. Röntgenomlysning verifierade normaliserad rörlighet i den tidigare stillastående klaffskivan (Figur 2). På basen av denna förbättring förlängdes behandlingen med klopidogrel tills vidare.

Hemoptys uvecklades bara fyra veckor därefter, varvid klopidogrelbehandlingen avslutades. Patienten försämrades generellt efter detta och gick ad mortem i sin hjärtsvikt i februari 2010. Två dagar före dödsfallet visade klafffilming på bevarad rörlighet i båda skivorna i den mekaniska aortaklaffen.

ning, där man väger den perioperativa risken mot riskerna associerade med trombolys. Förekomst av eventuella kontraindikationer mot trombolys måste också beaktas.

I riktlinjerna från European Society of Cardiology (ESC) [3] föreslår man följande handläggning.

- En kritiskt sjuk patient med obstruktiv tromb bör opereras om akut kirurgi finns att tillgå. Om inte, eller om patienten bedöms vara inoperabel ges trombolysbehandling. Man rekommenderar vidare trombolysbehandling till patienter med trombos i trikuspidalis- eller pulmonalklaffen då dessa patienter har visat sig svara särskilt bra på trombolys med samtidig låg incidens av embolier. Trombolysbehandling har däremot setts ha sämre effekt vid kronisk trombos och pannusbildning samt vid trombos i mitralisklaffen [19–21].
- För en icke-kritiskt sjuk patient med obstruktiv trombos föreslås behandling med heparin och ASA om otillräcklig antikoagulationsbehandling har varit utlösande orsak. Vid otillräcklig effekt av antitrombotisk behandling, inkluderande trombolys, och adekvat antikoagulationsbehandling före uppkomsten av klafftrombosen föreslås klaffkirurgi.

- De vanligaste klafftromboserna är icke-obstruerande. Vid små trombor (≤ 10 mm), med eller utan embolisering, rekommenderas medicinsk behandling med optimerad antikoagulation följt av klinisk uppföljning inkluderande ekkardiografisk undersökning. Vid utebliven effekt eller tillkomst av en ny emboli får kirurgi eller trombolys övervägas.
- Vid större emboliserande tromb (>10 mm) bör man överväga kirurgi.

Poängteras bör att alla tromboemboliska händelser bör utredas noggrant. Det inkluderar ställningstagande till utredning av karotisstenos, förmaksflimmer etc, då den mekaniska klaffen inte nödvändigtvis måste utgöra embolikällan.

Diskussion

Tromboemboliska händelser och blödning relaterad till förebyggande behandling med antikoagulantia utgör tillsammans ca 75 procent av komplikationerna hos patienter med mekaniska klaffproteser [3]. Antikoagulationsbehandlingens kvalitet, definierad som TTR (time in therapeutic range), är avgörande för trombosutvecklingen och patientens prognos. Hög variabilitet i antikoagulationen är den viktigaste obero-

ende prediktorn för minskad överlevnad efter mekanisk klaffproteskirurgi [10].

Alternativa antikoagulationsläkemedel, tex dabigatran, har ännu inte studerats på patienter med mekanisk klaffprotes. Det är vidare oklart om trombotiska komplikationer ska efterföljas av ett högre PK(INR)-intervall eller om tillägg av trombocythämmande läkemedel, tex ASA, är mer effektivt. ASA som tillägg till warfarin rekommenderas i nuläget till patienter med mekanisk klaff endast efter en episod med klafftrombos som uppkommit trots adekvat antikoagulation samt vid förekomst av mekanisk klaff och samtidig artärsjukdom, främst koronarsjukdom eller signifikant aterosklerosjukdom [22]. Att hög trombocyttaktivitet skulle kunna vara en hittills inte uppmärksammas riskfaktor för utvecklande av klafftrombos föreslås i en liten studie av patienter med obstruktiv klafftrombos. I denna rapporterades ökad trombocyttaktivitet hos trombospatienterna jämfört med en kontrollgrupp [23].

Vad gäller konceptet i det presenterade patientfallet (Fakta 1), trombocythämning som tillägg till antikoagulation vid verifierad klafftrombos, har detta inte studerats vetenskapligt. Endast enstaka fallrapporter finns publicerade. Ett exempel är en rapport om framgångsrik behandling med abciximab till en kritiskt sjuk patient med trombos både i sin mekaniska aortaklaff och i mitralisklaffen [24].

Vår presenterade patient hade en dokumenterad klaffobstruktion där pannusbildning eller trombos kunde vara möjliga orsaker. Patienten hade ingen uppenbar subterapeutisk period vad gäller PK(INR)-nivån de sista tre månaderna före den dokumenterade obstruktionen. Då han svarade på tilläggsbehandlingen med ASA och klopidogrel med symtoma-

tisk förbättring och normaliserad klaffrörlighet kan man ändå förmoda att trombos i alla fall bidrog till obstruktionen i klaffen och att tillägg av trombocythämmande läkemedel hade effekt på detta tillstånd.

