

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK I
KLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. MED. STEFFEN MASSBERG

EINFLUSS ORALER ANTIKOAGULANTIEN AUF
DAS OUTCOME NACH TRANSFEMORALEM
AORTENKLAPPENERSATZ

DISSERTATION ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von Julius Fischer aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Julinda Mehilli
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. Florian Weis apl. Prof. Dr. Georg Nollert
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. David Jochheim
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	28.01.2021

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema

Einfluss oraler Antikoagulantien auf das Outcome nach transfemoralem Aortenklappenersatz

selbständig verfasst, mich keiner außer der angegebenen Quellen und Hilfsmittel bedient habe und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen worden sind, als solche kenntlich gemacht und diese einzeln nachgewiesen habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass die hier vorliegende Dissertaton nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, am 08.02.2021

Julius Fischer
(Unterschrift)

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	10
1 Hintergrund	12
1.1 Einführung	12
1.2 Aortenklappenstenose	13
1.2.1 Prävalenz	13
1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	13
1.3 Katheter-gestützter Aortenklappenersatz	16
1.3.1 Aktuelle Studienlage und Bedeutung	16
1.3.2 Zielgruppe	22
1.3.3 Gängige Klappentypen	23
1.3.4 Ablauf der Prozedur	24
1.4 Vorhofflimmern	27
1.4.1 Epidemiologie	27
1.4.2 Ätiologie	27
1.4.3 Einteilung und Patientenpopulation	28
1.4.4 OAK, VHF und TAVI	30
1.5 Orale Antikoagulation	34
1.5.1 Neue orale Antikoagulantien	34
1.5.2 Vitamin K-Antagonisten	34
1.5.3 NOAK vs. VKA (Studienlage)	35
2 Zielsetzung der Arbeit	39
3 Methodik	40
3.1 Patientenpopulation	40
3.2 Prä- und peri-interventionelle anti-thrombotische Therapie	41
3.3 Patientennachsorge	42
3.4 Endpunkte	43
3.5 Definitionen	43
3.5.1 Net Adverse Clinical Event (NACE)	43
3.5.2 Major adverse cardio-cerebrovascular events (MACCE)	43
3.5.3 Bleeding Academic Research Consortium (BARC)	44
3.5.4 Valve Academic Research Consortium Criteria 2 (VARC-2)	46
3.5.5 Stroke	50
3.5.6 Blutungskomplikationen	53
3.5.7 Gefäßkomplikationen	53

3.5.8	Akutes Nierenversagen	55
3.5.9	Reizleitungsstörungen und Arrhythmien	56
3.5.10	Andere TAVI – bezogene Komplikationen	57
3.6	Statistische Analyse	61
3.6.1	Allgemeine Analyse	61
3.6.2	Inverse probability of treatment weighting (IPTW)	61
4	Ergebnisse	62
4.1	Baseline Charakteristika	62
4.2	Peri-prozedurale Komplikationen, Details und anti-thrombotische Therapie	64
4.3	Typ der neuen oralen Antikoagulation	65
4.4	Klinisches 30-Tages- und 1-Jahres-Outcome	66
5	Diskussion	73
5.1	Art der oralen Antikoagulation und ischämische Ereignisse	73
5.2	Art der oralen Antikoagulation und Blutungs-Komplikationen	75
5.3	Limitationen	76
6	Zusammenfassung	77
7	Danksagung	78
8	Lebenslauf	79

Abbildungsverzeichnis

1.1	Explantierte Aortenklappen. (a) kongenital bikuspidale Klappe; (b) trikuspidale Klappe. (adaptiert aus [1])	13
1.2	(b) Veränderungen der Aortenklappen-Anatomie (betrachtet von Aortenseite bei geöffneter Klappe in der Systole) und als Darstellung der Doppler-Geschwindigkeits-Jets (c). (adaptiert aus [2]) . .	14
1.3	Kaplan-Meier-Kurven für die primären und ausgewählte sekundäre Endpunkte der PARTNER-Studie: A Gesamtmortalität, B Kardiovaskuläre Mortalität, C Gesamtmortalität und Rehospitalisierung, D Gesamtmortalität und <i>Stroke</i> (adaptiert aus [3]).	16
1.4	Gesamtmortalität der SURTAVI - Studie nach 30 Tagen, 1 Jahr und 2 Jahren (adaptiert aus [4]).	18
1.5	Kaplan-Meier-Kurven für die primären Endpunkte (A) und individuelle Bestandteile dessen; Gesamtmortalität (B), <i>Stroke</i> (C), Rehospitalisation (D) bei Patienten mit TAVI- oder chirurgischer Versorgung (angepasst aus [5]).	20
1.6	Abnahme des Operations-Risikos, ausgedrückt durch den STS-PROM-Score, großer randomisierter und aktuell aktiver Studien, die TAVI und SAVR vergleichen (angepasst aus [6]).	21
1.7	Edwards Sapien 3 - Klappenprothese (adaptiert aus [7]).	24
1.8	Medtronic CoreValve Evolut R (adaptiert aus [7]).	24
1.9	Ablauf der transfemorale TAVI. Hier wird das Verschieben des Katheters, die Aufdehnung der nativen Klappe und die Positionierung des Aortenklappenersatzes gezeigt	25
1.10	Modelldarstellung der Edwards Sapien-Prothese	26
1.11	Expandierte Edwards Sapien-Prothese	26
1.12	Inzidenz von NOAF bei Aortenklappenersatz (angepasst aus [8]) .	29
1.13	Mögliche Entwicklungen und deren Mechanismen von VHF nach TAVI bei Patienten mit hochgradiger AS (angepasst aus [9]) . . .	30
1.14	Mortalitätsraten in Bezug auf vorbestehendes VHF, NOAF und Sinusrhythmus bei TAVI-Patienten nach 30 Tagen und einem Jahr (angepasst aus [9])	31
1.15	Mortalitätsraten von Patienten mit Sinusrhythmus verglichen mit VHF post TAVI (angepasst aus [10])	32
1.16	Vergleich von Apixaban- und VKA-Therapie nach TAVI bei Patienten mit VHF 30 Tage nach Eingriff (angepasst aus [10])	33
1.17	Die kumulativen <i>Hazard Ratios</i> für den primären Endpunkt (<i>Stroke</i> oder systemische Embolisation) (angepasst aus [11])	37

3.1	Der Aortenklappen-Komplex, einschließlich der Aortenklappe, An- nulus, Sinus, Aorta, Koronararterien, membranösem Septum und der Mitralklappe (angepasst aus [12]).	57
3.2	dislozierte CoreValve-Klappenprothese in der Aorta ascendens und neue Prothese in korrekter Position (angepasst aus [13]).	59
4.1	Unangepasstes und IPTW-angepasstes relatives Risiko der 1-Jahres- Outcomes nach TAVI-Prozedur gemäß dem Behandlungsregime	67
4.2	Ereigniszeitanalyse der kombinierten Endpunkte von Gesamtmor- talität, Myokardinfarkt oder jedem zerebrovaskulären Ereignis in- nerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI.	69
4.3	Ereigniszeitanalyse der Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI gemäß der OAK-Therapie bei Entlassung des Patienten.	70
4.4	Ereigniszeitanalyse von schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Blutungen innerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI gemäß der OAK-Therapie bei Entlassung des Patienten.	71
4.5	Ereigniszeitanalyse der NACE innerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI gemäß der OAK-Therapie bei Entlassung des Patienten.	72

Tabellenverzeichnis

1.1	Klinische Endpunkte der PARTNER 2 - Studie nach 30 Tagen, 1 Jahr und 2 Jahren (adaptiert aus [14]).	17
1.2	Indikationen zur Intervention bei AS und Empfehlungen zur Wahl der Interventionsmodalität (angepasst aus [15]).	23
1.3	Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (angepasst aus [16]).	27
1.4	Typen des Vorhofflimmerns aus [16])	28
1.5	EHRA-Klassifikation aus [16])	28
1.6	Vergleich der Charakteristika anerkannter NOAKs (angepasst aus [17])	34
4.1	Baseline Charakteristika	62
4.2	Peri-prozedurale Komplikationen und Details	64
4.3	Antithrombotische Therapie	65
4.4	Unangepasstes und IPTW-angepasstes klinisches <i>Outcome</i> zum Zeitpunkt des 30-Tages- <i>Follow Ups</i> gemäß der OAK bei Entlassung .	66
4.5	Unangepasstes und IPTW-angepasstes klinisches <i>Outcome</i> zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Follow Ups gemäß der OAK bei Entlassung. .	68

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
TAVI	Transfemoral Aortic Valve Implantation
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
NOAKs	Neue orale Antikoagulantien
OAK	orale Antikoagulation
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV	linksventrikulär
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
NYHA	New York Heart Association
MACCE	Major adverse cardio-cerebrovascular events
NACE	Net Adverse Clinical Event
CVE	Cerebrovascular Event
MI	Myokardinfarkt
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
VARC-2	Valve Academic Research Consortium Criteria 2
STS	Society of Thoracic Surgeons
Hb	Hämoglobin
RSB	Rechtsschenkelblock
LSB	Linksschenkelblock
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Kidney-Classification
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AKI	Acute Kidney Injury, früher Acute Renal Failure
VHF	Vorhofflimmern

TIA	transitorische ischämische Attacke
mRS	modifizierte Rankin-Skala
KI	Konfidenzintervall
HR	Hazard Ratio
BVT	Bioprosthetic Valve Thrombosis
LAA	Left Atrial Appendage
EHRA	European Heart Rhythm Association
BAV	Ballonvalvuloplastie
ESC	European Society of Cardiology

1 Hintergrund

1.1 Einführung

Etwa 15-50% der Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose (AS), die sich der Prozedur eines transfemorale Aortenklappenersatzes (TAVI) unterziehen benötigen zum Zeitpunkt der Entlassung eine orale Antikoagulation als Dauermedikation, meist aufgrund begleitendem Vorhofflimmerns[18]. Aufgrund des hohen Alters sind diese Patienten einem erhöhten Risiko für ischämische, aber auch Blutungs-Ereignisse ausgesetzt[19]. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) haben sich bei der Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten sowohl mit valvulärem, als auch nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF)[20] als hocheffektiv bewiesen und werden noch immer täglich in der klinischen Routine eingesetzt. Beeinträchtigt wird der Nutzen der VKA durch eine starke Abhängigkeit von der Patienten-Compliance, die geringe therapeutische Breite und zahlreiche Essens- und Medikamenten-Interaktionen - insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten[21, 22]. Diese Einschränkungen können durch den Einsatz von nicht-Vitamin-K-abhängigen Antikoagulantien bzw. neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) überwunden werden, die sich gegenüber den VKA bezüglich des Blutungsrisikos langfristig als überlegen gezeigt haben[23, 24]. Des Weiteren scheinen NOAKs das Myokardinfarkt-Risiko und die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und nicht-valvulärem VHF zu reduzieren[25]. Trotz Evidenzmangels werden Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) häufig routinemäßig bei Patienten eingesetzt, die einen transfemorale Aortenklappen-Ersatz (TAVI) erhalten haben und eine orale Antikoagulation (OAK) benötigen. Ferner werden diese von den aktuellen europäischen Guidelines als annehmbare Option für diese Patienten empfohlen[26]. Nichtsdestotrotz existieren Berichte über das Auftreten von klinischen und subklinischen TAVI-Prothesen-Thrombosen unter der Gabe von NOAKs[27]. Des Weiteren ist die Reduktion des Blutungsrisikos unter NOAKs-Gabe verglichen mit VKA bei älteren Patienten mit einhergehender Herzklappenerkrankung weniger ausgeprägt. Diese Patientengruppe ist jedoch üblicherweise von randomisierten Zulassungsstudien ausgeschlossen[23].

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Prävalenz

Heutzutage gilt die AS in Nordamerika und Europa als häufigste Herzklappenkrankung mit Notwendigkeit einer interventionellen Behandlung. Die Prävalenz ist aufgrund der zunehmend höheren Lebenserwartung der Patienten weiter steigend[28, 29]. Im Alter von 65 Jahren beträgt die Rate einer Aortenklappensklerosierung etwa 25% und steigt auf 48% bei über 75-Jahre alten Patienten. Das Auftreten einer AS beläuft sich auf 4-5% in der Altersgruppe der über 65-Jährigen[30, 2, 31]

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Entstehung der AS ist generell stark vom Alter der beobachteten Patientenpopulation, sowie der Konfiguration der Klappenform abhängig. So zeigt 1.1 die zu Grunde liegende Kalzifizierung der Klappe an unterschiedlich konfigurierten Klappen. Eine Kalzifizierung einer tricuspiden Klappe tritt statistisch gesehen häufiger bei über 60 Jahre alten Frauen auf, mit sinkendem Patientenalter steigt auch die Anzahl der kongenitalen bi- und unicuspiden Klappen. Im Allgemeinen kommt es an der Klappensegel-Basis zum Beginn des Verkalkungsvorgangs, der sich dann zu den Rändern hin fortsetzt. Daraufhin folgt eine Verschmelzung der Klappensegel mit Fibrosierung und folglich Versteifung der Segel. Diese degenerative Veränderung der Klappe kann in der westlichen Welt in vier von fünf Fällen als Erkrankungsätiologie angenommen werden[32, 2, 30, 33].

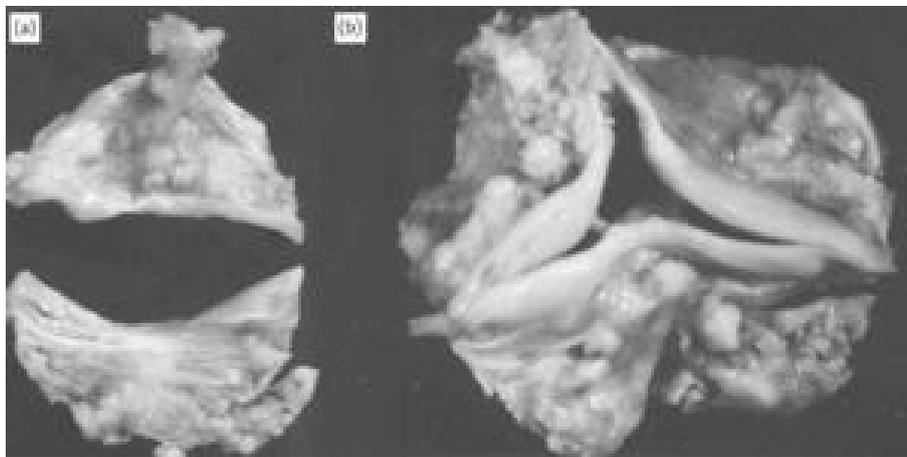


Abbildung 1.1: Explantierte Aortenklappen. (a) kongenital bikuspidale Klappe; (b) trikuspidale Klappe. (adaptiert aus [1])

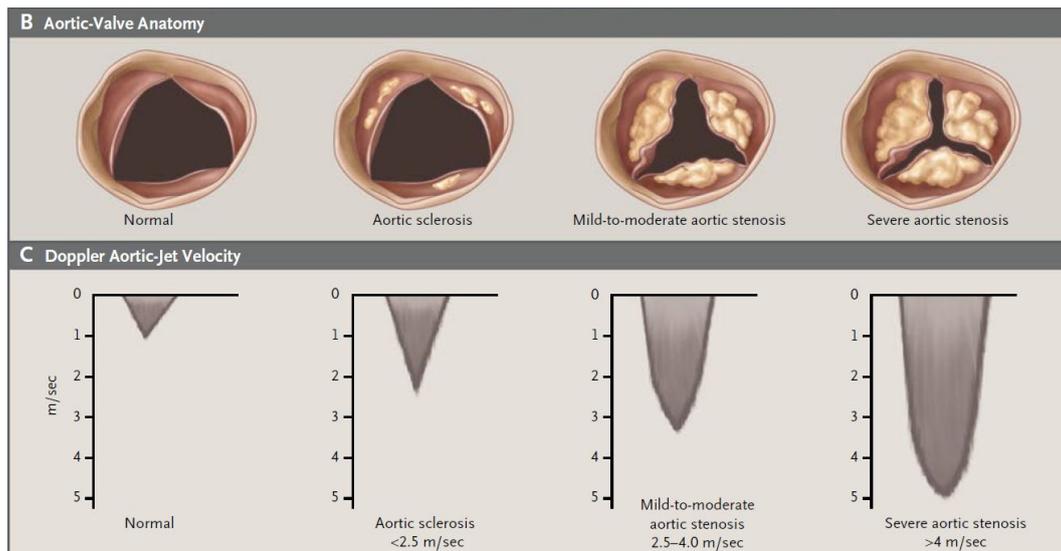


Abbildung 1.2: (b) Veränderungen der Aortenklappen-Anatomie (betrachtet von Aortenseite bei geöffneter Klappe in der Systole) und als Darstellung der Doppler-Geschwindigkeits-Jets (c). (adaptiert aus [2])

Die Entstehung der AS unterliegt - entgegengesetzt der lang angenommenen Meinung einer rein degenerativen Kalzifizierung - noch weiteren pathobiologischen Vorgängen. Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Hypertonus, Diabetes, Rauchen und Cholesterin-Werten, rücken auch klar regulierte Prozesse in den Vordergrund. So zum Beispiel chronische Entzündungsreaktionen, Ablagerung von Lipoproteinen, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und osteoblastische Umwandlung interstitieller Zellen der Klappen [2, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 30].

Weitere Faktoren, welche erst in letzter Zeit immer weiter in den Fokus rücken, sind spezifische Zell-Signal-Wege, wie BMP2/RANK/runx2/Cbfa1, die maßgeblich an der Kalzifikation der Klappensegel beteiligt sind. Genetische Einflüsse - insbesondere Polymorphismen des Vitamin D - Rezeptors und Mutationen des NOTCH1-Gens - zeigen, dass auch genetische Faktoren beachtet werden sollten [39, 40]

Ausschlaggebend für eine AS ist die Reduktion der Klappenöffnungsfläche (KÖF) unter $1,5 \text{ cm}^2$, während die normale KÖF etwa $3-4 \text{ cm}^2$ entspricht. Folglich bildet sich eine Erhöhung des Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta aus[41]. Sobald die KÖF eine Fläche von 1 cm^2 unterschreitet, spricht man von einer schwerwiegenden AS. Im Allgemeinen schreitet die "kalzifizierende Degeneration" der Segel langsam über mehrere Dekaden voran, wobei die Patienten in dieser Zeit in den meisten Fällen asymptomatisch bleiben - bikuspidale Klappen degenerieren hierbei schneller als trikuspidale. Als pathophysiologische Folge dieses Prozesses kommt es zu einer Druckerhöhung im linken Ventrikel, woraus wiederum die Entwicklung einer konzentrischen Myokardhypertrophie resultiert. Als Konsequenz dieser Vorgänge zeigt sich eine Verminderung der linksventrikulär (LV)-Compliance, eine eingeschränkte Preload-Reserve sowie Symptome der Myokard-Ischämie wie Angina Pectoris, welche aus einer Kombination von erhöhtem myokardialen Sauerstoff-Bedarf und eingeschränkter Durchblutung der Koronargefäße (ohne Vorliegen einer KHK) hervorgehen (relative Koronarinsuffizienz) [42]. Auch bei regulärer Kontraktilität kann es somit zu einer eingeschränkten LV-Funktion mit zusätzlicher Asynchronität des zeitlichen Ablaufs der Kontraktion kommen. Ferner zeigt sich häufig im Spätverlauf der AS ein Abnehmen des Druckgradienten, wodurch die Drücke im linken Vorhof und den Pulmonalarterien ansteigen, welche zu späterem Zeitpunkt zu einer sekundären pulmonalen Hypertonie mit resultierendem Rechtsherzversagen führen können.

1.3 Katheter-gestützter Aortenklappenersatz

1.3.1 Aktuelle Studienlage und Bedeutung

PARTNER 1 - Studie

Die erste wegweisende Studie stellte die PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves)-Studie im Jahr 2010 dar, die erstmals zeigte, dass bei nicht-operablen Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS die mittels TAVI therapiert wurden, Mortalität, Symptombelastung und Rehospitalisierungs-Raten signifikant gegenüber der konservativ-medikamentösen Therapie gesenkt werden konnten. Von insgesamt 358 Patienten erhielten 179 eine minimalinvasive Intervention und 179 die Standardtherapie. In den *Outcomes* zeigte sich im 30 Tage-*Follow Up* eine geringere Gesamtmortalität wie auch Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen bei den konservativ behandelten Patienten (2,8% vs. 5%, $p=0,41$ bzw. 1,7% vs. 4,5%). Jedoch stellte sich nach einem Jahr eine deutliche Überlegenheit bezüglich der Gesamtmortalität und Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen bei intervenierten Patienten heraus (30,7% vs. 49,7%, $p<0,001$ bzw. 19,6% vs. 41,9%), siehe 1.3 [3].

