

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Einfluss von Antikoagulation auf den Gradienten der
Aortenklappenprothese nach transfemoraler
Aortenklappenimplantation (TAVI)**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Clauss, geb. Schwenk, Andrea

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Krüger

Tag der Disputation: 22.07.2020

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	- 1 -
1.1	Aortenklappenstenose	- 1 -
1.1.1	Epidemiologie.....	- 1 -
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie	- 1 -
1.1.3	Einteilung der Aortenklappenstenose	- 2 -
1.1.4	Klinik.....	- 5 -
1.1.5	Diagnostik.....	- 5 -
1.2	Therapie der Aortenklappenstenose	- 7 -
1.2.1	Medikamentöse Therapie	- 7 -
1.2.2	Chirurgische Therapie	- 7 -
1.2.3	Interventionelle Therapie.....	- 7 -
1.3	Komplikationen nach TAVI.....	- 10 -
1.3.1	Neurologische Ereignisse nach TAVI.....	- 10 -
1.3.2	Klappenthrombose nach TAVI.....	- 10 -
1.4	Antithrombotische Therapie nach TAVI.....	- 13 -
1.4.1	Antithrombozytäre Therapie nach TAVI	- 13 -
1.4.2	Antikoagulation nach TAVI.....	- 14 -
1.5	Fragestellung	- 17 -
2.	Material und Methoden	- 18 -
2.1	Patientenkollektiv.....	- 18 -
2.2	Übersicht über das zeitliche klinische Management	- 18 -
2.3	Prozedurbeschreibung	- 20 -
2.4	Echokardiographie.....	- 21 -
2.5	Computertomographie (CT).....	- 24 -
2.6	Gefäßkomplikationen und Blutungen	- 24 -

2.7	Datenerfassung	- 25 -
2.8	Ethikkommission.....	- 25 -
2.9	Statistische Auswertung	- 26 -
3.	Ergebnisse.....	- 27 -
3.1	Patientenkollektiv & klinische Baseline-Charakteristika.....	- 27 -
3.1.1	Patientenkollektiv	- 27 -
3.1.2	Baseline-Charakteristika: Laborwerte	- 31 -
3.1.3	Baseline-Charakteristika: Medikamente.....	- 32 -
3.2	Prozedur.....	- 34 -
3.2.1	Prozedurale Charakteristika und Devices.....	- 34 -
3.2.2	Postprozedurale antithrombotische Therapie	- 36 -
3.3	Komplikationen und klinische Endpunkte	- 38 -
3.4	Echokardiographie.....	- 41 -
3.4.1	Präprozedurale echokardiographische Charakteristika	- 41 -
3.4.2	Postprozedurale echokardiographische Charakteristika.....	- 46 -
3.4.3	Echokardiographische Charakteristika im Follow-up.....	- 49 -
3.4.4	Veränderung des Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK.....	- 51 -
4.	Diskussion	- 57 -
4.1	Funktion der Klappenprothese nach TAVI	- 57 -
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	- 60 -
4.3	Veränderung des Druckgradienten mit bzw. ohne orale Antikoagulation ...	- 61 -
4.3.1	THV Thrombose.....	- 62 -
4.4	Klinische Endpunkte	- 67 -
4.5	Antithrombotische Therapie nach TAVI.....	- 69 -
4.6	Perspektiven	- 71 -
4.7	Limitationen	- 73 -