Hypotesen att trombocythämning skulle kunna ersätta antikoagulation som profylax mot klafftrombos har testats i flera studier. Efter initialt lyckade resultat på grisar [25] studerades kombinationen ASA och klopidogrel till elva patienter som genomgick aortaklaffbyte [26]. Studien avbröts i förtid på grund av uppkomst av klafftrombos hos en patient med tidigare lungemboli i anamnesen.

PROACT-studien

Den enda nu pågående studien som undersöker möjligheten av trombocythämning i stället för warfarinbehandling som profylax mot klafftrombos är PROACT-studien [27], där en avancerad och vidareutvecklad mekanisk klaffprotes (On-X-klaff) implanteras. Inklusionen i studien startades 2006. Efter tre månader med initial warfarinbehandling sker randomisering till konventionell warfarinprofylax eller till enbart ASA och klopidogrel hos lågriskpatienter med klaff i aortaposition. Högriskpatienter med klaff i aortaposition randomiseras till traditionell behandling eller ASA och warfarin med PK(INR) i intervallet 1,5–2,0. Den tredje gruppen, patienter med mitralisklaffprotes, behandlas med ASA och warfarin med PK(INR) i intervallet 2,0–2,5. Definitionen av låg- och högriskgrupperna är ännu inte publicerad, och det är fortfarande flera år kvar tills resultaten rapporteras.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Ribeiro PA, Al Zaibag MA, Idgis M, Al Kasab S, Davies G, Mashat E, et al. Antiplatelet drugs and the incidence of thromboembolic complications of the St Jude Medical Aortic prosthesis in patients with RHD. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:92-8.
- Själänder A, Jeppsson A, Svensson PJ. Riktlinjer för behandling med antikoagulantia vid klaffprotes. *Läkartidningen.* 2010;39:2326-8.
- Butchart EG, Payne N, Li H, Buchan K, Mandana K, Grunkemeier G. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:715-23.
- Gohlke-Bärwolf C. Anticoagulation in valvular heart disease: new aspects and management during non-cardiac surgery. *Heart.* 2000;84:567-72.
- Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1410-7.
- Cáceres-Lóriga FM, Pérez-López H, Santos-García J, Morlans-Hernández K. Prosthetic heart valve thrombosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2006;110(1):1-6.
- Barbetsas J, Nagueh SF, Pitsavos C, Toutouzas PK, Quinones MA, Zoghbi WA. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical transthoracic and transesophageal echocardiography parameters. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1410-7.
- Aoyagi S, Fukunaga S, Suzuki S, Nishi Y, Orjoji A, Kosuga K. Obstruction of mechanical valve prostheses: clinical diagnosis and surgical or nonsurgical treatment. *Surg Today.* 1996;26:400-6.
- Deviri E, Sareli T, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prosthesis: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:646-50.
- Roudaut R, Roques S, Lafitte E, Choukroun E, Laborde N, Madona F, et al. Surgery for prosthetic valve obstruction: a single center study of 136 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:868-72.
- Dürrleman N, Pellerin M, Bouchard Y, Hébert Y, Cartier R, Perrault LP, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1388-92.
- Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtaut C, Perron JM, Jais C, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:653-8.
- Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, Mistiaen WP, Working group Infection, Thrombosis, Embolism and Bleeding of the Society for Heart Valve Disease. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:567-75.
- Rizzoli G, Guglielmi C, Toscano G, Pistorio V, Vendramin I, Bottio T, et al. Reoperation for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:74-80.
- Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement. *N Engl J Med.* 1993;329:524-9.
- Bouganim T, Shapira Y, Sagie A, Vaturi M, Battler A, Kornowski R, et al. Platelet reactivity in patients with a history of obstructive prosthetic valve thrombosis. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1760-3.
- Rahman AM, Birnbaum Y, Mandava P, Ahmad M. Abciximab treatment for obstructive prosthetic aortic and mitral valve thrombosis in the presence of large thrombi, cardiogenic shock, and acute evolving embolic stroke. *Echocardiography.* 2004;21(1):55-9.
- McKellar SH, Thompson JL 3rd, Garcia-Rinaldi RF, Macdonald RJ, Sundt TM 3rd, Schaff HV. Short- and long-term efficacy of aspirin and clopidogrel for thromboprophylaxis for mechanical heart valves: an in vivo study in swine. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(4):908-14.
- Schlitt A, von Bardeleben RS, Ehrlich A, Eimermacher A, Peetz D, Dahm M, et al. Clopidogrel and aspirin in the prevention of thromboembolic complications after mechanical aortic valve replacement (CAPTA). *Thromb Res.* 2003;109(2-3):131-5.
- More about PROACT. Prospective randomized On-X valve reduced anticoagulation clinical trial. <http://www.onxlti.com/heart-valves/low-anticoagulation-study/more-about-proact/>