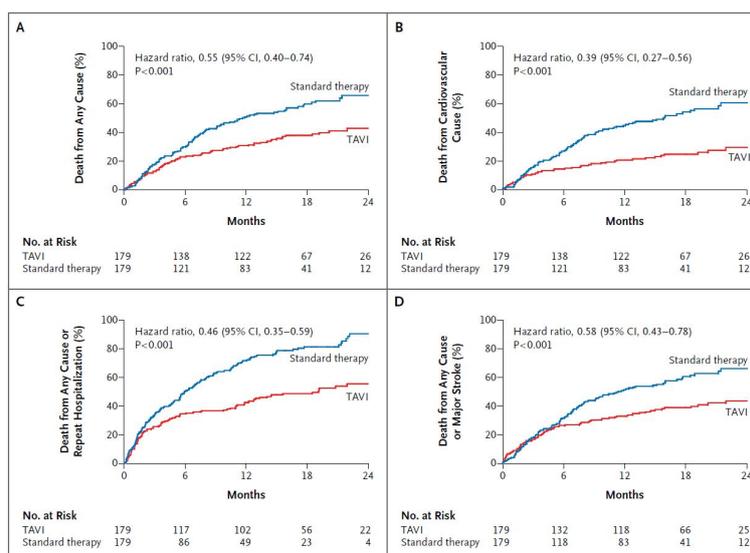


Abbildung 1.3: Kaplan-Meier-Kurven für die primären und ausgewählte sekundäre Endpunkte der PARTNER-Studie: A Gesamtmortalität, B Kardiovaskuläre Mortalität, C Gesamtmortalität und Rehospitalisierung, D Gesamtmortalität und *Stroke* (adaptiert aus [3]).

PARTNER 2 - Studie

Für die PARTNER 2-Studie wurden im Zeitraum von 2011 bis 2013 2032 Patienten in 57 Zentren in den USA und Kanada aufgenommen, die randomisiert entweder dem chirurgischen Aortenklappen-Ersatz oder einer TAVI-Prozedur zugeweiht wurden und einen Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score von 4% bis 8% aufwiesen, das als intermediäres Risiko definiert wurde.

30 Tage nach dem Eingriff zeigte sich eine vergleichbare Mortalitätsrate von 3,9% vs. 4,1% (TAVI vs. SAVR, $p=0,78$) und nach einem Jahr eine Gesamtmortalität von 12,3 vs 12,9 (TAVI vs. SAVR, $p=0,69$), siehe 1.1 [14].

Somit zeigte sich eine nicht Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz bei Patienten mit intermediärem Risiko.

End Point	At 30 Days			At 1 Year			At 2 Years		
	TAVR (N=1011)	Surgery (N=1021)	P Value	TAVR (N=1011)	Surgery (N=1021)	P Value	TAVR (N=1011)	Surgery (N=1021)	P Value
	no. of patients (%)			no. of patients (%)			no. of patients (%)		
Death from any cause or disabling stroke	62 (6.1)	80 (8.0)	0.11	145 (14.5)	160 (16.4)	0.24	192 (19.3)	202 (21.1)	0.33
Death									
From any cause	39 (3.9)	41 (4.1)	0.78	123 (12.3)	124 (12.9)	0.69	166 (16.7)	170 (18.0)	0.45
From cardiac causes	33 (3.3)	32 (3.2)	0.92	70 (7.1)	77 (8.1)	0.40	97 (10.1)	104 (11.3)	0.38
Not from cardiac causes	6 (0.6)	9 (0.9)	0.41	53 (5.6)	47 (5.2)	0.71	69 (7.4)	65 (7.4)	0.98
Neurologic event									
Any event	64 (6.4)	65 (6.5)	0.94	99 (10.1)	93 (9.7)	0.76	121 (12.7)	103 (11.0)	0.25
Transient ischemic attack	9 (0.9)	4 (0.4)	0.17	23 (2.4)	16 (1.8)	0.38	34 (3.7)	20 (2.3)	0.09
Any stroke	55 (5.5)	61 (6.1)	0.57	78 (8.0)	79 (8.1)	0.88	91 (9.5)	85 (8.9)	0.67
Disabling stroke	32 (3.2)	43 (4.3)	0.20	49 (5.0)	56 (5.8)	0.46	59 (6.2)	61 (6.4)	0.83
Nondisabling stroke	23 (2.3)	18 (1.8)	0.43	30 (3.0)	24 (2.5)	0.44	33 (3.4)	27 (2.9)	0.51
Rehospitalization	64 (6.5)	62 (6.5)	0.99	142 (14.8)	135 (14.7)	0.92	183 (19.6)	156 (17.3)	0.22
Death from any cause or rehospitalization	99 (9.8)	101 (10.2)	0.78	234 (23.4)	225 (23.3)	0.97	303 (30.5)	281 (29.6)	0.67
Death from any cause, any stroke, or rehospitalization	140 (13.9)	153 (15.3)	0.37	274 (27.4)	276 (28.3)	0.64	344 (34.6)	326 (33.9)	0.75
Myocardial infarction	12 (1.2)	19 (1.9)	0.22	24 (2.5)	29 (3.0)	0.47	33 (3.6)	37 (4.1)	0.56
Major vascular complication	80 (7.9)	51 (5.0)	0.008	84 (8.4)	54 (5.3)	0.007	86 (8.6)	55 (5.5)	0.006
Life-threatening or disabling bleeding	105 (10.4)	442 (43.4)	<0.001	151 (15.2)	460 (45.5)	<0.001	169 (17.3)	471 (47.0)	<0.001
Acute kidney injury	13 (1.3)	31 (3.1)	0.006	32 (3.4)	48 (5.0)	0.07	36 (3.8)	57 (6.2)	0.02
New atrial fibrillation	91 (9.1)	265 (26.4)	<0.001	100 (10.1)	272 (27.2)	<0.001	110 (11.3)	273 (27.3)	<0.001
New permanent pacemaker	85 (8.5)	68 (6.9)	0.17	98 (9.9)	85 (8.9)	0.43	114 (11.8)	96 (10.3)	0.29
Endocarditis	0	0	—	7 (0.8)	6 (0.7)	0.84	11 (1.2)	6 (0.7)	0.22
Aortic-valve reintervention	4 (0.4)	0	0.05	11 (1.2)	4 (0.5)	0.10	13 (1.4)	5 (0.6)	0.09
Coronary obstruction	4 (0.4)	6 (0.6)	0.53	4 (0.4)	6 (0.6)	0.53	4 (0.4)	6 (0.6)	0.53

Tabelle 1.1: Klinische Endpunkte der PARTNER 2 - Studie nach 30 Tagen, 1 Jahr und 2 Jahren (adaptiert aus [14]).

SURTAVI - Studie

Eine weitere Studie, die den genannten Risikobereich der Patientenpopulation auf einen eher intermediären bis niedrigen Anteil senkte, ist die SURTAVI-Studie. Diese schloss im Zeitraum von 2012 bis 2016 1746 Patienten in 87 Zentren in den USA und Kanada ein. Deren 30-Tage-Ergebnisse ergaben eine vergleichbare Mortalität von TAVI und SAVR (2,2% vs. 1,7%), sowie eine niedrigere *Stroke*-Rate in der TAVI-Patientengruppe (3,4% vs. 5,6%) siehe 1.4 [4].

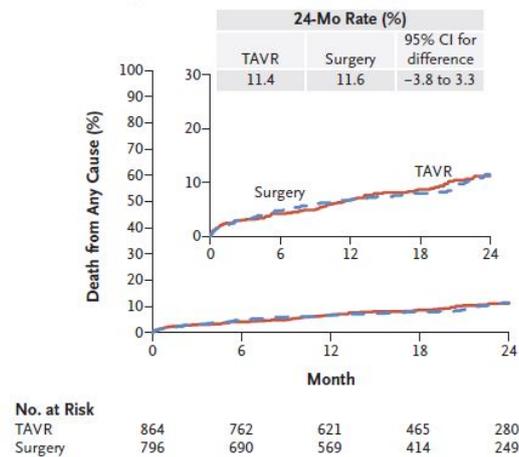


Abbildung 1.4: Gesamtmortalität der SURTAVI - Studie nach 30 Tagen, 1 Jahr und 2 Jahren (adaptiert aus [4]).

PARTNER 3 - Studie

Die PARTNER 3-Studie ist eine randomisierte multizentrische Studie, für die von März 2016 bis Oktober 2017 in 71 Zentren 1000 Patienten rekrutiert wurden, von denen wiederum 503 einer TAVI- und 497 einer chirurgischen Prozedur randomisiert zugeteilt wurden. Die Ergebnisse nach einem Jahr zeigten eine Überlegenheit der TAVI-Prozedur gegenüber dem chirurgischen Eingriff in Bezug auf den primären Endpunkt (Rehospitalisierung und Mortalität; 8,5% vs. 15,1%, $p=0,001$). Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigte sich nach 30 Tagen in der TAVI-Gruppe eine geringere Schlaganfallrate (0,6% vs. 2,4%, $p=0,02$), sowie eine geringere Rate an Rehospitalisierungen (3,4% vs. 6,5% nach 30 Tagen, bzw. 7,3% vs. 11,0% nach einem Jahr [5]), siehe 1.5. Diese Studie wird sich ebenso mit dem Langzeitverlauf der beobachteten Patienten befassen und zielt darauf ab, deren Outcome zehn Jahre lang nach zu verfolgen.

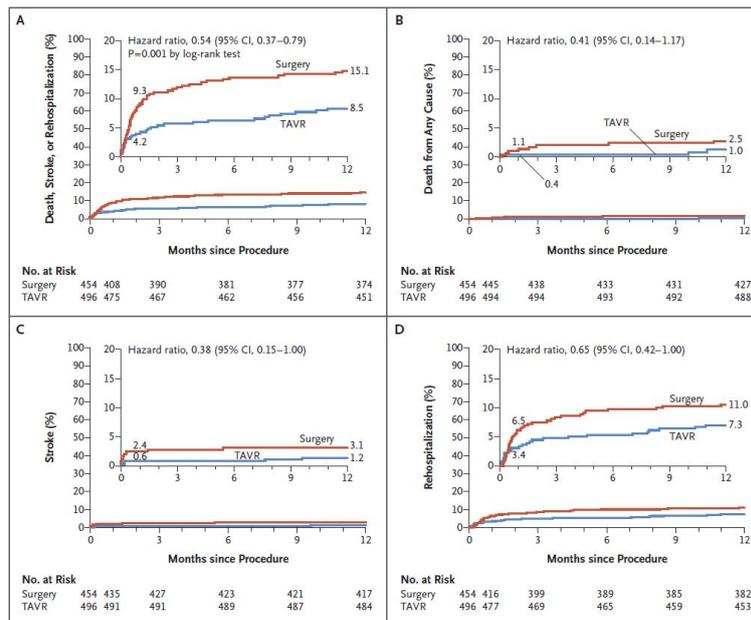


Abbildung 1.5: Kaplan–Meier-Kurven für die primären Endpunkte (A) und individuelle Bestandteile dessen; Gesamtmortalität (B), *Stroke* (C), Rehospitalisation (D) bei Patienten mit TAVI- oder chirurgischer Versorgung (angepasst aus [5]).

DEDICATE - Studie

In der prospektiv, randomisierten und multizentrischen DEDICATE-DZHK6-Studie werden 1600 Patienten mit hochgradiger und symptomatischer AS mit nach dem *STS-Score* als niedrig bis intermediär klassifiziertem OP-Risikoprofil (*STS-Score* 2-6%) rekrutiert. Der Beginn war im Mai 2017 und voraussichtliches Ende der Studie ist Ende 2024. Ziel ist es eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem SAVR - gemessen an der Gesamtmortalität nach einem und fünf Jahren - bei *Low-Risk*- und *Intermediate-Risk*-Patienten zu belegen [43].

Auch an dieser Studie zeigt sich der Paradigmen-Wechsel hin zu immer niedrigeren Risiko-*Score*-Gruppen an Patienten, die mit einem minimalinvasiven Klappenersatz versorgt werden sollen, siehe 1.6.



Abbildung 1.6: Abnahme des Operations-Risikos, ausgedrückt durch den STS-PROM-*Score*, großer randomisierter und aktuell aktiver Studien, die TAVI und SAVR vergleichen (angepasst aus [6]).

1.3.2 Zielgruppe

Im Moment besteht die Empfehlung für eine Transfemoral Aortic Valve Implantation (TAVI) laut den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) bei Patienten mit einer hochgradigen AS und folgenden Eigenschaften [26]:

- $STS\text{-}Score \geq 4\%$ / $EuroSCORE \geq 10\%$ (entsprechend einem intermediären oder hohen Operationsrisiko),
- Alter ≥ 75 Jahre,
- bereits stattgehabte herzchirurgische Operation (mit oder ohne offenen Bypassen),
- bestehende Gebrechlichkeit (*Frailty*),
- Porzellanaorta,
- stattgehabte Thoraxbestrahlung,
- zu erwartendes „*patient-prosthesis mismatch*“ oder
- stark ausgeprägte Thoraxdeformitäten.

Für den eigentlichen Eingriff muss ein Konsensus des Heart-Teams vorliegen, ferner eine transthorakale Echokardiographie, eine Multidetektor-Computertomographie (MDCT), zudem wird teilweise eine Koronarangiographie empfohlen, siehe auch 1.2. Entsprechend der Gefäß-Situation des Patienten wird der Zugangsweg gewählt (siehe 1.3.4).

Eine TAVI wird empfohlen bei Patienten, die nach Einschätzung durch das Herzteam für ein SAVR nicht geeignet sind.	I	B
Bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko (STS oder EuroSCORE II $\geq 4\%$ oder logistischer EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^b oder in diesen Scores nicht enthaltene Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Folgeschäden von Thoraxbestrahlung), sollte die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI vom Herzteam getroffen werden, entsprechend der individuellen Patientencharakteristika (siehe Tabelle 7), wobei TAVI bei älteren Patienten, die für einen transfemorale Zugang geeignet sind, zu bevorzugen ist.	I	B
Eine Ballonvalvuloplastie kann als Überbrückung zu SAVR oder TAVI erwogen werden bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten mit symptomatischer schwerer Aortenstenose, die dringlich einer größeren nicht-kardialen Operation bedürfen.	IIb	C
Eine Ballonvalvuloplastie kann als diagnostische Maßnahme erwogen werden bei Patienten mit schwerer Aortenstenose und anderen möglichen Ursachen der Symptome (z. B. Lungenerkrankung) und bei Patienten mit schwerer myokardialer Dysfunktion, prärenalem Nierenversagen oder anderen Organausfällen, die mit Ballonvalvulotomie umkehrbar sein könnten, sofern in Zentren durchgeführt, die auf eine TAVI eskalieren können.	IIb	C

Tabelle 1.2: Indikationen zur Intervention bei AS und Empfehlungen zur Wahl der Interventionsmodalität (angepasst aus [15]).

1.3.3 Gängige Klappentypen

Grundsätzlich kann man zwischen selbstexpandierbaren und Ballon-expandierbaren Klappenprothesen unterscheiden. Dabei handelt es sich um trikuspidale Prothesen, die aus Schweine- oder Rinderperikard hergestellt werden. Das biologische Material ist an ein Gerüst aus - je nach Hersteller und Generation der Klappe - Chrom und Kobalt, rostfreiem Stahl oder Nitinol befestigt.

Die erste Ballon-expandierbare Klappen (Edwards Sapien XT) wurde 2010 zugelassen. Das Modell Sapien-XT ist für eine ante- wie auch retrograde Implantation (transapikal oder transfemorale) geeignet. Vor Implantation findet eine Ballonvalvuloplastie (BAV) der nativen Herzklappe statt. Ein darauf folgendes so genanntes "*Rapid-Pacing*" gewährt die exakte Positionierung der Prothese. Dabei wird das Herz kurzzeitig kontrolliert überstimuliert. Um eventuelle Korrekturen vorzunehmen, wird der Ballon anfänglich nur halb geöffnet und anschließend unter bildgebender Kontrolle komplett expandiert [44].

Eine weitere gängige Klappenprothese ist die Medtronic CoreValve. Charakteristisch für diese 2007 in Europa zugelassene Prothese ist eine sanduhrförmige Bauform, wobei es sich um ein Gerüst aus Nitinol handelt, das unter der Einwirkung von eisgekühltem Wasser deutlich komprimiert werden kann. Dieses Einfalten der Klappe ("*crimping*") endet nach Einführung über den Katheter im körperwarmen Milieu in der Selbstexpansion des Prothesen-Systems. Die retrograde Implantation erfolgt über einen transfemorale Zugangsweg, wobei eine Fixierung des Unterrandes des Gerüsts nahe an der Anulusebene angestrebt wird, um postinterventionellen Leckagen und Reizleitungsstörungen und einer damit verbundenen eventuellen Schrittmacher-Implantation vorzubeugen. Die Prothesen-Größen erstrecken sich bis hin zu 23mm, wodurch auch kleinere anatomische Gegebenheiten, wie auch „*Valve-in-Valve*“ - Prozeduren vorgenommen werden können [44].



Abbildung 1.7: Edwards Sapien 3 - Klappenprothese (adaptiert aus [7]).



Abbildung 1.8: Medtronic CoreValve Evolut R (adaptiert aus [7]).

1.3.4 Ablauf der Prozedur

Der eigentliche Eingriff beginnt mit der Einführung eines Drahtes über ein arterielles Gefäß (beim transfemoralem Zugang) oder direkt über die Herzspitze. Dieser wird dann über die betroffene native Herzklappe in den linken Ventrikel gelegt. Als nächster Schritt erfolgt die Sprengung der erkrankten Klappe mit einem so genannten Ballonkatheter. Durch diesen Vorgang erreicht man eine Verdrängung von Anteilen der nativen Klappe an den Rand der Aorta, wodurch die Klappenprothese positioniert werden kann. Darauf folgt das Verschieben der Prothese an die gewünschte Implantationsregion. Die dortige Entfaltung der neuen Herzklappe erfolgt dann durch einen weiteren Ballon bzw. Selbstexpansion (je nach Klappentyp).

Im Allgemeinen wird der transfemorale Zugangsweg gewählt, da er den am wenigsten invasiven darstellt - weitere Möglichkeiten ergeben sich durch den an-

tograden oder trans- apikalen, transaortalen, transsubclavialen, transcarotidalen und transjugulären Weg.

Das Grundprinzip des Eingriffs stellt eine möglichst gering-invasive Methode des Zugangs für den Patienten dar. Im Sinne der so genannten "*transfemoral-first-Strategie*" wird zunächst diese Möglichkeit des Zugangsweges geprüft. Ist dies zum Beispiel aufgrund eines Innendurchmessers von unter 7 mm nicht möglich, wird als nächste Option der transapikale Zugangsweg gewählt.

Als weiterer Teil der Implantation der Klappenprothese wird ein perkutanes Gefäßverschlussystem angebracht, worauf ein Draht in die Aorta descendens eingeführt wird. Nach einer erfolgreichen Expandierung des Klappenersatzes erfolgt die Entfernung der Schleuse und je nach Hämostase-Situation des Patienten eine Versorgung der Punktionsstelle mittels Verschlussystem und Druckverband. Peri-prozedural verwendet man unfraktioniertes Heparin in einer Dosierung von 50 – 70 IE/kg KG bzw. Bivalirudin zur Antikoagulation.

Zu den Vorteilen des transfemorale Eingriffs gehört eine geringe Invasivität, welche gerade bei den meist älteren und multimorbiden Patienten wünschenswert ist. Zudem ist eine geringe Analgosedierung und kleine Operationswunde ausreichend, so dass die Belastung des Herz-Kreislauf-Systems, sowie das Infektionsrisiko niedrig gehalten werden können.