4.8	Klinische Schlussfolgerung	- 75 -
5.	Zusammenfassung	- 76 -
6.	Literaturverzeichnis	- 78 -
7.	Erklärung zum Eigenanteil	- 91 -
8.	Danksagung	- 92 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beurteilung des Schweregrads der AS	4 -
Abbildung 2: Management der schweren Aortenklappenstenose	9 -
Abbildung 3: THV Thrombose in der CT und der Effekt von Antikoagulation	12 -
Abbildung 4: Übersicht des zeitlichen Rahmens.....	19 -
Abbildung 5: Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit	22 -
Abbildung 6: Anzahl der Patienten mit und ohne postprozedurale OAK.	28 -
Abbildung 7: Logistic EuroSCORE	30 -
Abbildung 8: Antithrombotische Therapie vor TAVI.....	33 -
Abbildung 9: Postprozedurale antithrombotische Therapie	36 -
Abbildung 10: Relative Häufigkeit von postprozeduralen Komplikationen	40 -
Abbildung 11: BARC Blutung im Follow-up	40 -
Abbildung 12: Maximaler transvalvulärer Druckgradient präprozedural	42 -
Abbildung 13: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient präprozedural	43 -
Abbildung 14: Häufigkeit einer begleitenden Aortenklappeninsuffizienz.....	44 -
Abbildung 15: Maximaler transvalvulärer Druckgradient postprozedural.....	47 -
Abbildung 16: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient postprozedural	47 -
Abbildung 17: Maximaler transvalvulärer Druckgradient im Follow-up	50 -
Abbildung 18: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient im Follow-up.....	50 -
Abbildung 19: Maximale transvalvuläre Druckgradienten im Vergleich.	52 -
Abbildung 20: Mittlere transvalvuläre Druckgradienten im Vergleich.....	52 -
Abbildung 21: Differenzen der transvalvulären Druckgradienten	53 -
Abbildung 22: Veränderung der transvalvulären Druckgradienten ohne OAK	54 -
Abbildung 23: Veränderung der transvalvulären Druckgradienten mit OAK	55 -
Abbildung 24: Darstellung zur Übersicht der klinischen Zusammenhänge.....	59 -
Abbildung 25: Hypothetischer Prozess der Thrombosierung der Aortenprothese.....	65 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose	- 2 -
Tabelle 2: Klinische Baseline-Charakteristika.	- 29 -
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika: Laborwerte	- 31 -
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika: Antithrombotische Therapie	- 32 -
Tabelle 5: Baseline-Medikation.....	- 33 -
Tabelle 6: Prozedurale Charakteristika.....	- 34 -
Tabelle 7: Verwendete Prothesentypen und –größen	- 35 -
Tabelle 8: Postprozedurale antithrombotische Therapie	- 37 -
Tabelle 9: Komplikationen und klinische Endpunkte	- 39 -
Tabelle 10: Präprozedurale echokardiographische Charakteristika	- 42 -
Tabelle 11: Präprozedural bestehende Aortenklappeninsuffizienz	- 44 -
Tabelle 12: Präprozedural bestehende Mitralklappeninsuffizienz	- 45 -
Tabelle 13: Präprozedural bestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz	- 45 -
Tabelle 14: Echokardiographische Charakteristika nach TAVI.....	- 46 -
Tabelle 15: Postinterventionell bestehende Aortenklappeninsuffizienz	- 48 -
Tabelle 16: Echokardiographische Charakteristika im Follow-up	- 49 -
Tabelle 17: Veränderung der Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK.....	- 53 -
Tabelle 18: Gradientenanstieg um ≥ 10 mmHg.....	- 56 -

Abkürzungsverzeichnis

AHT	Arterielle Hypertonie
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AVR	chirurgischer Aortenklappenersatz
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CT	Computertomographie
CW-Doppler	continuous-wave Doppler
DAPT	Duale Antithrombozytäre Therapie
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MDCT	Multidetektor Computertomographie
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multislice computed tomography
NOAK	Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulation
OAK	Orale Antikoagulation
PAH	Pulmonalerterielle Hypertonie
PAP _{sys}	Pulmonalerterieller systolischer Druck
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
P _{max}	maximaler transvalvulärer Druckgradient
P _{mean}	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
PW-Doppler	pulsed-wave Doppler
SVi	Schlagvolumenindex
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
THV	Transcatheter Heart Valve = Transkatheter Herzklappe

TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIA	Transiente ischämische Attacke
TOE	Transösophageale Echokardiographie
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VARC	Valve Academic Research Consortium
VHD	Hämodynamische Dysfunktion
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
v_{\max}	maximale Flussgeschwindigkeit
Z. n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) bezeichnet eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn. Dabei werden eine subvalvuläre, valvuläre oder supra-valvuläre Obstruktion unterschieden (Arastéh, 2009).

1.1.1 Epidemiologie

Die AS ist mit 43 % aller Herzklappenfehler der häufigste Klappenfehler in Europa und Nordamerika. Die Prävalenz im Alter > 65 Jahre beträgt 2 - 7 % (Herold, 2017, Soler-Soler and Galve, 2000, Iung et al., 2003, Stewart et al., 1997, Otto et al., 1999, Vahanian et al., 2007).