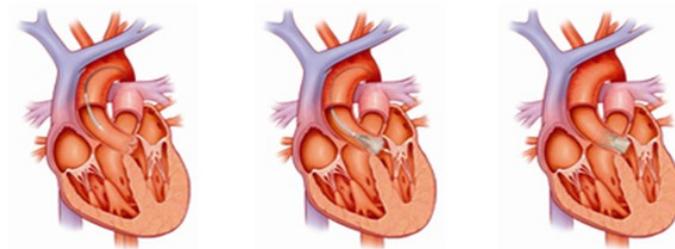


Abbildung 1.9: Ablauf der transfemorale TAVI. Hier wird das Vorschieben des Katheters, die Aufdehnung der nativen Klappe und die Positionierung des Aortenklappenersatzes gezeigt (adaptiert von: <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/herz-und-gef%C3%A4%C3%9Fchirurgie/behandlungsangebot/index.html>)

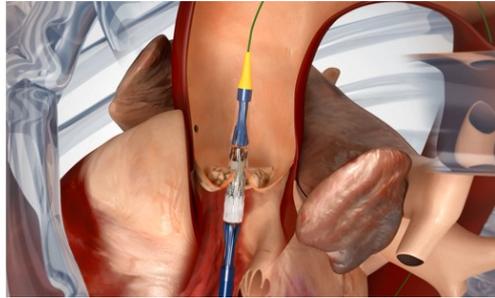


Abbildung 1.10: Modelldarstellung der Edwards Sapien-Prothese (adaptiert von: <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/herz-und-gef%C3%A4%C3%9Fchirurgie/behandlungsangebot/index.html>)

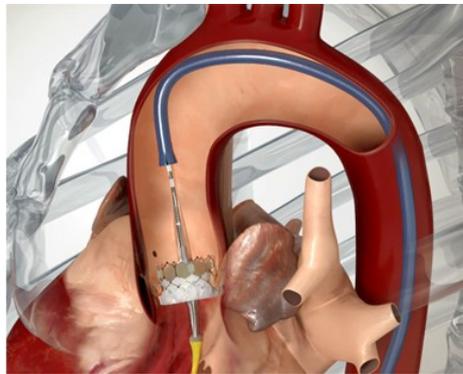


Abbildung 1.11: Expandierte Edwards Sapien-Prothese (adaptiert von: <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/herz-und-gef%C3%A4%C3%9Fchirurgie/behandlungsangebot/index.html>)

1.4 Vorhofflimmern

1.4.1 Epidemiologie

Man geht davon aus, dass innerhalb der Europäischen Union mit einer Anzahl von 120000-215000 neu diagnostizierten Vorhofflimmern gerechnet werden muss, wobei bis 2030 mit einer Gesamtzahl von 14-17 Millionen VHF-Patienten gerechnet werden kann [45], [46], [47]. Insgesamt zeigt sich eine stärkere Ausbreitung des VHF in höher entwickelten Ländern, mit einer geschätzten Anzahl an Betroffenen von 20,9 und 12,6 Millionen Männern und Frauen weltweit (Stand 2010) [48], [45]. 1.3 zeigt eine Übersicht der mit VHF verbundenen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Ereignis	Verbindung mit Vorhofflimmern
Tod	Erhöhte Mortalität, insbesondere kardiovaskuläre Mortalität durch plötzlichen Tod, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall.
Schlaganfall	20–30% aller Schlaganfälle sind durch AF bedingt. Bei einer wachsenden Zahl von Patienten mit Schlaganfall wird ein 'stilles', paroxysmales Vorhofflimmern diagnostiziert.
Krankenhausaufenthalte	Jährlich werden 10–40% der AF-Patienten ins Krankenhaus aufgenommen.
Lebensqualität	Die Lebensqualität von AF-Patienten ist unabhängig vom Vorliegen anderer Herz-Kreislaufkrankungen beeinträchtigt
Linksventrikuläre Dysfunktion und Herzinsuffizienz	Bei 20–30% der AF-Patienten wird eine linksventrikuläre Dysfunktion beobachtet. Bei vielen AF-Patienten verursacht oder verschlimmert AF eine LV-Dysfunktion, während andere trotz langjähriger AF eine vollständig erhaltene LV-Funktion haben.
Kognitive Defizite und vaskuläre Demenz	Kognitive Defizite und vaskuläre Demenz können sich auch bei antikoagulierten AF-Patienten entwickeln. Läsionen der weißen Substanz kommen bei AF-Patienten häufiger vor als bei Patienten ohne AF.

Tabelle 1.3: Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (angepasst aus [16]).

1.4.2 Ätiologie

Der Entstehung des VHF liegen wie man annimmt mehrere Mechanismen zu Grunde. Neben fraglichen hereditären Anteilen [49], [50], findet zum einen eine mechanische, multifaktoriell begünstigte Umstrukturierung im Sinne eines Remodellings des Herzmuskelgewebes statt.

Durch diese Prozesse kommt es unter anderem zu einer Einschränkung des Blutflusses - insbesondere im linken Vorhofohr (Left Atrial Appendage (LAA)) und damit zu einem pro-thrombotischen Setting. Ferner werden Blutplättchen und Entzündungszellen aktiviert, wodurch es zu einem generalisierten pro-thrombotischen Zustand kommt [51], [52].

1.4.3 Einteilung und Patientenpopulation

Ein Großteil der Patienten ist durch ein Fortschreiten der VHF-Episoden von kurzen, anfallsartigen, bis hin zu andauernden, immer längeren Episoden gekennzeichnet. So ergeben sich die in 1.4 gezeigten Muster des VHF.

AF-Typ	Definition
Erstmals diagnostiziertes AF	AF, das bisher noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer der Rhythmusstörung oder von Vorliegen und Schwere mit AF verbundener Symptome.
Paroxysmales AF	Endet von allein, meist binnen 48 Stunden. AF-Episoden, die binnen 7 Tagen zum Sinusrhythmus zurückkehren oder in diesem Zeitraum kardiovertiert werden, sollten als paroxysmal bezeichnet werden.
Persistierendes AF	AF, das länger als 7 Tage anhält, einschließlich von Episoden, die frühestens nach 7 Tagen durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet werden.
Lang anhaltend persistierendes AF	Ununterbrochenes AF, das mindestens 1 Jahr angehalten hat, bevor die Entscheidung zu einer Rhythmus-erhaltenden Behandlung getroffen wird.
Permanentes AF	AF, dessen Vorliegen vom Patienten (und Arzt) akzeptiert wird. Definitionsgemäß werden Rhythmus-erhaltende Maßnahmen bei Patienten mit permanentem AF nicht durchgeführt. Sollte eine Rhythmus-erhaltende Maßnahme erfolgen, würde die Rhythmusstörung neu als lang anhaltend persistierendes AF bezeichnet.

Tabelle 1.4: Typen des Vorhofflimmerns aus [16])

Patienten mit VHF leiden teilweise unter einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, unter anderem begleitet von Symptomen wie Palpitationen, Engegefühl in der Brust oder Dyspnoe. Zur Erfassung dieser Beschwerden und Schaffung einer einheitlichen Einteilung einigte sich die European Heart Rhythm Association (EHRA) auf eine entsprechende symptomorientierte Klassifikation (1.5)

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	AF verursacht keinerlei Beschwerden
IIa	leicht	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome ^a nicht beeinträchtigt
IIb	mittelschwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patienten sind durch die Symptome ^a beunruhigt
III	schwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch AF-bezogene Symptome beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich

Tabelle 1.5: EHRA-Klassifikation aus [16])

Hervorzuheben ist, dass Vorhofflimmern auch mit steigendem Alter eine zunehmende Inzidenz aufweist. So beläuft sich die Prävalenz von VHF auf 2,3% bei Menschen über 40 Jahren, 5,9% bei über 65-Jährigen und 10% bei über 80-Jährigen [53].

Ein weiterer, zunächst unterschätzter Faktor beim VHF ist das neue Auftreten nach operativem Herzklappenersatz wie SAVR oder TAVI. Unter anderem zeigt sich in einer zwischen 2010 und 2012 durchgeführten Studie in den USA ein deutlicher Zusammenhang zwischen Prozedur und VHF. So zeigt 1.12 ein *New Onset of Atrial Fibrillation* NOAF bei insgesamt 42% der Patienten, wobei 60% der Patienten einen chirurgischen Klappenersatz erhielten. Beim Prothesen-gestützten Eingriff stellte das transapikale Vorgehen mit 53% (der interventionellen Patienten) den größten Anteil dar [8].

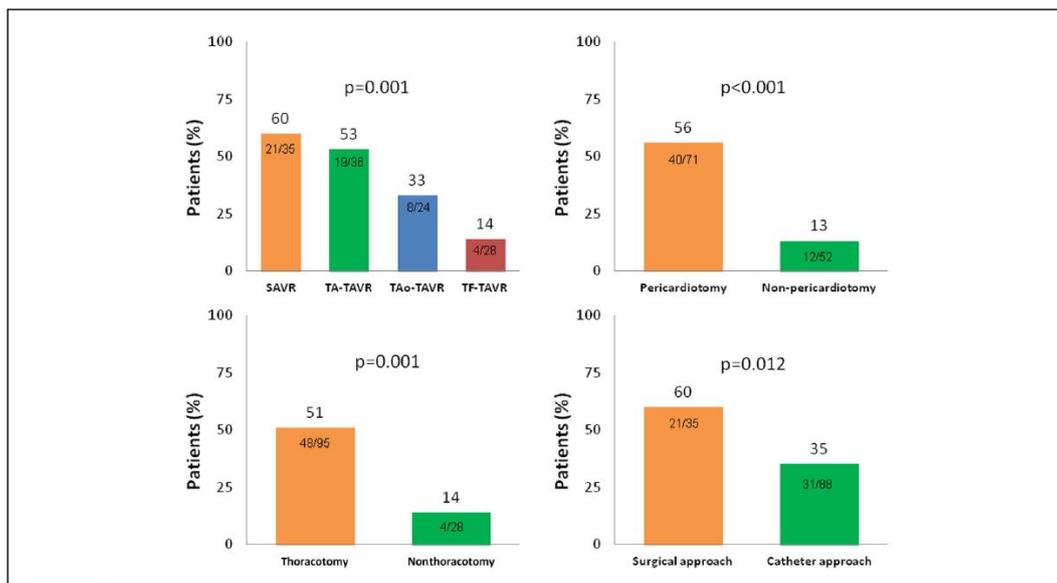


Abbildung 1.12: Inzidenz von NOAF bei Aortenklappenersatz (angepasst aus [8])

1.4.4 OAK, VHF und TAVI

Die AS und VHF zeigen beide ein erhöhtes Aufkommen gleicher Risikofaktoren wie Alter und arterielle Hypertonie. Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der eigentlichen Prozedur Zusammenhänge zum teilweise neu auftretendem VHF (siehe 1.13). Die Prävalenz von vorbestehendem VHF bei TAVI-Patienten reicht laut verschiedener Studien zwischen 16 und 51,1% [54] - verglichen mit SAVR ein deutlich höherer Prozentsatz, zum Großteil resultierend aus dem schlechteren Ausgangs-Risikoprofil der TAVI-Patientenpopulation. Meta-Analysen (beispielsweise Mortalitätsraten - 1.14 zeigt eine Übersicht von Studien, die sich mit den Auswirkungen von VHF nach TAVI auf Tod, Schlaganfall und Blutungskomplikationen befassen) lassen insgesamt eine starke Assoziation mit Mortalität, sowie ischämischen und Blutungsereignissen erahnen.

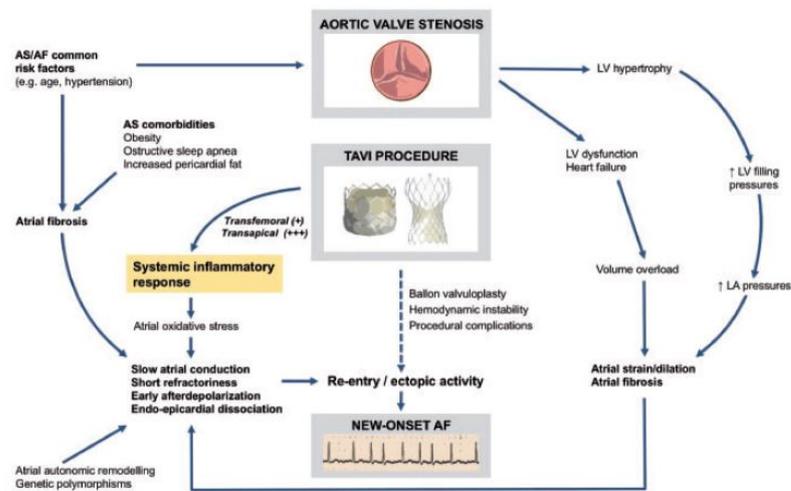


Abbildung 1.13: Mögliche Entwicklungen und deren Mechanismen von VHF nach TAVI bei Patienten mit hochgradiger AS (angepasst aus [9])

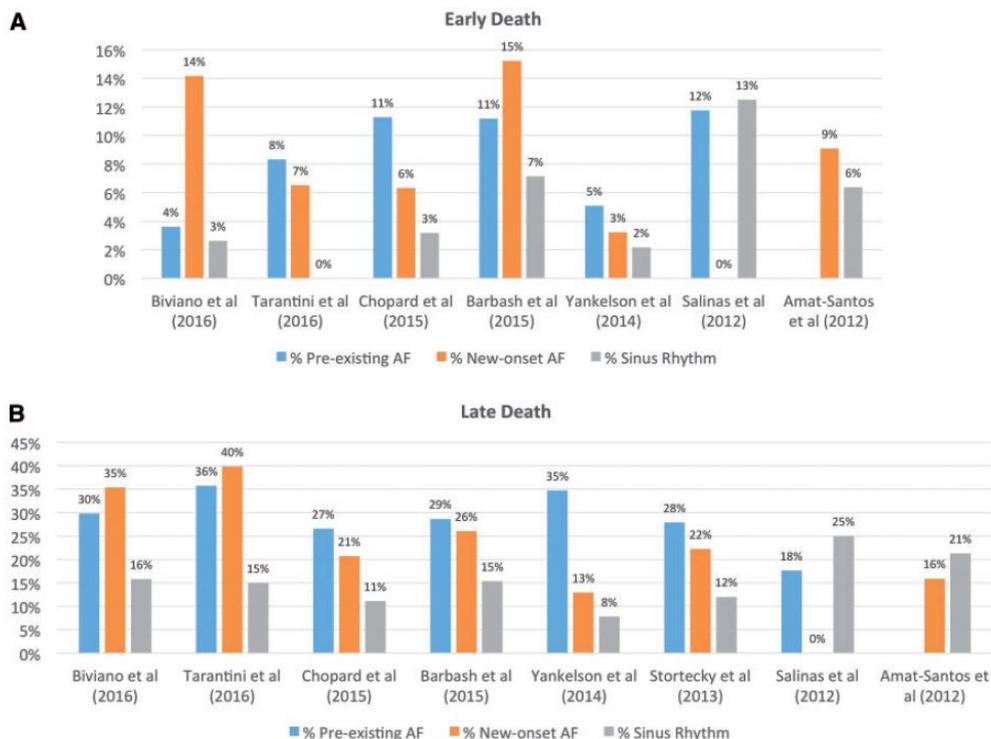
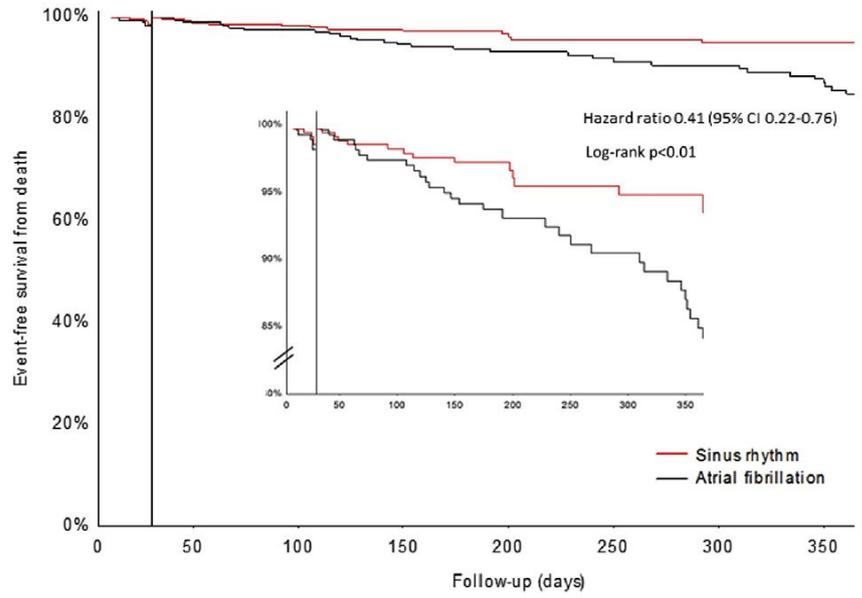


Abbildung 1.14: Mortalitätsraten in Bezug auf vorbestehendes VHF, NOAF und Sinusrhythmus bei TAVI-Patienten nach 30 Tagen und einem Jahr (angepasst aus [9])

Um dieser Problematik näher zu kommen, wurden bereits einige Ansätze für eine sinnvolle OAK nach der Intervention bei VHF betrachtet. So zum Beispiel in einer 2016 veröffentlichten Studie, die bei 621 Patienten mit Indikation zur OAK die alleinige VKA-Therapie (mit Warfarin) mit einer Gruppe verglich, die sowohl VKA als auch eine Thrombozytenaggregationshemmung (mit Aspirin, Clopidogrel oder beiden) erhielt. Zusammenfassend zeigte sich, dass die Ergänzung einer APT jeglicher Form die Rate an ischämischen Ereignissen nicht senkt, jedoch das Risiko für eine Blutung deutlich steigert [55].

Eine Studie aus dem Jahr 2017 konnte bei 617 Patienten zum einen erneut einen signifikant negativen Einfluss von VHF auf das *Outcome* nach TAVI nach 30 Tagen und 12 Monaten zeigen (siehe 1.15).

In dieser Patientenpopulation wiederum wurden 272 Patienten mit VHF in eine Gruppe mit VKA (48,2%) und eine Gruppe mit Apixaban (51,8%) -Therapie eingeteilt. Hier zeigte sich ein signifikant selteneres Auftreten von lebensbedrohlichen Blutungen und akutem Nierenversagen nach 30 Tagen, sowie eine Tendenz zu einer geringeren Rate an *Stroke* und Mortalität (siehe 1.16) [10].



No. at risk			
Sinus rhythm	345	340	154
Atrial fibrillation	272	267	131

Abbildung 1.15: Mortalitätsraten von Patienten mit Sinusrhythmus verglichen mit VHF post TAVI (angepasst aus [10])

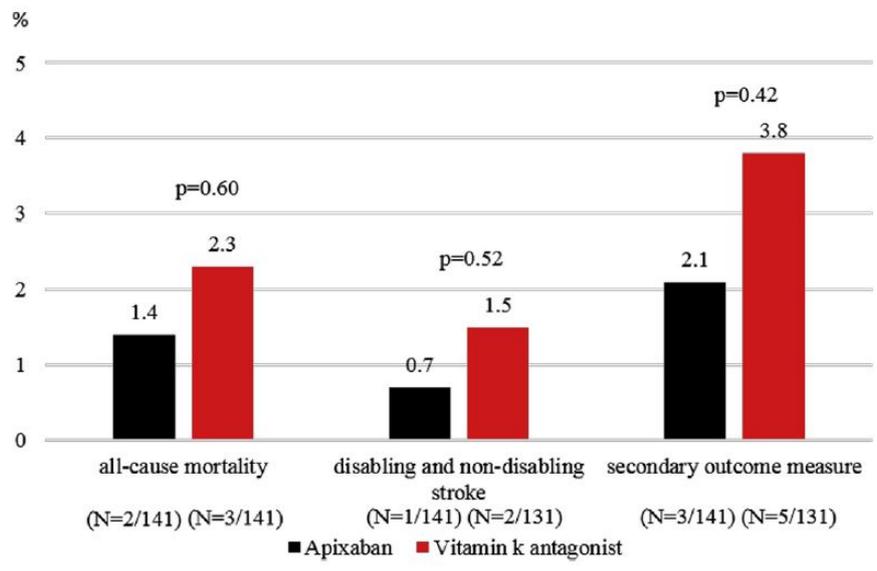


Abbildung 1.16: Vergleich von Apixaban- und VKA-Therapie nach TAVI bei Patienten mit VHF 30 Tage nach Eingriff (angepasst aus [10])

1.5 Orale Antikoagulation

1.5.1 Neue orale Antikoagulantien

Zu den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) zählen die Wirkstoffe Dabigatran (Wirkung: direkter Thrombin-Inhibitor), Rivaroxaban (Wirkung: direkter Faktor-Xa-Inhibitor), Apixaban (Wirkung: direkter Faktor-Xa-Inhibitor) und Edoxaban (Wirkung: direkter Faktor-Xa-Inhibitor). Vorteile der NOAK sind der vorhersehbare Eintritt der Wirkung, sowie auch das Aussetzen der Gerinnungshemmung. Ferner ist das Monitoring und damit auch die Handhabung für den Patienten, wie auch den behandelten Arzt deutlich erleichtert. So kommt es, dass der Einsatz dieser Medikamente im Verlauf der letzten Jahre deutlich zugenommen hat [56]. Eine Übersicht der NOAK mit einer Übersicht der entsprechenden Phase III-Studien zeigt 1.6.

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)
Mechanism	Oral direct thrombin inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor
Bioavailability, %	6	66 fasting, 80–100 with food	50	62
Time to peak levels, hours	3	2–4	3	1–2
Half-life, hours	12–17	5–13	9–14	10–14
Excretion	80% renal	66% liver; 33% renal	27% renal	50% renal
Dose	150 mg twice daily or 110 mg twice daily	20 mg once daily	5 mg twice daily	60 mg once daily or 30 mg once daily
Dose reduction in selected patients		Rivaroxaban 15 mg once daily if CrCl 30–49 mL/min	Apixaban 2.5 mg twice daily if at least 2 of age ≥80 years, body weight ≤60 kg or serum creatinine level ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L)	Edoxaban 60 mg reduced to 30 mg once daily, and edoxaban 30 mg reduced to 15 mg once daily, if any of the following: creatinine clearance of 30–50 mL/min, body weight ≤60 kg, concomitant use of verapamil or quinidine or dronedarone
Study design	Randomized, open-label	Randomized, double-blind	Randomized, double-blind	Randomized, double-blind
Number of patients	18 113	14 264	18 201	21 105
Follow-up period, years	2	1.9	1.8	2.8
Randomized groups	Dose-adjusted warfarin vs. blinded doses of dabigatran (150 mg twice daily, 110 mg twice daily)	Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban 20 mg once daily	Dose-adjusted warfarin vs. apixaban 5 mg twice daily	Dose-adjusted warfarin vs. edoxaban (60 mg once daily; 30 mg once daily)
Age, years	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)	73 (65–78) [median (interquartile range)]	70 (63–76) [median (interquartile range)]	72 (64–78) [median (interquartile range)]
Male sex, %	63.6	60.3	64.5	61.9
CHADS ₂ score (mean)	2.1	3.5	2.1	2.8

Tabelle 1.6: Vergleich der Charakteristika anerkannter NOAKs (angepasst aus [17])

1.5.2 Vitamin K-Antagonisten

Die Nutzung von Vitamin K-Antagonisten (VKA) hat sich weltweit bei einer Vielzahl von Patienten etabliert. Wirkstoffe wie Phenprocoumon oder Warfarin zählen zu den ersten Antikoagulantien, die bei Patienten mit Vorhofflimmern angewandt wurden. Hierbei zeigte sich eine Reduktion des Risikos für einen *Stroke* um zwei Drittel und der Mortalität um ein Viertel verglichen mit der Kontroll-Gruppe Aspirin- bzw. keine Therapie [57]. Einschränkungen der Vitamin K-Antagonisten zeigen sich vor allem durch eine schmale therapeutische Breite, sowie die häufig nötige Kontrolle der Gerinnungswerte mit entsprechender Dosis-Anpassung.

1.5.3 NOAK vs. VKA (Studienlage)

RE-LY-Studie

In der 2009 veröffentlichten RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) – Studie wurde bereits der direkte Thrombin-Hemmer Dabigatran als ein Vertreter der NOAK mit dem VKA Warfarin bei Patienten mit VHF verglichen. In dieser randomisierten, multizentrischen Studie wurden 18113 Patienten aus 44 Ländern über einen Zeitraum von 2 Jahren in drei Studiengruppen eingeteilt – Dabigatran in einer Dosierung von 110 oder 150 Milligramm oder Warfarin, mit einem Ziel INR von 2.0-3.0. Primärer Endpunkt waren *Stroke* oder eine systemische Embolisation. Pro Jahr ergab sich als Ergebnis eine Rate von 1,69% in der VKA-Gruppe, verglichen mit 1,53% (110 mg Dabigatran) und 1,11% (150 mg Dabigatran). So zeigte sich eine ähnliche Rate an Stroke und Embolien beim Vergleich von Warfarin und 110 mg Dabigatran, wobei niedrigere Raten an größeren Blutungen auftraten. Die 150 mg-Dosierung jedoch war – im Vergleich mit dem VKA – mit geringeren Raten von Schlaganfällen und systemischen Embolien, aber gleichem Auftreten von größeren Blutungen verbunden [11], siehe 1.17

RE-ALIGN-Studie

Die RE-ALIGN (Randomised, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran in Patients after Heart Valve Replacement) betrachtete den Nutzen der neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Herzklappenersatz der Aorten- oder Mitralklappe. Dabei wurden insgesamt 252 Patienten registriert, die entweder – abhängig von ihrer Nierenfunktion – mit 150, 220 oder 300 mg Dabigatran oder nach einem INR-Ziel (2,0-3,0 bzw. 2,5-3,0) mit Warfarin therapiert wurden. Primärer Endpunkt war die Überprüfung eines neuen Therapieregimes für Dabigatran, um thromboembolischen Komplikationen bei Patienten mit mechanischen Herzklappen-Prothesen vorzubeugen. Jedoch kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie, da es zu einem unerwartet hohen Auftreten von thromboembolischen und Blutungsereignissen in den Dabigatran-Gruppen kam. So erlitten 5% (n=9) der Patienten in der NOAK-Studienpopulation einen Schlaganfall und 4% (n=7) ein schwerwiegendes Blutungsereignis (nach den Definitionen des VARC-Consortiums) [58].

ROCKET AF-Studie

In dieser Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation - ROCKET AF) mit 14264 Patienten wurde die Einwirkung von Rivaroxaban vs. Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF untersucht, die ein moderates bis hohes Risiko für einen Schlaganfall aufwiesen. So zeigte sich, das

Rivaroxaban Warfarin nicht bei der Verhinderung von *Stroke* oder systemischer Embolie unterlegen ist (1,7% vs. 2.2% innerhalb eines Jahres)[59].

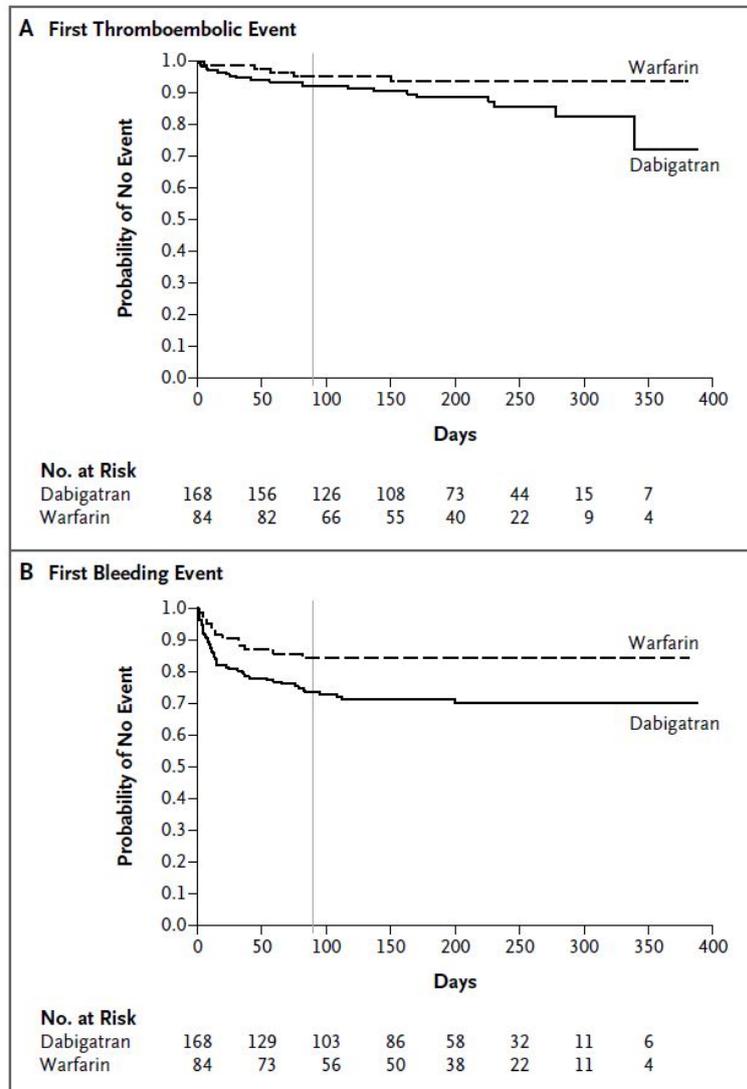


Abbildung 1.17: Die kumulativen *Hazard Ratios* für den primären Endpunkt (*Stroke* oder systemische Embolisation (angepasst aus [11])

ARISTOTLE-Studie

Die ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation)-Studie verglich das NOAK Apixaban mit Warfarin bei insgesamt 18201 Patienten mit VHF und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor für Stroke. Dabei handelte es sich um eine doppelblinde randomisierte Studie, deren primäres *Outcome* ischämischer oder hämorrhagischer Stroke oder eine systemische Embolie war. Nach einem Jahr trat das primäre *Outcome* bei 1,27% Patienten der Apixaban-Gruppe im Vergleich zu 1,60% in der Warfarin-Gruppe auf.

Somit konnte die Überlegenheit von Apixaban vs. Warfarin bei der Prävention von Stroke oder systemischer Embolie gezeigt werden. Ferner kam es zu weniger Blutungen und einer geringeren Mortalität [60].

ENGAGE AF-TIMI 48-Studie

Im Zeitraum von 2008-2010 wurde in der ENGAGE AF-TIMI (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)- Studie die Wirkung von Edoxaban (in zwei verschiedenen Dosierung) mit Warfarin verglichen. Bei insgesamt 21105 Patienten mit VHF konnte in Bezug auf den primären Endpunkt *Stroke* oder systemische Embolie eine nicht Unterlegenheit beider Edoxaban-Dosierungen verglichen mit Warfarin bestätigt werden [61].

2 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser multizentrischen Register- Studie ist es den Einfluss der unterschiedlichen Typen der oralen Antikoagulanzen (NOAKs vs. VKA) nach erfolgreicher TAVI auf das 30 Tages und 1-Jahres *Outcome* zu untersuchen. Hierzu sollten 962 TAVI- Patienten mit Indikation für eine OAK zum Zeitpunkt der Entlassung untersucht werden. Neben der Inzidenz ischämischer und Blutungs-Ereignisse standen auch die Gesamtmortalität im Fokus der Studie. Durch Anwendung von *Propensity Scores* und der *Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)* Methode wurde für potenzielle *Confounder* adjustiert.

3 Methodik

3.1 Patientenpopulation

Es handelt sich um eine Beobachtungs-Registerstudie, die in vier europäischen Zentren durchgeführt wurde. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von Juni 2007 bis Februar 2017, eingeschlossen wurden TAVI - Patienten, die bereits initial eine OAK benötigen und die Prozedur überlebt haben. Klinische, demografische und prozedurale Daten, sowie 1-Jahres *Follow Up*-Daten wurden prospektiv gesammelt und in den jeweiligen Instituts-eigenen Datenbanken zusammengetragen, um die Datensätze anschließend zusammenzuführen.

Insgesamt ergab sich eine Patientenzahl von 962, von welchen 326 (33,9%) bei Krankenhausentlassung mit einem NOAK, 636 (66,1%) mit einem VKA therapiert wurden.

3.2 Prä- und peri-interventionelle anti-thrombotische Therapie

Für Patienten, die mit einem VKA behandelt wurden, galt es einen International Normalized Ratio (INR) von ≤ 2 anzustreben. Bei Patienten, die mit NOAKs behandelt wurden, wurde die medikamentöse Behandlung 24 Stunden vor dem TAVI-Eingriff pausiert. Während des Eingriffs wurde auf eine Gabe von unfraktioniertem Heparin (als Bolus von 50-70 International Unit (IU)/kg Körpergewicht) oder Bivalirudin umgestellt. Nach erfolgtem Eingriff wurde - nach Sicherstellung einer klinisch stabilen Situation des Patienten und ohne Notwendigkeit weiterer invasiver Maßnahmen - die Gabe entweder des NOAKs oder VKA weitergeführt, eine Überbrückung mit Heparin wurde nicht angestrebt. Für den Fall vorangegangener oder bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK) wurde eine entsprechende Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt.

3.3 Patientennachsorge

Im Allgemeinen wurden die Patienten oder in Ausnahmefällen deren Angehörige oder der behandelnde Hausarzt telefonisch kontaktiert, seltener per Brief. Von Interesse waren das allgemeine Befinden bzw. die subjektive Lebensqualität des Patienten, eventuelle Beschwerden, die Belastbarkeit, klassifiziert anhand des New York Heart Association (NYHA)-Schemas und kardiologisch relevante Symptome wie Dyspnoe, Angina Pectoris, Schwindel oder Synkopen. Neben möglicher Umstellungen des Medikationsplans des Patienten wurden insbesondere ungeplante neuerliche Krankenhausaufenthalte, die in einem Zusammenhang mit Komplikationen kardiologischer Ursache bzw. in Verbindung mit der Medikation standen, erfragt. In diesem Fall wurden - auch im Todesfall - sämtliche Befunde und Arztbriefe von der behandelten Klinik angefordert und in entsprechender Datenbank festgehalten und bewertet.

3.4 Endpunkte

Gemeinsames primäres *Outcome* war das kumulative Auftreten von ischämischen Ereignissen. Diese setzen sich in gleicher Gewichtung als Endpunkt der Gesamtmortalität, Myokardinfarkt (MI) und jeglichem Cerebrovascular Event (CVE) bei 1-Jahres-Follow Up zusammen.

3.5 Definitionen

3.5.1 NACE

Als so genannte NACE (Net adverse clinical events) wurden das kombinierte Auftreten von Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, zerebrovaskulärem Ereignis oder lebensbedrohlicher Blutungskomplikation definiert.

3.5.2 MACCE

Major adverse cardio-cerebrovascular events (MACCE) wurden als kombiniertes Auftreten von kardiovaskulärem oder zerebrovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall definiert.

3.5.3 BARC

Zur Standardisierung von Blutungsdefinitionen wurden die Empfehlungen des Bleeding Academic Research Consortium genutzt.

Innerhalb der BARC-Klassifikation lassen sich folgende Typen differenzieren [62]:

- Typ 0:
 - Keine Blutung.
- Typ 1:
 - Nichtbehandlungsbedürftige Blutung, die keine zusätzlichen Untersuchungen, Hospitalisierung oder medizinische Behandlung benötigt - kann möglicherweise dazu führen, dass der Patient seine Medikamente absetzt, ohne medizinischen Rat aufzusuchen.
- Typ 2:
 - Jedes Zeichen einer klinisch manifesten, behandlungsbedürftigen Blutung (z.B. größere als für die klinische Situation zu erwartende Blutung - auch Blutung, die nur mittels Bildgebung identifiziert wurde), die nicht zu den Typen 3, 4 oder 5 zu zählen ist, aber mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:
 - * (1) benötigt eine nicht-chirurgische medizinische Intervention,
 - (2) führt zu Hospitalisierung oder einer intensiveren Behandlung oder
 - (3) braucht dringende Abklärung.
- Typ 3:
 - Typ 3a:
 - * Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobin (Hb)-Abfall von 3 bis < 5 g/dL (wenn der Hb-Abfall mit der Blutung zusammenhängt).
Bluttransfusion bei klinisch manifester Blutung.
 - Typ 3b:
 - * Klinisch manifeste Blutung mit einem Hb-Abfall von ≥ 5 g/dL, (wenn der Hb-Abfall mit der Blutung zusammenhängt).
Herzbeuteltamponade. Blutung, die eine chirurgische Intervention nötig macht (ausgenommen dental/nasal/dermal/hämorrhoidal).
Blutung, die intravenöse vasoaktive Substanzen benötigt.
 - Typ 3c:

- * Intrakranielle Blutung (ausgenommen von Mikroblutungen und hämorrhagischer Infarzierung - einschließlich intraspinaler Blutungen). Subkategorien, die durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion bestätigt worden sind.
Intraokulare Blutung, die das Sehen beeinträchtigt.
- Typ 4:
 - Blutung nach einer koronaren Bypass-Operation. Peri-operative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden. Re-Operation nach Sternotomie-Verschluss zum Zwecke einer Blutungskontrolle. Transfusion von ≥ 5 Einheiten Vollblut oder Erythrozyten-Konzentraten innerhalb von 48 Stunden. Fördermenge der Thoraxdrainage von ≥ 2 L innerhalb von 24 Stunden;
- Typ 5: Fatale Blutung:
 - Typ 5a:
 - * Wahrscheinliche fatale Blutung - keine Autopsie oder Bestätigung mittels Bildgebung, aber Kausalität anzunehmen.
 - Typ 5b:
 - * Gesicherte fatale Blutung - klinisch manifeste Blutung, Autopsie oder Bestätigung mittels Bildgebung.

3.5.4 VARC-2

Das Valve Academic Research Consortium (VARC) stellt eine Studien-Gruppe dar, die sich 2009 als interdisziplinäres Zusammenkommen von Kardiologie und Herzchirurgie in den USA und Europa formierte. In gemeinsamen Treffen mit Vertretern weiterer Fachgebiete wie Radiologie, Geriatrie, Neurologie, sowie Repräsentanten der Klappenprothesen-hersteller setzte man es sich zum Ziel, entsprechende TAVI-assoziierte klinische Endpunkte auszuwählen und zu definieren, um den schnell wachsenden Einsatz der TAVI-Interventionen mit entsprechendem Konsensus greifbarer für zukünftige klinische Studien zu machen. Von Bedeutung war hierbei vor allem die Auswahl von passenden klinischen Endpunkten, die sowohl Prothesen-Modell, das Prozedere, als auch die Patienten-orientierte Effektivität und Sicherheit reflektieren. Ferner galt es, Definitionen für Einzel- und zusammengesetzte klinische Endpunkte für klinische TAVI-Studien zu bestimmen. Im Jahr 2011 und 2012 fanden weitere Treffen in Europa statt, um die weiter gereifte und erweiterte Technologie zu re-evaluieren, da Definitionen teilweise ungeeignet oder mehrdeutig geworden waren. Das Ziel des aktuellen VARC-2 war es daher, die Auswahl und Definitionen von TAVI-bezogenen klinischen Endpunkten zu überarbeiten und entsprechend anzupassen [63].

Mortalität

Entsprechend den überarbeiteten VARC-2 – Kriterien empfiehlt die Kommission das Zusammentragen von Informationen über die unmittelbare prozedurale Mortalität, um auch peri-prozedurale Ereignisse zu erfassen, die im direkt oder innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem Eingriff eintretenden Tod resultieren. Zur Prozedur-bedingten Mortalität zählt die Mortalität aus jeglichem Grund innerhalb von 30 Tagen oder während eines initialen Krankenhausaufenthalts, wenn die postoperative Aufenthaltsdauer länger als 30 Tage beträgt. Die Todesursache sollte festgehalten werden, wobei unter Betrachtung der entsprechenden Quellenmaterialien die Einteilung in kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ursachen erfolgen sollte.

- kardiovaskuläre Todesursachen
(eines der folgenden Kriterien):
 - Tod als Folge einer unmittelbaren kardialen Ursache (z.B. Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz)
 - Tod in Folge von nicht – koronaren vaskulären Umständen, wie neurologischen Ereignissen, Lungenembolie, Ruptur eines Aortenaneurysmas, Aneurysma-Dissektion oder anderen Gefäßerkrankungen
 - Alle Prozedur – bedingten Todesursachen, inklusive mit dem Eingriff in Verbindung stehende Komplikationen oder solche, die sich durch Behandlung einer Komplikation der Prozedur ergeben haben
 - Alle Todesursachen, die sich auf einen Klappenfehler zurückführen lassen, inklusive strukturelle und nicht – strukturelle Klappen-Dysfunktionen oder andere Klappen-bezogene unerwünschte Ereignisse
 - Plötzlicher oder unbeobachteter Tod
 - Ungeklärte Todesursachen
- nicht – kardiovaskuläre Todesursachen:
 - Jeder Todesfall, bei welchem die primäre Todesursache eindeutig auf eine andere Ursache zurückzuführen ist (z.B. Trauma, Krebserkrankung, Suizid)

Myokardinfarkt

Eine Myokard-Läsion im Sinne eines Anstiegs der kardialen Biomarker tritt häufig in Zusammenhang mit einer TAVI-Prozedur auf, wobei eine solche Läsion oft mit schlechteren Ergebnissen einhergeht [64]. In Folge dessen wird empfohlen, die entsprechenden Biomarker vor, innerhalb 12-24 Stunden, nach 24 und 72 Stunden nach dem Eingriff bzw. zum Zeitpunkt der Entlassung zu erheben. Eine Unterscheidung zwischen peri-prozeduralen und spontanen Herzinfarkten richtet sich nach einer Grenze von 72 Stunden. Im Folgenden eine Übersicht:

- peri – prozeduraler Myokardinfarkt (\leq 72 Stunden nach Eingriff):
 - Neue Ischämie-Symptome (wie Brustschmerz oder Dyspnoe) oder neue Ischämie-Zeichen (wie ventrikuläre Arrhythmien, eine neue oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz, neue ST-Strecken-Veränderungen, hämodynamische Instabilität, neue pathologische Q-Zacke in mindestens zwei angrenzenden Ableitungen, Nachweis von Verlust vitalen Myokardgewebes in entsprechender Bildgebung oder neue Wandbewegungsstörungen) UND
 - erhöhte kardiale Biomarker (vorzugsweise CK-MB) innerhalb von 72 Stunden nach initialem Eingriff, bestehend aus mindestens einer Probe nach dem Eingriff mit einem Spitzenwert, der den oberen Referenzwert von Troponin um das 15-fache oder den von CK-MB um das fünffache überschreitet.
Falls die Biomarker bereits vorbestehend jenseits der 99%-Perzentile erhöht waren, ist ein weiterer Anstieg um mindestens 50% von Nöten
UND
der Spitzenwert muss den zuvor bestimmten Grenzwert überschreiten.