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die AS kann degenerativ, angeboren oder rheumatisch bedingt sein.

Die häufigste Ätiologie der AS ist die Klappendegeneration durch Kalzifizierung im Alter > 55 Jahren (Arastéh, 2009). Dabei handelt es sich um einen aktiven Prozess, der Ähnlichkeiten zur Atherosklerose besitzt (Herold, 2017): Durch Membranruptur kommt es zur inflammatorischen Zellinfiltration und Lipidablagerungen (Goldbarg et al., 2007, Otto et al., 1994). Diese Prozesse stehen gleichzeitig im Zusammenhang mit Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonie und Nikotinabusus und weisen somit teilweise dieselben Risikofaktoren wie Atherosklerose auf (Goldbarg et al., 2007, Stewart et al., 1997).

Die kongenitale AS steht häufig im Zusammenhang mit einer bikuspiden Aortenklappe (Herold, 2017). Die rheumatische AS ist meist durch eine unbehandelte Streptokokkeninfektion bedingt und tritt in Industrieländern nur noch selten auf (Herold, 2017, Martins et al., 2017).

Physiologie der Aortenklappenstenose

Die verringerte Öffnungsfläche der Aortenklappe bei der AS führt gemäß des Kontinuitätsgesetzes zu einer Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit und des transvalvulären Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens. Aufgrund der erhöhten Nachlast steht der linke Ventrikel unter Druckbelastung. Dadurch kann sich eine konzentrische Hypertrophie des linken

Ventrikels entwickeln, die vorübergehend den Druckgradienten überwinden und das Herzzeitvolumen aufrechterhalten kann. Während die systolische Pumpfunktion oft lange gewährleistet ist, tritt häufig zunächst eine diastolische Dysfunktion auf und daraus resultierend ein Rückstau in die Lungenstrombahn (Herold, 2017).

1.1.3 Einteilung der Aortenklappenstenose

Die Klassifikation der Aortenklappenstenose erfolgt nach echokardiographischen Kriterien, ist jedoch in der Literatur nicht einheitlich (Bonow et al., 2006, Vahanian et al., 2007). Neben der Klappenöffnungsfläche (KÖF) werden in der klinischen Praxis auch die Flussrate sowie der mittlere transvalvuläre Druckgradient P_{mean} zur Klassifikation herangezogen. Darüber hinaus werden die linksventrikuläre Funktion, die Größe und Wanddicke, der Grad der Kalzifizierung, der Blutdruck und der funktionelle Status beurteilt, um klinische Entscheidungen zu treffen (Baumgartner et al., 2018).

In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird die AS wie folgt eingeteilt (Vahanian et al., 2007) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose

Einteilung anhand der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Vahanian et al., 2007, Baumgartner et al., 2009)

	Milde AS	Moderate AS	Schwere AS
Klappenöffnungsfläche (cm²)	>1,5 cm ²	1,0 – 1,5 cm ²	< 1 cm ²
P_{mean} (mmHg)	< 30 mmHg	30 – 50 mmHg	> 50 mmHg
Flussgeschwindigkeit v_{max} (m/s)	2,6 - 2,9 m/s	3,0 – 4,0 m/s	> 4m/s

AS = Aortenklappenstenose. P_{mean} = mittlerer transvalvulärer Druckgradient

Zur weiteren Beurteilung des Schweregrads der AS nach ESC-Leitlinien siehe Abbildung 1. Zunächst wird eine Einteilung in High-Gradient ($v_{\text{max}} \geq 4\text{m/s}$ und $P_{\text{mean}} \geq 40\text{ mmHg}$) und Low-Gradient ($v_{\text{max}} < 4\text{m/s}$ und $P_{\text{mean}} < 40\text{ mmHg}$) vorgenommen. Anhand des Schlagvolumenindex (SVi), der KÖF und der Ejektionsfraktion (EF) erfolgt eine weitere Unterteilung (Baumgartner et al., 2018):

High-Gradient AS ($KÖF < 1\text{cm}^2$, $P_{mean} > 40\text{ mmHg}$)

Liegt der transvalvuläre mittlere Druckgradient $P_{mean} > 40\text{ mmHg}$, so spricht man von einer High-Gradient AS; unabhängig davon, ob die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und der Schlagvolumenindex normal oder reduziert sind (Baumgartner et al., 2018).