- Spontaner Myokardinfarkt (72 Stunden nach Eingriff)
Eines der folgenden Kriterien:
 - Anstieg oder Abfall kardialer Biomarker (vorzugsweise Troponin), wobei mindestens ein Wert oberhalb der 99%-Perzentile gemessen wird
UND
Anzeichen myokardialer Ischämie mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
 - * Ischämiesymptome
 - * EKG-Veränderungen (neue ST-Strecken-Veränderungen oder neuer Linksschenkelblock)
 - * neue pathologische Q-Zacke in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen
 - * neue Wandbewegungsstörungen oder Nachweis von Verlust vitalen Myokardgewebes in der Bildgebung
 - * plötzlicher, unerwarteter Herztod, der mit Herzstillstand einhergeht, oft mit Symptomen, die hinweisend auf eine Myokardischämie sind und begleitet von vermutlich neuen ST-Hebungen oder neuem Linksschenkelblock (LSB) und/oder Nachweis eines frischen Thrombus mittels Koronarangiographie und/oder Autopsie, wobei jedoch der Tod vor Erlangung entsprechender Blutwerte oder zu einem Zeitpunkt vor Auftreten kardialer Biomarker im Blut eintritt.
 - * pathologischer Nachweis eines Myokardinfarktes

3.5.5 Stroke

Ein Schlaganfall wird als akute Episode fokaler oder globaler neurologischer Dysfunktion beschrieben, hervorgerufen durch Gefäßschädigung des Hirns, des Rückenmarks oder retinaler Anteile, als Folge einer Blutung oder eines Infarkts.

So wird der Schlaganfall als ischämisch oder hämorrhagisch mit entsprechenden Unterdefinitionen klassifiziert.

Ein ischämischer Schlaganfall wird als akute Episode einer fokal-zerebralen, spinalen oder retinalen Dysfunktion, hervorgerufen durch einen Infarkt von Gewebe des zentralen Nervensystems definiert.

Ein hämorrhagischer Schlaganfall ist als eine akute Episode einer fokalen oder globalen zerebralen oder spinalen Dysfunktion, hervorgerufen durch eine intraparenchymale, intraventrikuläre oder subarachnoidale Blutung definiert. Weiter lässt er sich auch als ungeklärt definieren, wenn keine ausreichende Informationen vorliegen, um eine Kategorisierung in ischämisch oder hämorrhagisch vorzunehmen. Eine Entität, die dem ischämischen Schlaganfall sehr nahe ist und bemessen werden sollte, ist eine transitorische ischämische Attacke (TIA).

Diese ist definiert als eine vorübergehende Episode einer fokalen neurologischen Dysfunktion, die durch Ischämie des Hirns, des Rückenmarks oder der Retina bedingt ist - jedoch ohne akuten Infarkt.

Der Unterschied zwischen TIA und ischämischen Schlaganfall ist das Vorliegen von Gewebeschäden in der entsprechenden Bildgebung oder ein neues sensorisch-motorisches Defizit, das über mehr als 24 Stunden besteht. Per Definition entstehen durch eine TIA keine andauernden Beeinträchtigungen.

Des Weiteren empfiehlt das VARC-2 eine Messung des Behinderungsgrades mit Hilfe der modifizierten Rankin-Skala (mRS) [65]. Ferner wird der Schlaganfall nun in disabling und non-disabling eingeteilt.

So handelt es sich um einen *disabling Stroke* bei einem mRS-Score von ≥ 2 und einem Anstieg um ≥ 1 der mRS-Kategorie vom ursprünglichen Ausgangswert (90 Tage nach dem eigentliche *Stroke*).

Ein *non-disabling Stroke* resultiert in einem mRS-Score von < 2 oder einem nicht vorhandenen Anstieg des Scores um ≥ 1 der Kategorie im Vergleich zum Ursprungswert (90 Tage nach dem eigentlichen *Stroke*).

- Diagnostische Kriterien:
 - Akute Episode eines fokalen oder globalen neurologischen Defizits mit mindestens einem der folgenden Eigenschaften: Veränderung des Bewusstseinsgrads, Hemiplegie, Hemiparese, Taubheit oder Verlust der Sensorik auf einer Seite des Körpers, Dysphasie oder Aphasie, Hemianopsie, Amaurosis fugax oder andere neurologische Zeichen oder Symptome, die sich mit einem Stroke vereinbaren lassen.
 - *Stroke*: die Dauer des fokalen oder globalen neurologischen Defizits ist ≥ 24 Stunden ODER < 24 Stunden, wenn die verfügbare Bildgebung eine neue Blutung oder Infarzierung anzeigt ODER aus dem neurologischen Defizit der Tod resultiert.
 - TIA: die Dauer eines fokalen oder globalen neurologischen Defizits beträgt < 24 Stunden, jegliche Bildgebung kann keine neue Blutung oder Infarzierung nachweisen;
 - es findet sich keine bereits bekannte *non-stroke* Ursache für das klinische Erscheinungsbild (z.B. Hirntumor, Trauma, Infekt, Hypoglykämie, periphere Läsion, medikamentöse Einflüsse), die in Zusammenhang mit dem zugewiesenen Neurologen diagnostiziert ist/wird.
 - Bestätigung der Diagnose durch mindestens einen der folgenden Punkte:
Neurologe oder Neurochirurg,
neurologische Bildgebung (cCT oder cMRT), wobei ein Schlaganfall auch ausschließlich auf dem Boden klinischer Kriterien diagnostiziert werden kann.

- Klassifikation des *Stroke*
 - Ischämisch: akute Episode einer fokalen oder globalen zerebralen, spinalen oder retinalen Dysfunktion, hervorgerufen durch Infarkt von Gewebe des zentralen Nervensystems;
 - Hämorrhagisch: akute Episode fokaler oder globaler zerebraler oder spinaler Dysfunktion, hervorgerufen durch intraparenchymale, intraventrikuläre oder subarachnoidale Blutung;
 - Als unbestimmt kann ein Schlaganfall kategorisiert werden, wenn unzureichende Informationen vorliegen, um eine Einteilung in hämorrhagisch oder ischämisch vorzunehmen.

- Definitionen des Schlaganfalls:
 - *Disabling Stroke*: ein modifizierte Rankin-Skala (mRS)-*Score* von 2 oder mehr nach 90 Tagen und ein Anstieg in mindestens einer mRS-Kategorie vom ursprünglichen Wert des Betroffenen;
 - *Non-disabling Stroke*: ein mRS-*Score* von <2 nach 90 Tagen oder kein Anstieg in mindestens einer mRS-Kategorie vom ursprünglichen Wert des Betroffenen;

3.5.6 Blutungskomplikationen

siehe 3.5.3

3.5.7 Gefäßkomplikationen

Generell sollten die Komplikationen bei alternativen Zugangswegen wie transapikal, über die Arteria subclavia oder Aorta entsprechend zugeordnet werden, so gilt es den exakten Zugangsweg, sowie die Verschlusstechnik - geplant und ungeplant - systematisch festzuhalten. VARC-2 empfiehlt ferner, dass alle vaskulären Komplikationen entweder als mit der Zugangsstelle verbundene Komplikationen (z.B. Ruptur eines Iliacal-Gefäßes) oder unabhängig von dieser (z.B. Dissektion oder Ruptur der Aorta ascendens - außer bei direktem Zugang über die Aorta) festgehalten werden.

schwerwiegende Gefäßkomplikation:

- Jegliche Aortendissektion, Aortenruptur, Annulusruptur, Perforation des linken Ventrikels oder neues (Pseudo-)Aneurysma des Apex ODER
- eine Gefäßverletzung am Zugangsort oder in Zusammenhang mit der Zugangsstelle stehend (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, arterio-venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, irreversibler Nervenschaden, Kompartiment-Syndrom, Versagen des perkutanen Verschlusssystems), die zu Tod, lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung führt ODER
- distale (nicht-zerebrale) Embolisation, ausgehend von einer Gefäß-Quelle, die eine Operation nötig macht, oder in einer Amputation oder irreversiblen Endorgan-Schädigung resultiert ODER
- Einsatz einer ungeplanten endovaskulären oder chirurgischen Intervention, die mit Tod, schwerwiegender Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung einhergeht ODER
- jegliche neue gleichseitige Ischämie der unteren Extremität, die sich durch Symptome des Patienten, körperliche Untersuchung und/oder herabgesetzten oder nicht vorhandenen Blutfluss der unteren Extremität (angiografisch) zeigt ODER
- chirurgische Intervention aufgrund Zugangs-bedingtem Nervenschaden ODER
- permanenter Zugangs-bedingter Nervenschaden.

leichte Gefäßkomplikationen:

- eine Gefäßverletzung am Zugangsort oder in Zusammenhang mit der Zugangsstelle stehend (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, arterio-venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatome, Fehlfunktionen des perkutanen Gefäßverschlusssystemes), die nicht zu Tod, lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung führt ODER
- distale Embolisation, die mit Embolektomie und/oder Thrombektomie behandelt werden muss und nicht in einer Amputation oder in irreversiblen Endorgan-Schäden resultiert ODER
- jegliches ungeplantes endovaskuläres Stenting oder ungeplante chirurgische Intervention, die nicht die Kriterien einer schwerwiegenden Blutungskomplikation erfüllt ODER
- Gefäß-Reparaturen oder der Bedarf einer solchen (durch Operation, Ultraschall-gesteuerte Kompression, interventionelle Embolisation oder Stent-Graft)

Fehlfunktionen des perkutanen Gefäßverschlusssystemes:

- Versagen des Gefäßverschlusssystemes zum Erreichen der Hämostase an der Punktionsstelle, woraus andere Behandlungsmaßnahmen nötig werden (andere als Kompression oder zusätzliche endovaskuläre Ballonkompression)

3.5.8 Akutes Nierenversagen

Im Gegensatz zu den ursprünglichen VARC-Empfehlungen (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Kidney-Classification (RIFLE)-Klassifikation) ist man nun zum Acute Kidney Injury Network (AKIN)-System übergegangen. Zusätzlich wurde der Zeitraum zur Diagnose eines Acute Kidney Injury, früher Acute Renal Failure (AKI), von 72 Stunden auf 7 Tage verlängert. So sollte ein AKI bei betroffenen Patienten eine weitere Beurteilung der Nierenfunktion nach sieben Tagen bis zur Stabilisation zur Folge haben.

Stufe 1

- Anstieg des Serum-Kreatinins auf 150-199% (1.5-1.99 - facher Anstieg verglichen mit dem ursprünglichen Wert zu Beginn) ODER Anstieg um ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 mmol/l) ODER
- Urin-Ausscheidung von < 0.5 ml/kg/h für > 6 aber < 12 Stunden

Stufe 2

- Anstieg des Serum-Kreatinins auf 200-299% (2.0-2.99 - facher Anstieg verglichen mit dem ursprünglichen Wert zu Beginn) ODER
- Urin-Ausscheidung < 0.5 ml/kg/h für > 12 aber < 24 Stunden

Stufe 3

- Anstieg des Serum-Kreatinins auf 300% (3 - facher Anstieg verglichen mit dem ursprünglichen Wert zu Beginn) ODER Serum-Kreatinin von ≥ 4 mg/dl (≥ 354 mmol/l) mit einem akuten Anstieg von mindestens 0.5 mg/dl (44 mmol/l) ODER
- Urin-Ausscheidung von < 0.3 ml/kg/h für ≥ 24 h ODER
- Anurie für ≥ 12 Stunden

3.5.9 Reizleitungsstörungen und Arrhythmien

Es wird ein kontinuierliches Monitoring des Herzrhythmus - bis zu 72 Stunden - empfohlen, um den Nachweis von Arrhythmien zu maximieren.

Erhoben werden sollten folgende Punkte:

- vorbestehende Reizleitungsstörungen, paroxysmales oder permanentes VHF (oder -flattern) und ein bereits vorhandener Herzschrittmacher
- mit einem Implantat zusammenhängende, neu aufgetretene oder verschlechterte Reizleitungsstörungen (neuer oder verschlechterter AV – Block ersten Grades, AV–Block zweiten Grades (Typ Mobitz I oder II), AV – Block dritten Grades, inkompletter Rechtsschenkelblock (RSB), RSB, intraventrikuläre Verzögerung der Reizleitung, LSB, linksanteriorer Hemiblock, linksposteriorer Hemiblock, Blockbilder, die eine dauerhafte Schrittmacher-Implantation nötig machen)
- persistierender oder vorübergehender hochgradiger AV – Block
- Implantation eines Schrittmachers, hierbei auch Angabe der Indikation und Anzahl der Tage zwischen Intervention und Schrittmacher-Implantation
- Neuartiges Auftreten von VHF (oder -Flattern)
- Jegliche neu aufgetretene Arrhythmie, aus der hämodynamische Instabilität resultiert oder welche eine Therapie nötig macht.

3.5.10 Andere TAVI – bezogene Komplikationen

- Konversion in einen offenen Eingriff:
 - offene Sternotomie während der TAVI-Prozedur, untergeordnet zu jeglichen Eingriffs-bezogenen Komplikationen
- nicht-geplante Nutzung einer Herz-Lungen-Maschine
 - Nutzung zur Stabilisierung der hämodynamischen Situation des Patienten zu beliebigem Zeitpunkt während des Eingriffs
- Koronargefäßverschluss
 - Angiografischer oder echokardiografischer Nachweis einer neuen, teilweisen oder kompletten Obstruktion eines Koronarostiums - entweder durch die eigentliche Klappenprothese, die nativen Klappensegel, Kalzifikationen oder Dissektion, die während oder nach der TAVI-Prozedur auftritt

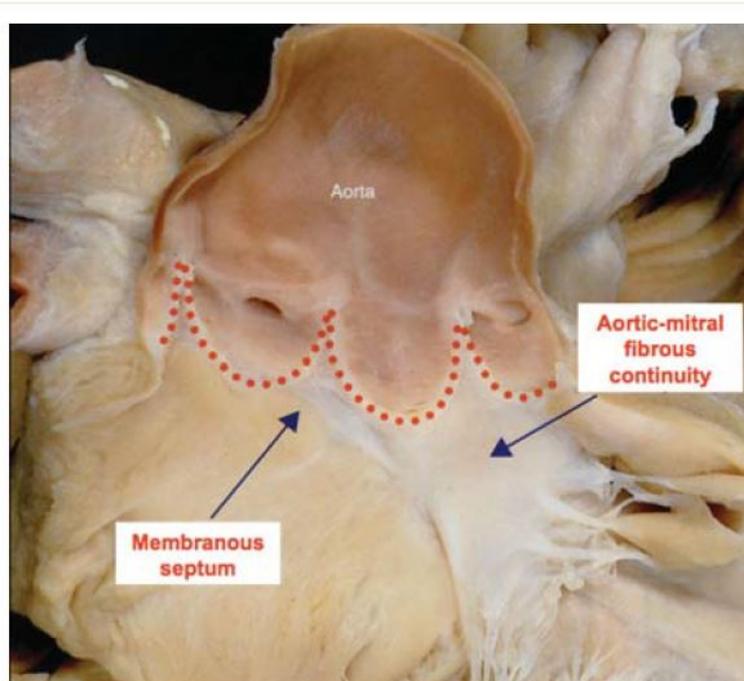


Abbildung 3.1: Der Aortenklappen-Komplex, einschließlich der Aortenklappe, Anulus, Sinus, Aorta, Koronararterien, membranösem Septum und der Mitralklappe (angepasst aus [12]).

- ventrikuläre Septumperforation:
 - Angiografischer oder echokardiografischer Nachweis einer neuen Perforation des Septums während oder nach dem Eingriff
- Beschädigung oder Dysfunktion des Mitralklappen-Apparates:
 - Angio- oder echokardiografischer Nachweis einer neuen Beschädigung (Papillarmuskel, chordae oder Klappensegel) des Mitralklappen-Apparates oder Dysfunktion der Mitralklappe während oder nach der TAVI-Prozedur (z.B. Einschränkungen durch die Klappenprothese)
- Perikardtamponade:
 - Nachweis eines neuen perikardialen Ergusses, der im Zusammenhang mit hämodynamischer Instabilität und zweifellos in Verbindung mit der TAVI-Prozedur steht
- Endokarditis
(eines der folgenden Kriterien):
 - Erfüllung der Duke-Endokarditis-Kriterien
 - Nachweis eines Abszesses, paravalvulärer Leckage, von Eiter oder einer Vegetation, die durch histologische oder bakteriologische Untersuchungen bestätigt wurden und aufgrund einer Infektion während einer Re-Operation auftreten
 - Nachweis eines Abszesses, von Eiter oder einer Vegetation in Verbindung mit einer reparierten oder ersetzten Herzklappe während der Obduktion
- Herzklappenthrombose
 - jegliches Thrombusmaterial aufgelagert oder nahe einer implantierten Herzklappe, das einen Teil des Blutflusses behindert, die Klappenfunktion beeinflusst, oder eine ausreichende Größe aufweist, um eine Behandlung zu rechtfertigen.
Hierbei ist zu beachten, dass ein Thrombus, der bei der Obduktion festgestellt wurde - der Patient jedoch eine nicht-Klappen-bezogene Todesursache aufweist - nicht als eine Herzklappenthrombose aufgeführt werden sollte.

- fehlpositionierte Herzklappenprothese
 - Klappenmigration
 - * nach initial korrekter Positionierung bewegt sich die Prothese auf- oder abwärts, innerhalb des Aortenannulus von der ursprünglichen Position, mit oder ohne Konsequenzen.
 - Klappenmobilisierung
 - * Die Klappen-Prothese bewegt sich während oder nach der Entfaltung, so dass diese Kontakt mit dem Aortenannulus verliert
 - ektope Klappenpositionierung
 - * andauernde Positionierung der Klappen-Prothese in einer anderen Position als der Aorten-Wurzel

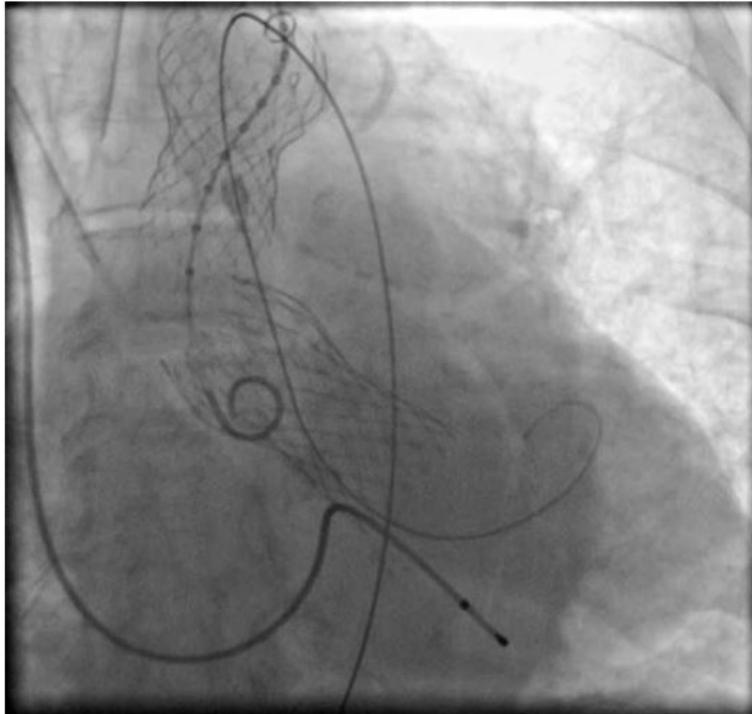


Abbildung 3.2: dislozierte CoreValve-Klappenprothese in der Aorta ascendens und neue Prothese in korrekter Position (angepasst aus [13]).

- *Valve-In-Valve*-Positionierung:
 - Eine zusätzliche Klappenprothese wird im Bereich einer zuvor eingesetzten Klappenprothese implantiert - aufgrund ungünstiger Prothesen-Position und/oder Funktion während oder nach dem ursprünglichen Eingriff.

3.6 Statistische Analyse

3.6.1 Allgemeine Analyse

Die Verteilung der Daten wird statistisch als mittlere Abweichung mit Standardabweichung oder Median (*Interquartilsabstand*) für kontinuierliche Variable und absolute und relative Häufigkeiten für kategorische Variable angegeben. Die Patienten wurden nach dem Eingriff in zwei Gruppen entsprechend ihrer OAK (NO-AKs oder VKAs) - Therapie eingeteilt, welche entsprechend mit Hilfe des Fisher's exact test, t-Test und Mann-Whitney-U-Tests verglichen wurden. Das Gesamt-Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, die Risiken anderer *Time-to-Event*- Endpunkte wurden durch Kumulativinzidenz-Funktionen beschrieben, da der Tod eines Patienten in diesem Rahmen ein konkurrierendes Risikoprodukt erzeugt. Zur Bestimmung der Ursachen-spezifischen *Hazard Ratios* und zur Überprüfung der sinngemäßen Hypothese wurde das Cox-Regressions-Model genutzt.

3.6.2 IPTW

In Folge jüngster Fortschritte in der statistischen Methodik in Bezug auf die Abschätzung von Kausalbehandlungs-Effekten bei Beobachtungsstudien wurde in der oben genannten Analyse das so genannte *Inverse Probability of Treatment Weighting* IPTW [66] mit Hilfe von *Propensity Scores* angewendet. Zielsetzung ist es, mögliche durch Störfaktoren hervorgerufene Bias im Vergleich von Patientengruppen zu vermeiden. Zu diesen wurden das Zentrum und das Jahr des TAVI-Eingriffs, das Alter des Patienten bei TAVI, Geschlecht, Auftreten vorhergehender CVE, chronisches Nierenversagen, STS-PROM-Score, LV-Funktion und Klappenprothesen-Typ gezählt. Die stabilisierte Gewichtung für das IPTW wurde durch *Propensity Scores* berechnet, die wiederum durch einen Random Forest-Algorithmus generiert wurden, der in der Lage ist, die möglichen komplexen Zusammenhänge unter den Störfaktoren bzw. *Confoundern* präziser als die logistische Regression zu modellieren [67]. Die Prüfung der Hypothese wurde bei zweiseitigen

5 %-Signifikanz-Levels durchgeführt. Die statistische Analyse wurde mit R Project for Statistical Computing (Version 3.5.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) umgesetzt. Hierbei wurden die Pakete „partykit“ und „rms“ genutzt, um ein Random Forest-Model zu erstellen bzw. die *Time-to-Event*-Analyse durchzuführen.

4 Ergebnisse

4.1 Baseline Charakteristika

	All (n=962)	NOAC (n=326)	VKA (n=636)	P-value
Baseline demographics				
Age, years	81.3±6.3	81.6±6.7	81.1±6.1	0.25
Women	505 (52.5)	170 (52.1)	335 (52.7)	0.89
Body mass index, kg/m ²	26.4±4.8	26.3±5.2	26.6±4.9	0.32
STS-PROM score, %	4.5 [3.0 - 7.3]	4.5 [3.0 - 7.4]	4.5 [3.0 - 7.3]	0.97
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2	916 (95.2)	305 (93.6)	611 (96.1)	0.12
Indication for oral anticoagulation therapy				
- Permanent atrial fibrillation	680 (70.7)	202 (62.0)	478 (75.2)	
- Paroxysmal atrial fibrillation	275 (28.6)	121 (37.1)	152 (23.9)	
- Others	7 (0.7)	3 (0.9)	6 (0.9)	
Hypertension	862 (89.6)	293 (89.9)	569 (89.5)	0.91
Diabetes mellitus	311 (32.3)	94 (28.8)	217 (34.1)	0.11
Peripheral artery disease	86 (8.9)	13 (4.0)	73 (11.5)	<0.001
Chronic obstructive lung disease	206 (21.4)	67 (20.6)	139 (21.9)	0.68
History of any cerebrovascular event	165 (17.2)	60 (18.4)	105 (16.5)	0.47
History of myocardial infarction	139 (14.9)	45 (14.1)	94 (15.4)	0.63
History of aorto-coronary bypass graft surgery	106 (11.0)	29 (8.9)	77 (12.1)	0.16
History of percutaneous coronary intervention	296 (30.8)	106 (32.5)	190 (29.9)	0.42
Chronic kidney disease	456 (47.4)	174 (53.3)	282 (44.3)	0.009
NYHA class > II	753 (78.3)	279 (85.6)	474 (74.5)	<0.001
Malignancy	135 (16.0)	52 (16.9)	83 (15.4)	0.63
Hemoglobin at admission, mg/dl	12.2±1.9	12.2±1.8	12.3±1.9	0.98
Multivessel coronary artery disease	457 (55.9)	178 (56.9)	279 (55.4)	0.72
Left ventricular ejection fraction <50%	380 (39.5)	130 (39.9)	250 (39.3)	0.91
Aortic valve area, cm ²	0.7±0.2	0.7±0.2	0.7±0.2	0.42

Tabelle 4.1: Baseline Charakteristika

In 4.1 findet man die Baseline-Charakteristika der insgesamt 962 Patienten. Von dieser Gesamtanzahl wurden 326 (33,9%) Patienten bei Entlassung mit neuen oralen Antikoagulantien therapiert, während 636 (66,1%) Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert wurden.

Das mittlere Alter der Gesamtpopulation war $81,3 \pm 52,5\%$ von diesen Frauen. Der Median des STS-PROM-Scores betrug 4,5 [IQR 3,0 – 7,3] und war damit in beiden Gruppen ähnlich.

Weitere wichtige Differenzen, die sich bei beiden Gruppen ergeben haben, können 4.1 entnommen werden.

4.2 Peri-prozedurale Komplikationen, Details und anti-thrombotische Therapie

4.2 bietet einen Einblick in die peri-prozeduralen Komplikationen, wie schwerwiegende VARC-2-Gefäßkomplikationen, Dislokation der Prothese oder akute Nierenschädigung.

Des Weiteren lassen sich Details der eigentlichen Prozedur, so zum Beispiel der implantierte Klappenprothesen-Typ und dessen Größe eruieren. In 4.3 stellt sich die Antikoagulation während der Prozedur, so wie die antithrombotische Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung dar.

Procedural data and peri-procedural events				
TAVI-in-bioprosthesis	55 (5.7)	11 (3.4)	44 (6.9)	0.027
Implanted prosthesis type				<0.001
- Sapien S3	450 (46.8)	225 (69.0)	225 (35.4)	
- Sapien XT	153 (15.9)	27 (8.3)	126 (19.8)	
- CoreValve	167 (17.4)	15 (4.6)	152 (23.9)	
- CoreValve Evolut R	67 (6.9)	13 (3.9)	54 (8.5)	
- Lotus	76 (7.9)	40 (12.3)	36 (5.7)	
- Direct Flow	27 (2.8)	2 (0.6)	25 (3.9)	
- Accurate Neo	15 (1.6)	2 (0.6)	13 (2.0)	
- Portico	5 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.5)	
- Centera	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.3)	
Implanted prosthesis size				0.004
- ≤ 23 mm	255 (26.5)	108 (33.1)	147 (23.1)	
- 25 - 27 mm	413 (42.9)	127 (39.0)	286 (45.0)	
- ≥ 29 mm	294 (30.6)	91 (27.9)	203 (31.9)	
Pre-dilation performed	794 (82.5)	279 (85.6)	515 (81.0)	0.088
Post-dilation performed	116 (12.1)	23 (7.1)	93 (14.6)	<0.001
Any prosthesis regurgitation	428 (44.5)	108 (33.1)	320 (50.3)	<0.001
- Regurgitation ≥2	45 (4.7)	8 (2.5)	37 (5.8)	
Prosthesis dislocation	13 (1.4)	0 (0)	13 (2.0)	0.006
Major VARC-2 vascular complications	73 (7.6)	15 (4.6)	58 (9.1)	0.014
Acute kidney injury stage II or III	39 (4.1)	7 (2.1)	32 (5.0)	0.041

Tabelle 4.2: Peri-prozedurale Komplikationen und Details

Antithrombotic therapy				
Peri-procedural anticoagulation				<0.001
- Unfractionated heparin	884 (91.9)	315 (96.6)	569 (89.5)	
- Bivalirudin	78 (8.1)	11 (3.4)	67 (10.5)	
At discharge				
- Aspirin	510 (53.0)	171 (52.5)	339 (53.3)	0.85
- ADP-receptor inhibitors alone	84 (8.7)	21 (6.4)	63 (9.9)	0.09
- Triple therapy	204 (21.1)	75 (23.0)	129 (20.3)	0.37

Tabelle 4.3: Antithrombotische Therapie

4.3 Typ der neuen oralen Antikoagulation

Von den 326 entlassenen Patienten, die eine Therapie mit NOAKs erhalten haben, wurden 175 (53,7%) mit Rivaroxaban, 128 (39,2%) mit Apixaban und nur 23 (7,1%) mit Dabigatran therapiert.

4.4 Klinisches 30-Tages- und 1-Jahres-Outcome

Ingesamt starben 14 (2,2% NOAK; 1,1% VKA; HR=1,94; 95%-Konfidenzintervall (KI)=0,68 - 5,55; p=0,213) Patienten innerhalb der ersten 30 Tage.

Das Auftreten jeglicher Blutungs-Komplikationen und schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Blutungs-Ereignisse waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar - NOAK vs. VKA, 29,8% vs. 33,0% (HR=0,86; 95% KI=0,67 - 1,09; p=0,222) und entsprechend 18,1% vs. 21,4% (HR=0,82; 95%-KI=0,60 - 1,11; p=0,206).

Patienten, die mit NOAK behandelt wurden, zeigten innerhalb der ersten 30 Tage höhere Raten von *non-disabling-Stroke*s (im Vergleich zur VKA-Gruppe ergab sich dabei 1,2% vs. 0%; p<0,001).

Keine Unterschiede ergaben sich bezüglich des kombinierten Endpunktes innerhalb der ersten 30 Tage.

Nach IPTW-*Adjustment* zeigten sich bei allen Ereignissen nur minimale Differenzen, siehe 4.4.

	NOAC (n=326)	VKA (n=636)	Hazard Ratio (95% CI)	P value	NOAC (n=326)	VKA (n=636)	Hazard Ratio (95% CI)	P value
	Unadjusted, n (%)				Adjusted, %			
At 30-day follow-up								
Combined endpoint*	15 (4.6)	19 (3.0)	1.54 (0.78 – 3.03)	0.210	5.1	3.2	1.59 (0.76 – 3.30)	0.214
All-cause mortality	7 (2.2)	7 (1.1)	1.94 (0.68 – 5.55)	0.213	2.6	1.2	2.19 (0.72 – 6.64)	0.164
Cardio- cerebrovascular mortality	3 (0.9)	4 (0.6)	1.46 (0.32 – 6.54)	0.618	1.6	0.7	2.42 (0.56 – 10.29)	0.232
Any BARC bleeding	97 (29.8)	210 (33.0)	0.86 (0.67 – 1.09)	0.222	31.7	32.0	0.96 (0.73 – 1.27)	0.815
- Minor	36 (11.1)	73 (11.5)	0.95 (0.63 – 1.41)	0.800	12.6	11.2	1.12 (0.72 – 1.73)	0.612
- Major or life-threatening	59 (18.1)	136 (21.4)	0.82 (0.60 – 1.11)	0.206	18.6	20.6	0.88 (0.62 – 1.25)	0.481
- Fatal	1 (0.6)	2 (0.2)	3.90 (0.35 – 43.06)	0.266	0.5	0.1	3.88 (0.23 – 64.10)	0.343
Cerebrovascular events	7 (2.2)	10 (1.6)	1.36 (0.51 – 3.58)	0.530	2.3	1.8	1.28 (0.44 – 3.70)	0.644
- TIA	2 (0.6)	4 (0.6)	0.97 (0.17 – 5.29)	0.972	1.1	0.8	1.36 (0.28 – 6.46)	0.695
- Non-disabling	4 (1.2)	0	NA	<0.001	0.9	0	NA	<0.001
- Disabling	1 (0.3)	6 (0.9)	0.32 (0.03 – 2.68)	0.296	0.3	1.0	0.26 (0.01 – 3.92)	0.334
Myocardial infarction	1 (0.3)	3 (0.5)	0.65 (0.06 – 6.24)	0.709	0.3	0.4	0.69 (0.04 – 10.60)	0.796
MACCE [†]	11 (3.4)	17 (2.7)	1.26 (0.59 – 2.69)	0.546	4.1	2.8	1.45 (0.65 – 3.25)	0.357
NACE [‡]	72 (22.1)	148 (23.3)	0.92 (0.69 – 1.22)	0.572	22.7	22.6	0.98 (0.71 – 1.35)	0.908

Tabelle 4.4: Unangepasstes und IPTW-angepasstes klinisches *Outcome* zum Zeitpunkt des 30-Tages-*Follow Ups* gemäß der OAK bei Entlassung

Das primäre *Outcome* von Interesse (Zusammensetzung der Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder jegliches zerebrovaskuläres Ereignis) war bei Einsatz von NOAKs im Vergleich zu VKAs höher (20,9% vs. 14,4%; *Hazard Ratio (HR)*=1,47; 95%-KI=1,06 - 2,04; p=0,018). Dieser Effekt blieb auch nach IPTW-*Adjustment* bestehen (21,2% vs. 15,0%; HR=1,44; 95%-KI=1,00 - 2,07; p=0,050) siehe 4.1.

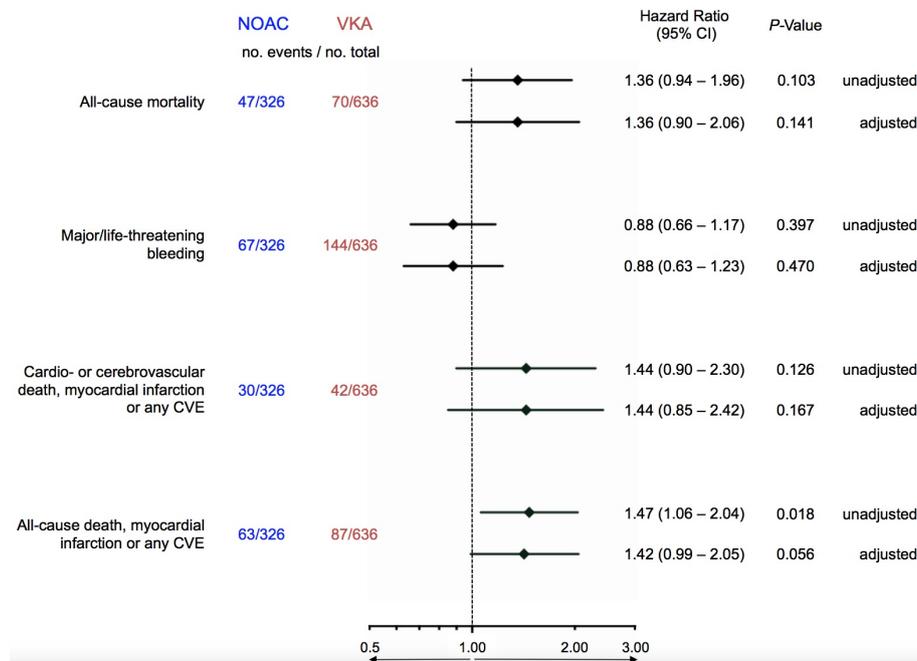


Abbildung 4.1: Unangepasstes und IPTW-angepasstes relatives Risiko der 1-Jahres-Outcomes nach TAVI-Prozedur gemäß dem Behandlungsregime

Die 1-Jahres-Gesamtmortalität der ganzen Kohorte war 12,2% (n=117) ohne eine signifikante Differenz zwischen den unangepassten Gruppen (NOAK vs. VKA, 15,7% vs. 11,7%; HR=1,36; 95%; KI=0,94-1,96; p=0,103), siehe 4.5. Jegliche Blutungsrate war nach IPTW-Anpassung vergleichbar (NOAK vs. VKA, 33,9% vs. 34,1%; HR=0,97; 95%-KI=0,74-1,26; p=0,838).

Patienten in der NOAK-Gruppe zeigten einen größeren Anteil an non-disabling-Stroke-Ereignissen im Vergleich zu den mit VKA therapierten Patienten (1,6% vs. 0,3%; HR=5,00; 95%-KI=0,97 - 25,81; p=0,054). Dieser Effekt wurde nach ITPW-Anpassung abgeschwächt (1,3% vs. 0,3%; HR=4,78; 95%-KI=0,68 - 33,50; p=0,115). Die Ereigniszeitanalyse zwischen 30 Tagen und dem 1-Jahres-Follow Up bezüglich der Gesamtmortalität, schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Blutung, ischämische Ereignisse und NACE werden in 4.2, 4.3, 4.4 und 4.5 dargestellt.

	NOAC (n=326)	VKA (n=636)	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P value</i>	NOAC (n=326)	VKA (n=636)	Hazard Ratio (95% CI)	<i>P value</i>
	Unadjusted, n (%)				Adjusted, %			
At one year follow-up								
Combined endpoint*	63 (20.9)	87 (14.4)	1.47 (1.06 – 2.04)	0.018	21.2	15.0	1.44 (1.00 – 2.07)	0.050
All-cause mortality	47 (15.7)	70 (11.7)	1.36 (0.94 – 1.96)	0.103	16.5	12.2	1.36 (0.90 – 2.06)	0.136
Cardio- cerebrovascular mortality	14 (4.6)	24 (4.0)	1.17 (0.60 – 2.27)	0.631	5.2	4.2	1.29 (0.63 – 2.65)	0.473
Any BARC bleeding	105 (32.4)	219 (34.5)	0.89 (0.70 – 1.12)	0.349	33.9	34.1	0.97 (0.74 – 1.26)	0.838
- Minor	36 (11.1)	73 (11.5)	0.95 (0.63 – 1.41)	0.800	12.6	11.2	1.12 (0.72 – 1.73)	0.612
- Major or life-threatening	67 (20.7)	144 (22.7)	0.88 (0.66 – 1.17)	0.397	20.7	22.5	0.90 (0.64 – 1.26)	0.548
- Fatal	2 (0.6)	2 (0.3)	1.95 (0.27 – 13.8)	0.502	0.5	0.3	1.57 (0.16 – 15.0)	0.694
Cerebrovascular events	13 (4.2)	17 (2.8)	1.52 (0.74 – 3.14)	0.250	4.1	2.9	1.38 (0.61 – 3.13)	0.437
- TIA	3 (1.0)	4 (0.6)	1.46 (0.32 – 6.55)	0.616	1.3	0.8	1.62 (0.37 – 7.07)	0.520
- Non-disabling	5 (1.6)	2 (0.3)	5.00 (0.97 – 25.81)	0.054	1.3	0.3	4.78 (0.68 – 33.50)	0.115
- Disabling	5 (1.7)	11 (1.8)	0.90 (0.31 – 2.61)	0.907	1.5	1.9	0.76 (0.21 – 2.75)	0.687

Tabelle 4.5: Unangepasstes und IPTW-angepasstes klinisches Outcome zum Zeitpunkt des 1-Jahres-Follow Ups gemäß der OAK bei Entlassung.

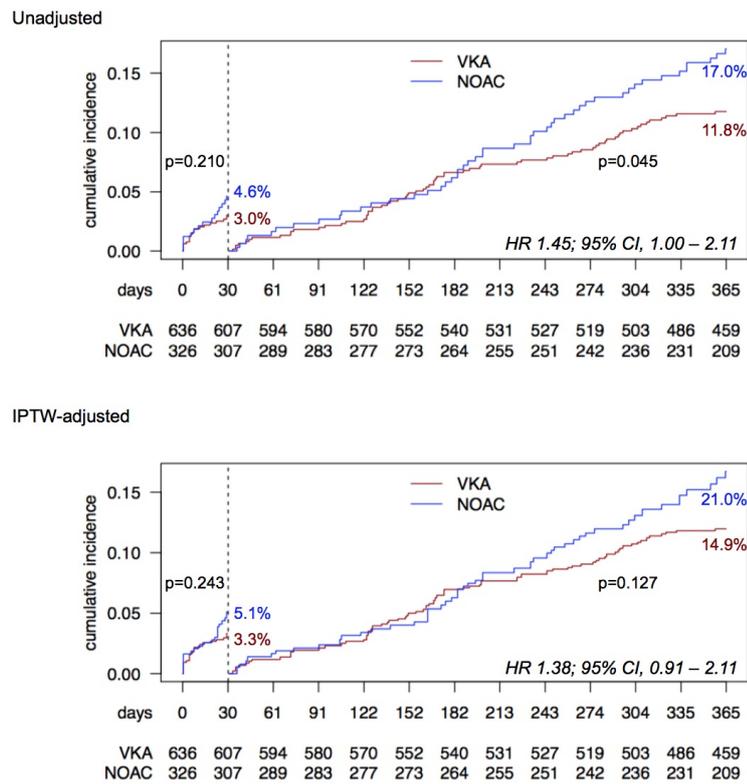


Abbildung 4.2: Ereigniszeitanalyse der kombinierten Endpunkte von Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder jedem zerebrovaskulären Ereignis innerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI.

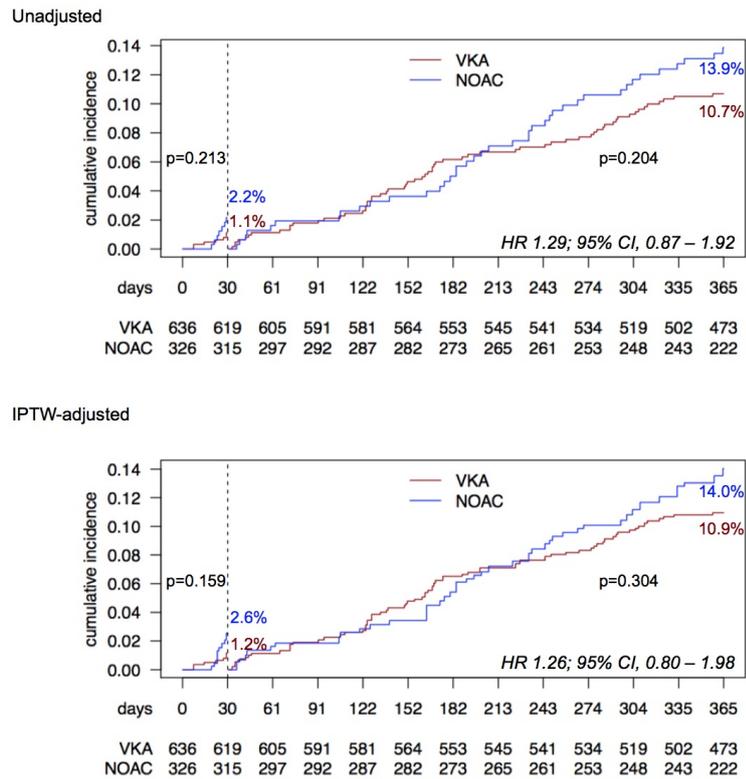


Abbildung 4.3: Ereigniszeitanalyse der Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI gemäß der OAK-Therapie bei Entlassung des Patienten.