Normal-flow, low-Gradient AS: ($KÖF < 1\text{ cm}^2$, $P_{mean} < 40\text{ mmHg}$)

Hier handelt es sich bei erhaltener EF ($\geq 50\%$) und normalem SVi ($> 35\text{ mL/m}^2$) um eine moderate AS; eine schwere AS erscheint unwahrscheinlich (Baumgartner et al., 2018).

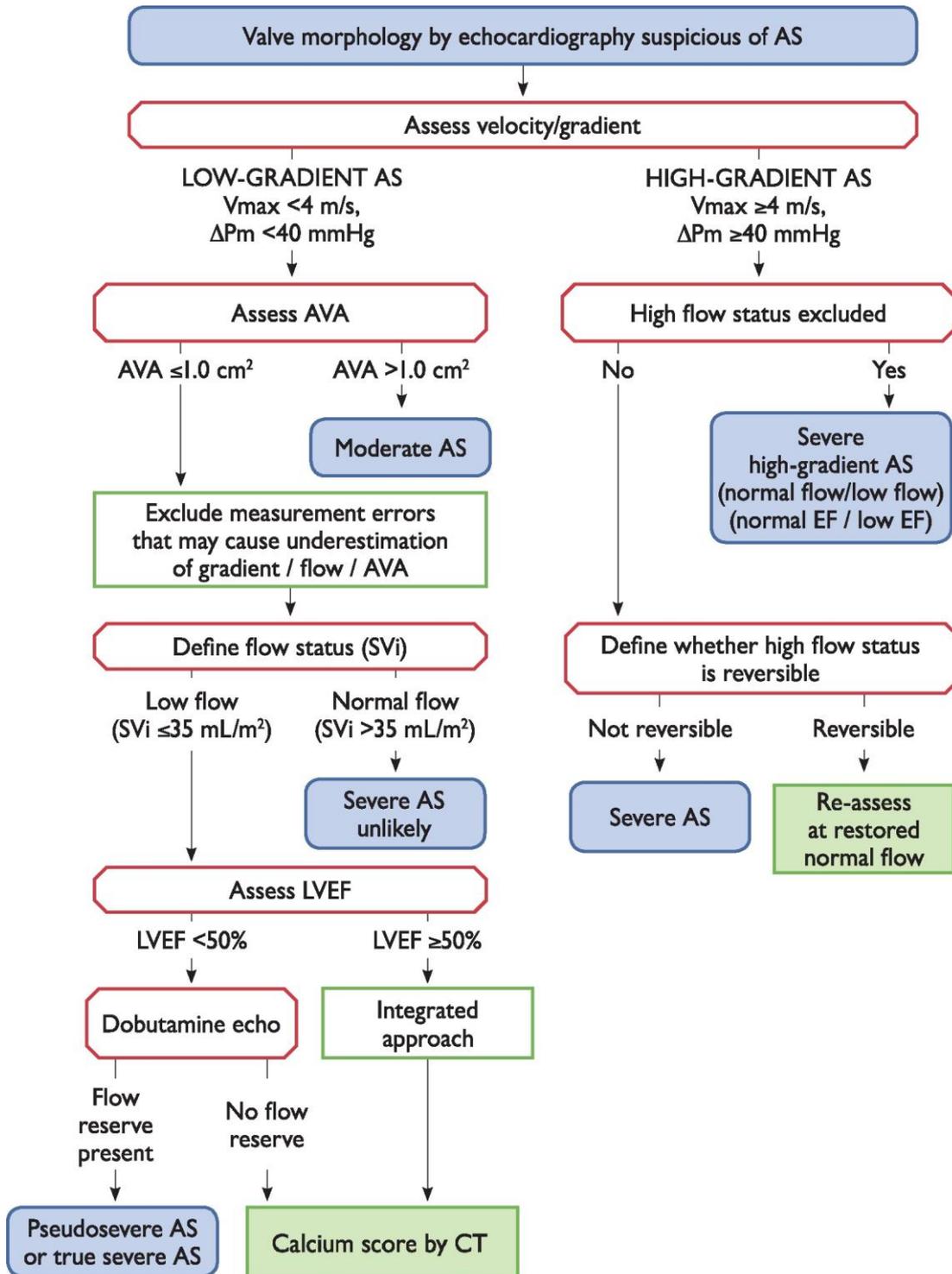
Im Vergleich zur Normal-flow, high-Gradient-AS wurden ein geringerer Schweregrad und weniger linksventrikuläre Umbauprozesse beobachtet (Carter-Storch et al., 2017).