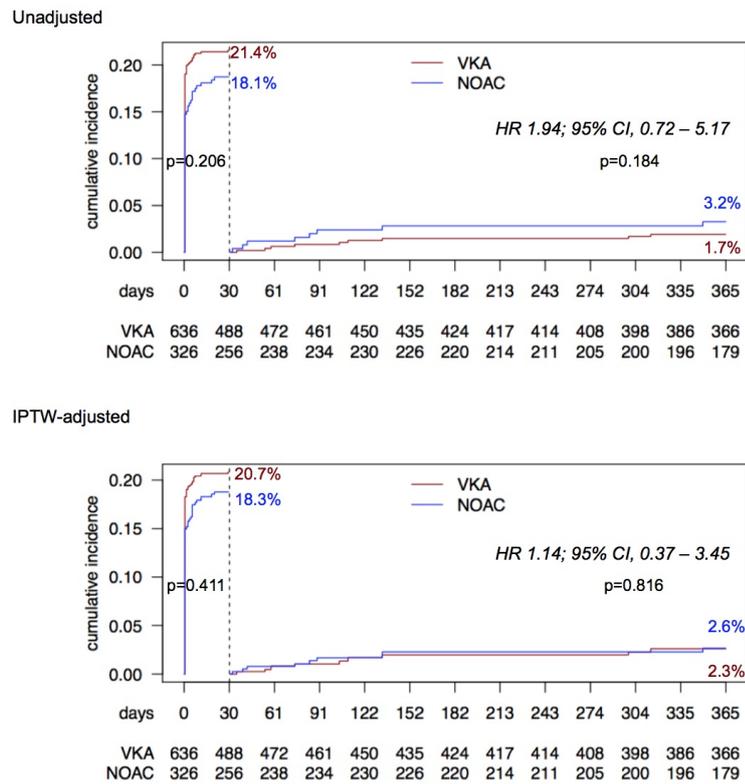
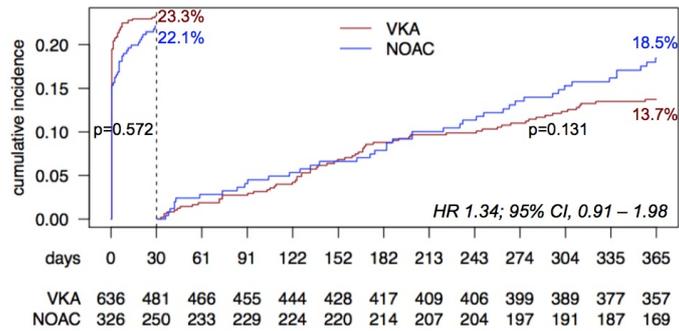


Abbildung 4.4: Ereigniszeitanalyse von schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Blutungen innerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI gemäß der OAK-Therapie bei Entlassung des Patienten.

Unadjusted



IPTW-adjusted

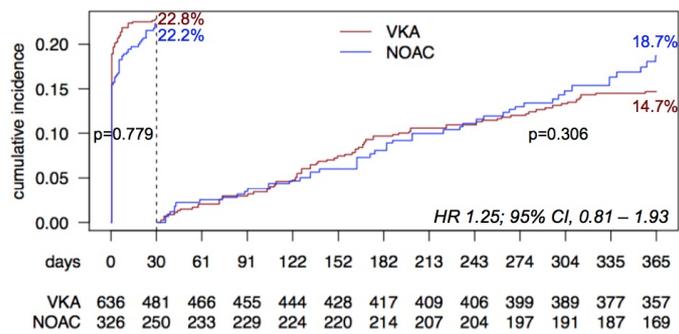


Abbildung 4.5: Ereigniszeitanalyse der NACE innerhalb von 30 Tagen und ein Jahr nach TAVI gemäß der OAK-Therapie bei Entlassung des Patienten.

5 Diskussion

Diese multizentrische Register-Studie ist bisweilen eine der größten Studien, die den Einfluss von NOAKs mit VKAs bei Patienten mit Indikation für OAK nach TAVI auf das Outcome untersucht. Die Ergebnisse der Studie konnten zeigen, dass 1.) die Verwendung von NOAKs im Vergleich zu VKAs mit einem erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse 1 Jahr nach TAVI assoziiert ist. 2.) In diesem multimorbiden Patientenkollektiv zeigte sich ein vergleichbares Blutungsprofil in beiden Behandlungsgruppen.

5.1 Art der oralen Antikoagulation und ischämische Ereignisse

Die Wahl des optimalen antithrombotischen Therapieregimes bei TAVI-Patienten mit begleitender Indikation für eine OAK bleibt eine Herausforderung. Dieses klinische Problem spiegelt sich unter anderem in den widersprüchlichen Guideline-Empfehlungen wider. Die Empfehlung der europäischen Guidelines bevorzugen beispielsweise Vitamin K - Antagonisten für Patienten, die sich der Implantation einer bioprothetischen Klappe unterziehen und eine langwierige Antikoagulations-Therapie benötigen. Auch die Anwendung von NOAKs kann in Betracht gezogen werden, jedoch nur nach einer initialen Behandlung mit VKA über einen Zeitraum von drei Monaten, um eine Endothelialisierung der Prothese sicher zu stellen (Klasse IIa, Evidenzlevel C) [26]. Im Gegensatz dazu raten die amerikanischen Guidelines von der Nutzung von NOAKs nach der Implantation einer Bioprothese ab [68]. Diese Empfehlungen basieren zum Großteil auf den Ergebnissen der RE-ALIGN-Studie, die Patienten, die mittels mechanischem Herzklappen-Ersatz therapiert wurden, untersucht. Hier zeigte sich ein beträchtlich höherer Anteil ischämischer Ereignisse bei der Nutzung von NOAKs im Vergleich zu VKAs während eines frühen post-operativen Zeitraums [69]. In unserem Register betrug das kumulative Auftreten von Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Ereignissen mit NOAKs 20,9% (adjustiert 21,2%), während es sich mit VKA auf 14,4% (adjustiert 15%) belief. Diese Erkenntnisse sind mit den Beobachtungen von Seeger und Kollegen vergleichbar. Diese untersuchten 272 TAVI-Patienten mit Vorhofflimmern und berichteten dabei über eine 1-Jahres Gesamtmortalität und Strokes von 24,7% mit NOAKs versus 14,0% mit VKAs [19]. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte die breitere Wirkung und Beeinflussung der Gerinnungskaskade durch VKAs im Vergleich zu NOAKs sein [22].

Auf der anderen Seite haben Meta-Analysen zentraler Studien, die sich mit der OAK-Therapie bei Vorhofflimmern befasst haben, demonstriert, dass eine signifikante Reduktion ischämischer Ereignisse unter über 75-jährigen Patienten mit NOAKs im Vergleich zu VKA erzielt werden konnte [24]. Allerdings wurde über gegensätzliche Resultate bezüglich der anti-ischämischen Effektivität von NOAKs und VKAs in der nachträglichen Untergruppen-Analyse von VHF-Patienten mit vorausgehender Herzklappen-Operation im Rahmen der ARISTOTLE - Studie (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (n=251)- und der ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) (n=191) - Studie berichtet [70], [71]. Die geringe Patientenpopulation dieser Analysen reduziert die Aussagekraft erheblich, um diese Frage adäquat zu beantworten. Ferner hebt es die multifaktorielle Genese ischämischer Ereignisse bei der Bevölkerungsgruppe mit Herzklappenerkrankungen hervor.

Unter TAVI-Patienten ist das Alter einer der wichtigsten unabhängigen Prädiktoren des Langzeit-Risikos für CVE [72]. Zusätzlich zum Alter wurde auch von klinischen und subklinischen bioprothetischen Klappenthrombosen (BVT) in Assoziation mit einer erhöhten Inzidenz von CVE nach Aortenklappenersatz berichtet [73]. Kürzlich veröffentlichte Daten, die sich ausschließlich auf die TAVI-Population konzentrieren, hinterfragen diese Erkenntnisse [74]. In dieser Studie war die Rate der klinisch relevanten Bioprosthetic Valve Thrombosis (BVT) unter 0,5% (1 NOAK- und 3 VKA-Patienten). Obgleich mit zuvor veröffentlichten Daten vergleichbar - zwischen 0,6%-2,8% [75], [76] - entspricht unsere Patientenpopulation - im Unterschied zu den anderen - einer ausgewählten Gruppierung, die nur TAVI-Patienten mit OAK-Therapie in Betracht zieht.

5.2 Art der oralen Antikoagulation und Blutungs-Komplikationen

Eine wesentliche Einschränkung der Behandlung mit OAK ist das beträchtlich höhere Blutungsrisiko, vor allem unter den älteren Patienten. Typischerweise erreichten die Raten von schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Blutungen in antikoagulierten Patienten 17%, was sich bis hin zu 25% bei Patienten steigerte, die zusätzlich antithrombozytäre Medikamente erhielten (ein Jahr nach TAVI) [77].

Im Gegensatz zu den Erwartungen, basierend auf den zentralen, randomisierten und kontrollierten Studien (RCTs), konnte in dieser Studie - mit einer gesamten 1-Jahres-Rate schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Blutungen von 21,9% - kein Unterschied bei Blutungs-Raten zwischen den Behandlungsregimen beobachtet werden.

Blutungen nach der TAVI-Prozedur sind meist mechanisch-induzierter Genese und weniger spontane Blutungen, was diese wichtige Beobachtung erklären könnte.

Eine weitere Erklärung ist dem Alter zuzuschreiben - unter VHF-Patienten unter 75 Jahren berichten Ruff und Kollegen über eine um 21% signifikante Reduktion von schwerwiegenden Blutungen mit NOAKs im Vergleich zu VKA, während Risiko-Patienten im Alter von > 75 Jahren nur eine moderate, nicht-signifikante Reduktion der Blutungen aufweisen [24].

In der nachträglichen Analyse der ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) - Studie, widerfuhrn Patienten mit Herzklappenerkrankungen, die mit Faktor-Xa-Inhibitoren behandelt wurden (mittleres Alter: 75 Jahre) häufiger schwerwiegende Blutungen, verglichen mit VKA-Patienten [78].

5.3 Limitationen

Als Limitationen dieser Studie sind zu nennen: 1. eine nicht bestätigende, Hypothese generierende Studie in einem nicht-randomisierten Umfeld mit den entsprechenden Einschränkungen. 2. das Fehlen einer zentralen Adjudizierung und eines *Corelabs*. 3. die *Compliance* der Patienten hinsichtlich der Medikamenteneinnahme und deren Dosierung wurde nicht systematisch evaluiert. 4. der Beginn und die Art der OAK-Behandlung wurde entsprechend der lokalen Regulationen des jeweiligen Zentrums vorgenommen. 5. das Fehlen einer systematischen Computertomografie bei der *Follow-Up*-Untersuchung, wodurch die Möglichkeit entfällt, die genaue Inzidenz subklinischer BVT zu untersuchen. 6. trotz Anpassungen besteht eine Divergenz bezüglich einiger Baseline- und Prozedur-Merkmale, sodass eine höhere Prävalenz der NOAK-Therapie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und peripherer Gefäßerkrankung auffällt, welche mit erhöhter Gesamtmortalität und anderen nicht tödlichen Ereignissen nach TAVI assoziiert ist[79], [80]. 7. kleine Prothesen und Ballon-expandierbare Klappen wurden häufiger bei NOAK-therapierten Patienten angewendet, wobei keine Informationen zu postoperativen Gradienten sowie einem Prothesen-Patienten-Mismatch vorliegen, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass dies die Studienergebnisse negativ beeinflusst haben könnte.

6 Zusammenfassung

Zur Erhaltungstherapie bei Patienten, die eine orale Antikoagulation nach perkutanem Aortenklappenersatz benötigen sind sowohl neue orale Antikoagulantien, als auch Vitamin-K-Antagonisten vergleichbar bezüglich des Blutungsrisikos ein Jahr nach der Prozedur. Nichtsdestotrotz zeigte sich durch Anwendung der NOAKs ein höheres Risiko für ischämische Ereignisse im Vergleich zu VKAs. Diese Ergebnisse sollten die Anwendung und Nutzen der NOAKs nach TAVI kritisch hinterfragen. Weitere große, randomisierte Studien wie die ATLANTIS-Studie (NCT02664649) und die ENVISAGE-TAVI AF-Studie (NCT02943785) sollen diese klinisch zentrale Frage beantworten, um zukünftig das *Outcome* dieser Patienten nach TAVI weiter zu verbessern.

7 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlichst bei allen Menschen bedanken, die mir bei der Entstehung und Durchführung dieser Arbeit Unterstützung geleistet haben. Ein ganz besonderer Dank gilt hierbei meinem Betreuer, Dr. med. David Jochheim, der stets für Anregungen und mit Motivation und Geduld zur Verfügung stand und damit als einer der entscheidenden Faktoren bei der Entstehung dieser Dissertation hervorzuheben ist. Des Weiteren gilt mein Dank meiner Dr. Mutter, Prof. Dr. med. Julinda Mehilli, die mir zum einen immer für Rat und Unterstützung zur Seite stand und zum anderen großen Anteil an meinem initialen Interesse an der klinischen Forschung in der Medizin hat. Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. med. Steffen Massberg für die Bereitstellung der Daten. Ferner gilt hier noch Frau Fatima Maimer-Rodrigues und Frau Martina Schulz ein herzlicher Dank für die Unterstützung bei jeglichen Studien.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Julius Fischer
Geboren	01. November 1988
Geburtsort	München
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig

Schulbildung

1999-2008	Pestalozzi Gynmasium München
06/2008	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
2008-2010	Rettungsdienstschule München
08/2010	Erwerb des Examens der Berufsausbildung zum Rettungsassistenten

Studium der Humanmedizin

10/2013	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
08/2015	Erstes Staatsexamen (M1)
10/2018	Zweites Staatsexamen (M2)
2018-2019	Praktisches Jahr
12/2019	Drittes Staatsexamen (M3)

Praktisches Jahr

11/2018 - 03/2019	Klinikum der Universität München, Campus Großhadern; Kardiologie
03/2019 - 06/2019	Klinikum Bad Reichenhall; Allgemeinchirurgie
07/2019 - 10/2019	Klinikum der Universität München; Klinik für Anaesthesiologie

Literaturverzeichnis

- [1] William C. Roberts and Jong M. Ko. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 111(7):920–925, 2005.
- [2] Catherine M. Otto. Calcific aortic stenosis—time to look more closely at the valve. *The New England journal of medicine*, 359(13):1395–1398, 2008.
- [3] Martin B. Leon, Craig R. Smith, Michael Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, John G. Webb, Gregory P. Fontana, Raj R. Makkar, David L. Brown, Peter C. Block, Robert A. Guyton, Augusto D. Pichard, Joseph E. Bavaria, Howard C. Herrmann, Pamela S. Douglas, John L. Petersen, Jodi J. Akin, William N. Anderson, Duolao Wang, and Stuart Pocock. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*, 363(17):1597–1607, 2010.
- [4] Michael J. Reardon, Nicolas M. van Mieghem, Jeffrey J. Popma, Neal S. Kleiman, Lars Søndergaard, Mubashir Mumtaz, David H. Adams, G. Michael Deeb, Brijeshwar Maini, Hemal Gada, Stanley Chetcuti, Thomas Gleason, John Heiser, Rüdiger Lange, William Merhi, Jae K. Oh, Peter S. Olsen, Nicolo Piazza, Mathew Williams, Stephan Windecker, Steven J. Yakubov, Eberhard Grube, Raj Makkar, Joon S. Lee, John Conte, Eric Vang, Hang Nguyen, Yan-ping Chang, Andrew S. Mugglin, Patrick W. J. C. Serruys, and Arie P. Kapteijn. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *The New England journal of medicine*, 376(14):1321–1331, 2017.
- [5] Michael J. Mack, Martin B. Leon, Vinod H. Thourani, Raj Makkar, Susheel K. Kodali, Mark Russo, Samir R. Kapadia, S. Chris Malaisrie, David J. Cohen, Philippe Pibarot, Jonathon Leipsic, Rebecca T. Hahn, Philipp Blanke, Mathew R. Williams, James M. McCabe, David L. Brown, Vasilis Babaliaros, Scott Goldman, Wilson Y. Szeto, Philippe Genereux, Ashish Pershad, Stuart J. Pocock, Maria C. Alu, John G. Webb, and Craig R. Smith. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *The New England journal of medicine*, 380(18):1695–1705, 2019.
- [6] Lisa Voigtländer and Moritz Seiffert. Expanding tavi to low and intermediate risk patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5:92, 2018.

- [7] S. Chris Malaisrie, Adam Idriss, James D. Flaherty, and Andrei Churyla. Transcatheter aortic valve implantation. *Current atherosclerosis reports*, 18(5):27, 2016.
- [8] Tanyanan Tanawuttiwat, Brian P. O’Neill, Mauricio G. Cohen, Orawee Chintanakan, Alan W. Heldman, Claudia A. Martinez, Carlos E. Alfonso, Raul D. Mitrani, Conrad J. Macon, Roger G. Carrillo, Donald B. Williams, William W. O’Neill, and Robert J. Myerburg. New-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement: comparison of transfemoral, transapical, transaortic, and surgical approaches. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(15):1510–1519, 2014.
- [9] Giuseppe Tarantini, Marco Mojoli, Marina Urena, and Alec Vahanian. Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome. *European heart journal*, 38(17):1285–1293, 2017.
- [10] Julia Seeger, Birgid Gonska, Christoph Rodewald, Wolfgang Rottbauer, and Jochen Wöhrle. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions*, 10(1):66–74, 2017.
- [11] Stuart J. Connolly, Michael D. Ezekowitz, Salim Yusuf, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Amit Parekh, Janice Pogue, Paul A. Reilly, Ellison Themeles, Jeanne Varrone, Susan Wang, Marco Alings, Denis Xavier, Jun Zhu, Rafael Diaz, Basil S. Lewis, Harald Darius, Hans-Christoph Diener, Campbell D. Joyner, and Lars Wallentin. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 361(12):1139–1151, 2009.
- [12] Martin B. Leon, Nicolo Piazza, Eugenia Nikolsky, Eugene H. Blackstone, Donald E. Cutlip, Arie Pieter Kappetein, Mitchell W. Krucoff, Michael Mack, Roxana Mehran, Craig Miller, Marie-Angèle Morel, John Petersen, Jeffrey J. Popma, Johanna J. M. Takkenberg, Alec Vahanian, Gerrit-Anne van Es, Pascal Vranckx, John G. Webb, Stephan Windecker, and Patrick W. Serruys. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the valve academic research consortium. *European heart journal*, 32(2):205–217, 2011.
- [13] Sarah Geisbüsch, Sabine Bleiziffer, Domenico Mazzitelli, Hendrik Ruge, Robert Bauernschmitt, and Rüdiger Lange. Incidence and management of core-valve dislocation during transcatheter aortic valve implantation. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 3(6):531–536, 2010.
- [14] Martin B. Leon, Craig R. Smith, Michael J. Mack, Raj R. Makkar, Lars G. Svensson, Susheel K. Kodali, Vinod H. Thourani, E. Murat Tuzcu, D. Craig

- Miller, Howard C. Herrmann, Darshan Doshi, David J. Cohen, Augusto D. Pichard, Samir Kapadia, Todd Dewey, Vasilis Babaliaros, Wilson Y. Sze-to, Mathew R. Williams, Dean Kereiakes, Alan Zajarias, Kevin L. Greason, Brian K. Whisenant, Robert W. Hodson, Jeffrey W. Moses, Alfredo Trento, David L. Brown, William F. Fearon, Philippe Pibarot, Rebecca T. Hahn, Wael A. Jaber, William N. Anderson, Maria C. Alu, and John G. Webb. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *The New England journal of medicine*, 374(17):1609–1620, 2016.
- [15] Jeroen J. Bax. *Management von Herzklappenerkrankungen*. ESC/EACTS Pocket Guidelines. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, [2. auflage] edition, 2017.
- [16] Eckardt et al. *ESC Pocket Guidelines - Management von Vorhofflimmern*. ESC pocket guidelines. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, version 2016, [3. auflage] edition, 2016.
- [17] Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuchel, Jeroen Hendriks, Gerhard Hindricks, Antonis S. Manolis, Jonas Oldgren, Bogdan Alexandru Popescu, Ulrich Schotten, Bart van Putte, and Panagiotis Vardas. 2016 esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts. *European heart journal*, 37(38):2893–2962, 2016.
- [18] Giuseppe Tarantini, Marco Mojoli, Marina Urena, and Alec Vahanian. Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome. *European heart journal*, 38(17):1285–1293, 2017.
- [19] Julia Seeger, Birgid Gonska, Christoph Rodewald, Wolfgang Rottbauer, and Jochen Wöhrle. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions*, 10(1):66–74, 2017.
- [20] R. G. Hart, O. Benavente, R. McBride, and L. A. Pearce. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 131(7):492–501, 1999.
- [21] Aditi Shendre, Gaurav M. Parmar, Chrisly Dillon, Timothy Mark Beasley, and Nita A. Limdi. Influence of age on warfarin dose, anticoagulation control, and risk of hemorrhage. *Pharmacotherapy*, 38(6):588–596, 2018.
- [22] Alexander G. G. Turpie. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *European heart journal*, 29(2):155–165, 2008.