Low-flow, low-gradient AS ($KÖF < 1\text{ cm}^2$, $P_{mean} < 40\text{ mmHg}$, $SVi \leq 35\text{ mL/m}^2$) mit $EF > 50\%$

Diese Form tritt häufig bei älteren Menschen mit arterieller Hypertonie auf. Um diese Form der AS zu diagnostizieren, müssen Messfehler oder andere Gründe für diese gemessenen Werte ausgeschlossen werden. Der im MSCT (multislice computed tomography) ermittelte Grad der Klappenkalzifikation korreliert mit dem Schweregrad und dem Outcome des Patienten (Baumgartner et al., 2018).

Low-flow, low gradient AS ($KÖF < 1\text{ cm}^2$, $P_{mean} < 40\text{ mmHg}$, $SVi \leq 35\text{ mL/m}^2$) mit reduzierter $EF < 50\%$

Hierbei tritt die differentialdiagnostische Herausforderung auf, die pseudoschwere AS von der wahren schweren AS zu unterscheiden, da die verminderte LVEF einerseits durch eine schwere AS bedingt, andererseits aber auch Folge einer linksventrikulären Pumpschwäche sein kann. Zur Differenzierung wird die Dobutamin-Stressechokardiographie durchgeführt (Herold, 2017). Im Vergleich zur wahren schweren AS kann bei der pseudoschweren AS die KÖF auf $> 1,0\text{ cm}^2$ steigen mit normaler Flussgeschwindigkeit. Diese vorhandene Flussreserve korreliert mit einem verbesserten Outcome (Baumgartner et al., 2018).



©ESC 2017

Abbildung 1: Beurteilung des Schweregrads der AS

(Baumgartner et al., 2018)

Herangehensweise laut ESC Leitlinien 2017 (Baumgartner et al., 2018). AS = Aortenklappenstenose; ΔP_m = mittlerer transvalvulärer Druckgradient; V_{max} = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit; AVA = Klappenöffnungsfläche; EF = Ejektionsfraktion; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SVi = Schlagvolumenindex; CT = Computertomographie.

1.1.4 Klinik

Die Überlebenskurve von Patienten mit schwerer AS zeigt, dass Patienten über viele Jahre oder sogar mehrere Jahrzehnte asymptomatisch bleiben können und dabei meist eine gute Prognose haben (Herold, 2017). Sobald die ersten Symptome auftreten, weist die Verlaufskurve einen Knick auf. Mit einer 2-Jahresüberlebensrate von < 50 % ist die Prognose von symptomatischen Patienten sehr schlecht (Erbel and Jakob, 2009, Herold, 2017).

Sobald die Patienten symptomatisch werden, ist die KÖF häufig bereits sehr eingeschränkt und der transvalvuläre Druckgradient erhöht (Herold, 2017). Typische Symptome sind Synkopen und Schwindel durch zerebrale Minderperfusion, Leistungsminderung und Luftnot durch Lungenstauung, Angina pectoris durch beeinträchtigten subendokardialen Blutfluss sowie Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod (Herold, 2017).

1.1.5 Diagnostik

In der klinischen Untersuchung ist insbesondere die Auskultation hinweisend. Typisch für eine Aortenklappenstenose ist ein spindelförmiges, raues Systolikum mit Punctum maximum im 2. ICR parasternal rechts mit Fortleitung in die Carotiden, sowie möglicherweise eine paradoxe Spaltung des 2. Herztons bei hochgradiger Stenose. Außerdem ist in manchen Fällen ein Pulsus tardus et parvus tastbar (Herold, 2017).

EKG-Veränderungen können bei höhergradiger Stenose sichtbar sein: Linkstyp, Linkshypertrophiezeichen (Sokolow-Lyon-Index für Linkshypertrophie: $S_{V1} + R_{V5 \text{ oder } 6} > 3,5 \text{ mV}$), T-Negativierung (V_{4-6}). Jedoch können Hypertrophiezeichen auch bei hochgradiger AS fehlen (Herold, 2017).