- [23] Christopher B. Granger, John H. Alexander, John J. V. McMurray, Renato D. Lopes, Elaine M. Hylek, Michael Hanna, Hussein R. Al-Khalidi, Jack Ansell, Dan Atar, Alvaro Avezum, M. Cecilia Bahit, Rafael Diaz, J. Donald Easton, Justin A. Ezekowitz, Greg Flaker, David Garcia, Margarida Geraldes, Bernard J. Gersh, Sergey Golitsyn, Shinya Goto, Antonio G. Hermosillo, Stefan H. Hohnloser, John Horowitz, Puneet Mohan, Petr Jansky, Basil S. Lewis, Jose Luis Lopez-Sendon, Prem Pais, Alexander Parkhomenko, Freek W. A. Verheugt, Jun Zhu, and Lars Wallentin. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 365(11):981–992, 2011.
- [24] Christian T. Ruff, Robert P. Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B. Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D. Ezekowitz, A. John Camm, Jeffrey I. Weitz, Basil S. Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, and Elliott M. Antman. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*, 383(9921):955–962, 2014.
- [25] Mauro Chiarito, Davide Cao, Francesco Cannata, Cosmo Godino, Corrado Lodigiani, Giuseppe Ferrante, Renato D. Lopes, John H. Alexander, Bernhard Reimers, Gianluigi Condorelli, and Giulio G. Stefanini. Direct oral anti-coagulants in addition to antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA cardiology*, 3(3):234–241, 2018.
- [26] Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax, Michele de Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard Iung, Patrizio Lancellotti, Emmanuel Lansac, Daniel Rodriguez Muñoz, Raphael Rosenhek, Johan Sjögren, Pilar Tornos Mas, Alec Vahanian, Thomas Walther, Olaf Wendler, Stephan Windecker, and Jose Luis Zamorano. 2017 esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, 38(36):2739–2791, 2017.
- [27] Gregor Pache, Simon Schoechlin, Philipp Blanke, Stephan Dorfs, Nikolaus Jander, Chesnal D. Arepalli, Michael Gick, Heinz-Joachim Buettner, Jonathon Leipsic, Mathias Langer, Franz-Josef Neumann, and Philipp Ruile. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *European heart journal*, 37(28):2263–2271, 2016.
- [28] Bernard Iung, Gabriel Baron, Eric G. Butchart, François Delahaye, Christa Gohlke-Bärwolf, Olaf W. Levang, Pilar Tornos, Jean-Louis Vanoverschelde, Frank Vermeer, Eric Boersma, Philippe Ravaud, and Alec Vahanian. A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *European heart journal*, 24(13):1231–1243, 2003.

- [29] Vuyisile T. Nkomo, Julius M. Gardin, Thomas N. Skelton, John S. Gottdiener, Christopher G. Scott, and Maurice Enriquez-Sarano. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 368(9540):1005–1011, 2006.
- [30] Helmut Baumgartner, Helmut Baumgartner, Helmut Baumgartner, and Thomas Walther, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford University Press, 2018.
- [31] C. M. Otto, B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh, and D. S. Siscovick. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England journal of medicine*, 341(3):142–147, 1999.
- [32] Bernard Iung, Gabriel Baron, Eric G. Butchart, François Delahaye, Christa Gohlke-Bärwolf, Olaf W. Levang, Pilar Tornos, Jean-Louis Vanoverschelde, Frank Vermeer, Eric Boersma, Philippe Ravaud, and Alec Vahanian. A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *European heart journal*, 24(13):1231–1243, 2003.
- [33] William C. Roberts and Jong M. Ko. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 111(7):920–925, 2005.
- [34] Kevin D. O’Brien, David M. Shavelle, Michael T. Caulfield, Thomas O. McDonald, Katherine Olin-Lewis, Catherine M. Otto, and Jeffrey L. Probstfield. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*, 106(17):2224–2230, 2002.
- [35] E. R. Mohler, F. Gannon, C. Reynolds, R. Zimmerman, M. G. Keane, and F. S. Kaplan. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 103(11):1522–1528, 2001.
- [36] B. F. Stewart, D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman, and C. M. Otto. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. cardiovascular health study. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(3):630–634, 1997.
- [37] Nalini M. Rajamannan. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*, 94(9):1111–1112, 2008.
- [38] David Messika-Zeitoun, Lawrence F. Bielak, Patricia A. Peyser, Patrick F. Sheedy, Stephen T. Turner, Vuyisile T. Nkomo, Jerome F. Breen, Joseph Maalouf, Christopher Scott, A. Jamil Tajik, and Maurice Enriquez-Sarano.

Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(3):642–648, 2007.

- [39] George Thanassoulis, Catherine Y. Campbell, David S. Owens, J. Gustav Smith, Albert V. Smith, Gina M. Peloso, Kathleen F. Kerr, Sonali Pechlivanis, Matthew J. Budoff, Tamara B. Harris, Rajeev Malhotra, Kevin D. O'Brien, Pia R. Kamstrup, Børge G. Nordestgaard, Anne Tybjaerg-Hansen, Matthew A. Allison, Thor Aspelund, Michael H. Criqui, Susan R. Heckbert, Shih-Jen Hwang, Yongmei Liu, Marketa Sjogren, Jesper van der Pals, Hagen Kälsch, Thomas W. Mühlisen, Markus M. Nöthen, L. Adrienne Cupples, Muriel Caslake, Emanuele Di Angelantonio, John Danesh, Jerome I. Rotter, Sigurdur Sigurdsson, Quenna Wong, Raimund Erbel, Sekar Kathiresan, Olle Melander, Vilmundur Gudnason, Christopher J. O'Donnell, and Wendy S. Post. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *The New England journal of medicine*, 368(6):503–512, 2013.
- [40] Vidu Garg, Alecia N. Muth, Joshua F. Ransom, Marie K. Schluterman, Robert Barnes, Isabelle N. King, Paul D. Grossfeld, and Deepak Srivastava. Mutations in notch1 cause aortic valve disease. *Nature*, 437(7056):270–274, 2005.
- [41] Helmut Baumgartner, Judy Hung, Javier Bermejo, John B. Chambers, Thor Edvardsen, Steven Goldstein, Patrizio Lancellotti, Melissa LeFevre, Fletcher Miller, and Catherine M. Otto. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the european association of cardiovascular imaging and the american society of echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 18(3):254–275, 2017.
- [42] B. E. Strauer. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *The American journal of cardiology*, 44(5):999–1006, 1979.
- [43] Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. Dzhk-studie dedicate-dzhk6: [internet]. zitiert am 15.07.2019.
- [44] H. Treede. Katheterbasierte aortenklappenimplantation. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 27(1):8–16, 2013.
- [45] Susan Colilla, Ann Crow, William Petkun, Daniel E. Singer, Teresa Simon, and Xianchen Liu. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the u.s. adult population. *The American journal of cardiology*, 112(8):1142–1147, 2013.
- [46] Bouwe P. Krijthe, Anton Kunst, Emelia J. Benjamin, Gregory Y. H. Lip, Oscar H. Franco, Albert Hofman, Jacqueline C. M. Wittteman, Bruno H.

- Stricker, and Jan Heeringa. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European heart journal*, 34(35):2746–2751, 2013.
- [47] Massimo Zoni-Berisso, Fabrizio Lercari, Tiziana Carazza, and Stefano Domenicucci. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*, 6:213–220, 2014.
- [48] Sumeet S. Chugh, Rasmus Havmoeller, Kumar Narayanan, David Singh, Michiel Rienstra, Emelia J. Benjamin, Richard F. Gillum, Young-Hoon Kim, John H. McAnulty, Zhi-Jie Zheng, Mohammad H. Forouzanfar, Mohsen Naghavi, George A. Mensah, Majid Ezzati, and Christopher J. L. Murray. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*, 129(8):837–847, 2014.
- [49] Nina Oyen, Mattis F. Ranthe, Lisbeth Carstensen, Heather A. Boyd, Morten S. Olesen, Søren-Peter Olesen, Jan Wohlfahrt, and Mads Melbye. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(10):917–921, 2012.
- [50] Caroline S. Fox, Helen Parise, Ralph B. D’Agostino, Donald M. Lloyd-Jones, Ramachandran S. Vasan, Thomas J. Wang, Daniel Levy, Philip A. Wolf, and Emelia J. Benjamin. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, 291(23):2851–2855, 2004.
- [51] Han S. Lim, Scott R. Willoughby, Carlee Schultz, Cheryl Gan, Muayad Alasady, Dennis H. Lau, Darryl P. Leong, Anthony G. Brooks, Glenn D. Young, Peter M. Kistler, Jonathan M. Kalman, Matthew I. Worthley, and Prashanthan Sanders. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(8):852–860, 2013.
- [52] Ziad Hijazi, Jonas Oldgren, Agneta Siegbahn, Christopher B. Granger, and Lars Wallentin. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European heart journal*, 34(20):1475–1480, 2013.
- [53] Konstantina Mitrousi, Gregory Y. H. Lip, and Stavros Apostolakis. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: Implications in thromboprophylaxis in the era of novel oral anticoagulants. *Journal of atrial fibrillation*, 6(1):783, 2013.
- [54] Anna Sannino, Giuseppe Gargiulo, Gabriele Giacomo Schiattarella, Cinzia Perrino, Eugenio Stabile, Maria-Angela Losi, Maurizio Galderisi, Raffaele Izzo, Giovanni de Simone, Bruno Trimarco, and Giovanni Esposito. A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.

EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, 12(8):e1047–e1056, 2016.

- [55] Omar Abdul-Jawad Altisent, Eric Durand, Antonio J. Muñoz-García, Luis Nombela-Franco, Asim Cheema, Joelle Kefer, Enrique Gutierrez, Luis M. Benítez, Ignacio J. Amat-Santos, Vicenç Serra, Helene Eltchaninoff, Sami M. Alnasser, Jaime Elízaga, Antonio Dager, Bruno García Del Blanco, Maria Del Rosario Ortas-Nadal, Josep Ramon Marsal, Francisco Campelo-Parada, Ander Regueiro, Maria Del Trigo, Eric Dumont, Rishi Puri, and Josep Rodés-Cabau. Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions*, 9(16):1706–1717, 2016.
- [56] Rikke Sørensen, Gunnar Gislason, Christian Torp-Pedersen, Jonas Bjerring Olesen, Emil L. Fosbøl, Morten W. Hvidtfeldt, Deniz Karasoy, Morten Lamberts, Mette Charlot, Lars Køber, Peter Weeke, Gregory Y. H. Lip, and Morten Lock Hansen. Dabigatran use in danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ open*, 3(5), 2013.
- [57] Robert G. Hart, Lesly A. Pearce, and Maria I. Aguilar. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 146(12):857–867, 2007.
- [58] John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Martina Brueckmann, Christopher B. Granger, Arie P. Kappetein, Michael J. Mack, Jon Blatchford, Kevin Devenny, Jeffrey Friedman, Kelly Guiver, Ruth Harper, Yasser Khder, Maximilian T. Lobmeyer, Hugo Maas, Jens-Uwe Voigt, Maarten L. Simoons, and Frans van de Werf. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine*, 369(13):1206–1214, 2013.
- [59] Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffey, Jyotsna Garg, Guohua Pan, Daniel E. Singer, Werner Hacke, Günter Breithardt, Jonathan L. Halperin, Graeme J. Hankey, Jonathan P. Piccini, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Scott D. Berkowitz, Keith A. A. Fox, and Robert M. Califf. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 365(10):883–891, 2011.
- [60] Christopher B. Granger, John H. Alexander, John J. V. McMurray, Renato D. Lopes, Elaine M. Hylek, Michael Hanna, Hussein R. Al-Khalidi, Jack Ansell, Dan Atar, Alvaro Avezum, M. Cecilia Bahit, Rafael Diaz, J. Donald Easton, Justin A. Ezekowitz, Greg Flaker, David Garcia, Margarida Geraldes, Bernard J. Gersh, Sergey Golitsyn, Shinya Goto, Antonio G. Hermosillo, Stefan H. Hohnloser, John Horowitz, Puneet Mohan, Petr Jansky, Basil S. Lewis, Jose Luis Lopez-Sendon, Prem Pais, Alexander Parkhomenko, Freek W. A. Verheugt, Jun Zhu, and Lars Wallentin. Apixaban versus warfarin

in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 365(11):981–992, 2011.

- [61] Robert P. Giugliano, Christian T. Ruff, Eugene Braunwald, Sabina A. Murphy, Stephen D. Wiviott, Jonathan L. Halperin, Albert L. Waldo, Michael D. Ezekowitz, Jeffrey I. Weitz, Jindřich Špinar, Witold Ruzyllo, Mikhail Ruda, Yukihiro Koretsune, Joshua Betcher, Minggao Shi, Laura T. Grip, Shirali P. Patel, Indravadan Patel, James J. Hanyok, Michele Mercuri, and Elliott M. Antman. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 369(22):2093–2104, 2013.
- [62] Roxana Mehran, Sunil V. Rao, Deepak L. Bhatt, C. Michael Gibson, Adriano Caixeta, John Eikelboom, Sanjay Kaul, Stephen D. Wiviott, Venu Menon, Eugenia Nikolsky, Victor Serebruany, Marco Valgimigli, Pascal Vranckx, David Taggart, Joseph F. Sabik, Donald E. Cutlip, Mitchell W. Krucoff, E. Magnus Ohman, Philippe Gabriel Steg, and Harvey White. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*, 123(23):2736–2747, 2011.
- [63] Arie Pieter Kappetein, Stuart J. Head, Philippe G en ereux, Nicolo Piazza, Nicolas M. van Mieghem, Eugene H. Blackstone, Thomas G. Brott, David J. Cohen, Donald E. Cutlip, Gerrit-Anne van Es, Rebecca T. Hahn, Ajay J. Kirtane, Mitchell W. Krucoff, Susheel Kodali, Michael J. Mack, Roxana Mehran, Josep Rodés-Cabau, Pascal Vranckx, John G. Webb, Stephan Windecker, Patrick W. Serruys, and Martin B. Leon. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document (varc-2). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 42(5):S45–60, 2012.
- [64] Josep Rodés-Cabau, Marcos Gutiérrez, Rodrigo Bagur, Robert de Larocheli ere, Daniel Doyle, M elanie Côté, Jacques Villeneuve, Olivier F. Bertrand, Eric Larose, Juan Manazzoni, Philippe Pibarot, and Eric Dumont. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(20):1988–1999, 2011.
- [65] P. D. Lyden and G. T. Lau. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke*, 22(11):1345–1352, 1991.
- [66] Peter C. Austin and Elizabeth A. Stuart. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (iptw) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in medicine*, 34(28):3661–3679, 2015.

- [67] Brian K. Lee, Justin Lessler, and Elizabeth A. Stuart. Improving propensity score weighting using machine learning. *Statistics in medicine*, 29(3):337–346, 2010.
- [68] Rick A. Nishimura, Catherine M. Otto, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, John P. Erwin, Lee A. Fleisher, Hani Jneid, Michael J. Mack, Christopher J. McLeod, Patrick T. O’Gara, Vera H. Rigolin, Thoralf M. Sundt, and Anne-marie Thompson. 2017 aha/acc focused update of the 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, 135(25):e1159–e1195, 2017.
- [69] John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Martina Brueckmann, Christopher B. Granger, Arie P. Kappetein, Michael J. Mack, Jon Blatchford, Kevin Devenny, Jeffrey Friedman, Kelly Guiver, Ruth Harper, Yasser Khder, Maximilian T. Lobmeyer, Hugo Maas, Jens-Uwe Voigt, Maarten L. Simoons, and Frans van de Werf. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine*, 369(13):1206–1214, 2013.
- [70] Alvaro Avezum, Renato D. Lopes, Phillip J. Schulte, Fernando Lanas, Bernard J. Gersh, Michael Hanna, Prem Pais, Cetin Erol, Rafael Diaz, M. Cecilia Bahit, Jozef Bartunek, Raffaele de Caterina, Shinya Goto, Witold Ruzyllo, Jun Zhu, Christopher B. Granger, and John H. Alexander. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: Findings from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (aristotle) trial. *Circulation*, 132(8):624–632, 2015.
- [71] Anthony P. Carnicelli, Raffaele de Caterina, Jonathan L. Halperin, Giulia Renda, Christian T. Ruff, Marco Trevisan, Francesco Nordio, Michele F. Mercuri, Elliott Antman, and Robert P. Giugliano. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation*, 135(13):1273–1275, 2017.
- [72] David Jochheim, Magda Zadrozny, Ingrid Ricard, Tobias Mir Sadry, Hans Theiss, Moritz Baquet, Florian Schwarz, Axel Bauer, Alexander Khandoga, Sebastian Sadoni, Maximilian Pichlmaier, Joerg Hausleiter, Christian Hagl, Steffen Massberg, and Julinda Mehilli. Predictors of cerebrovascular events at mid-term after transcatheter aortic valve implantation - results from every-tavi registry. *International journal of cardiology*, 244:106–111, 2017.
- [73] Tarun Chakravarty, Lars Søndergaard, John Friedman, Ole de Backer, Daniel Berman, Klaus F. Kofoed, Hasan Jilaihawi, Takahiro Shiota, Yigal Abramowitz, Troels H. Jørgensen, Tanya Rami, Sharjeel Israr, Gregory Fontana, Martina de Knecht, Andreas Fuchs, Patrick Lyden, Alfredo Trento, Deepak L. Bhatt, Martin B. Leon, and Raj R. Makkar. Subclinical leaflet thrombosis in

- surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet (London, England)*, 389(10087):2383–2392, 2017.
- [74] Philipp Ruile, Jan Minners, Philipp Breitbart, Simon Schoechlin, Michael Gick, Gregor Pache, Franz-Josef Neumann, and Manuel Hein. Medium-term follow-up of early leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions*, 11(12):1164–1171, 2018.
- [75] Azeem Latib, Toru Naganuma, Mohamed Abdel-Wahab, Haim Danenberg, Linda Cota, Marco Barbanti, Helmut Baumgartner, Ariel Finkelstein, Victor Legrand, José Suárez de Lezo, Joelle Kefer, David Messika-Zeitoun, Gert Richardt, Eugenio Stabile, Gerrit Kaleschke, Alec Vahanian, Jean-Claude Laborde, Martin B. Leon, John G. Webb, Vasileios F. Panoulas, Francesco Maisano, Ottavio Alfieri, and Antonio Colombo. Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 8(4), 2015.
- [76] John Jose, Dmitriy S. Sulimov, Mohamed El-Mawardy, Takao Sato, Abdelhakim Allali, Erik W. Holy, Björn Becker, Martin Landt, Julia Kebernik, Bettina Schwarz, Gert Richardt, and Mohamed Abdel-Wahab. Clinical bioprosthetic heart valve thrombosis after transcatheter aortic valve replacement: Incidence, characteristics, and treatment outcomes. *JACC. Cardiovascular interventions*, 10(7):686–697, 2017.
- [77] Omar Abdul-Jawad Altisent, Eric Durand, Antonio J. Muñoz-García, Luis Nombela-Franco, Asim Cheema, Joelle Kefer, Enrique Gutierrez, Luis M. Benítez, Ignacio J. Amat-Santos, Vicenç Serra, Helene Eltchaninoff, Sami M. Alnasser, Jaime Elízaga, Antonio Dager, Bruno García Del Blanco, Maria Del Rosario Ortas-Nadal, Josep Ramon Marsal, Francisco Campelo-Parada, Ander Rigueiro, Maria Del Trigo, Eric Dumont, Rishi Puri, and Josep Rodés-Cabau. Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions*, 9(16):1706–1717, 2016.
- [78] Günter Breithardt, Helmut Baumgartner, Scott D. Berkowitz, Anne S. Hellkamp, Jonathan P. Piccini, Susanna R. Stevens, Yuliya Lokhnygina, Manesh R. Patel, Jonathan L. Halperin, Daniel E. Singer, Graeme J. Hankey, Werner Hacke, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, Kenneth W. Mahaffey, Keith A. A. Fox, and Robert M. Califf. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the rocket af trial. *European heart journal*, 35(47):3377–3385, 2014.
- [79] Andres M. Pineda, J. Kevin Harrison, Neal S. Kleiman, Michael J. Reardon, John V. Conte, Daniel P. O’Hair, Stanley J. Chetcuti, Jian Huang, Steven J. Yakubov, Jeffrey J. Popma, and Nirat Beohar. Clinical impact of baseline

chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 93(4):740–748, 2019.

- [80] Alexander C. Fanaroff, Pratik Manandhar, David R. Holmes, David J. Cohen, J. Kevin Harrison, G. Chad Hughes, Vinod H. Thourani, Michael J. Mack, Matthew W. Sherwood, W. Schuyler Jones, and Sreekanth Vemulapalli. Peripheral artery disease and transcatheter aortic valve replacement outcomes: A report from the society of thoracic surgeons/american college of cardiology transcatheter therapy registry. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 10(10), 2017.