Die Echokardiographie spielt eine wesentliche Rolle in der Diagnostik und dient einerseits der Beurteilung einer möglichen Intervention, andererseits ist es Routine-Verfahren beim Follow-up nach Interventionen (Zamorano et al., 2011).

Echokardiographisch kann die AS durch sichtbare morphologische Veränderungen, Ermittlung der mittleren und maximalen transvalvulären Druckgradienten (P_{mean} und P_{max}), der Berechnung der KÖF, Messung der Vorhof- und Kammergrößen und der Funktionsbeurteilung der Ventrikel diagnostiziert werden (Herold, 2017). Die Ermittlung des transvalvulären Druckgradienten, der KÖF und der

Strömungsgeschwindigkeit werden standardmäßig bei allen Patienten mit AS empfohlen (Baumgartner et al., 2009).

Die Stressechokardiographie wird zudem in den ESC-Leitlinien empfohlen, um den Anstieg des mittleren Druckgradienten und der linksventrikulären Funktion unter Belastung zu testen (Baumgartner et al., 2018).

Die transösophageale Echokardiographie (TOE) wird zudem vor Transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI) empfohlen, um Anomalien der Aortenklappe und die Anatomie des Aortenrings zu inspizieren sowie die Anzahl der Taschen und die Größe des Anulus aortae (Zamorano et al., 2011).

MRT und CT bieten weitere Möglichkeiten zur Diagnostik einer AS durch die Berechnung des transvalvulären Druckgradienten, KÖF und Beurteilung der Anatomie und Funktion (Herold, 2017). Zudem können die Geometrie der Klappe, des Aortenrings und der Aorta ascendens, sowie mögliche Kalzifikationen erfasst und quantifiziert werden (Clavel et al., 2013).

Lässt sich die Stenose durch die nicht-invasiven Verfahren nicht ausreichend quantifizieren, besteht die Möglichkeit einer Linksherzkatheter-Untersuchung (Herold, 2017, Baumgartner et al., 2018).

1.2 Therapie der Aortenklappenstenose

Die Therapie der Aortenklappenstenose lässt sich in drei Gruppen einteilen: medikamentöse Therapie, chirurgische Therapie und TAVI.

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Im Vergleich zum natürlichen Verlauf einer AS erzielt eine medikamentöse Therapie keine Verbesserung des Outcomes und stellt somit keine Alternative zum Aortenklappenersatz dar (Baumgartner et al., 2018, Belkin et al., 2011). Auch Statine zeigen keinen positiven Effekt auf die Progression der AS (Baumgartner et al., 2018, Gerds et al., 2010, Chan et al., 2010). Jedoch sollten Symptome der Herzinsuffizienz und bestehende arterielle Hypertonie leitliniengerecht medikamentös behandelt werden (Baumgartner et al., 2018, Ponikowski et al., 2016, Bonow et al., 2006).

1.2.2 Chirurgische Therapie

Über einige Jahre hinweg hat sich der chirurgische Aortenklappenersatz (AVR) als die Methode der Wahl etabliert (Baumgartner et al., 2018, Pereira et al., 2002). In Studien zeigten Patienten mit schwerer AS nach AVR bessere Überlebensraten als ohne AVR (Pereira et al., 2002, Pai et al., 2008, Schwarz et al., 1982).

Bei symptomatischer AS sollte aufgrund der steil abfallenden Überlebenskurve eine frühe Therapie angestrebt werden (Baumgartner et al., 2018). Ausnahmezustand ist ein Patient mit hoher Komorbidität, dessen voraussichtliche Überlebenszeit < 1 Jahr beträgt oder der keinen Nutzen durch eine Operation zu erwarten hat (Baumgartner et al., 2018).

Die operative Mortalität nach AVR liegt bei Patienten zwischen 1 - 8 % (Vahanian et al., 2012). Hohes Alter, Komorbiditäten, weibliches Geschlecht, Notfalloperation, pulmonale Hypertonie, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, koexistente KHK (koronare Herzkrankheit), vorhergehende Bypass- oder Klappen-Operation erhöhen das operative Risiko (Vahanian et al., 2012), welches anhand des EuroScores abgeschätzt werden kann (Kuwaki et al., 2015).

1.2.3 Interventionelle Therapie

Ballonvalvuloplastie

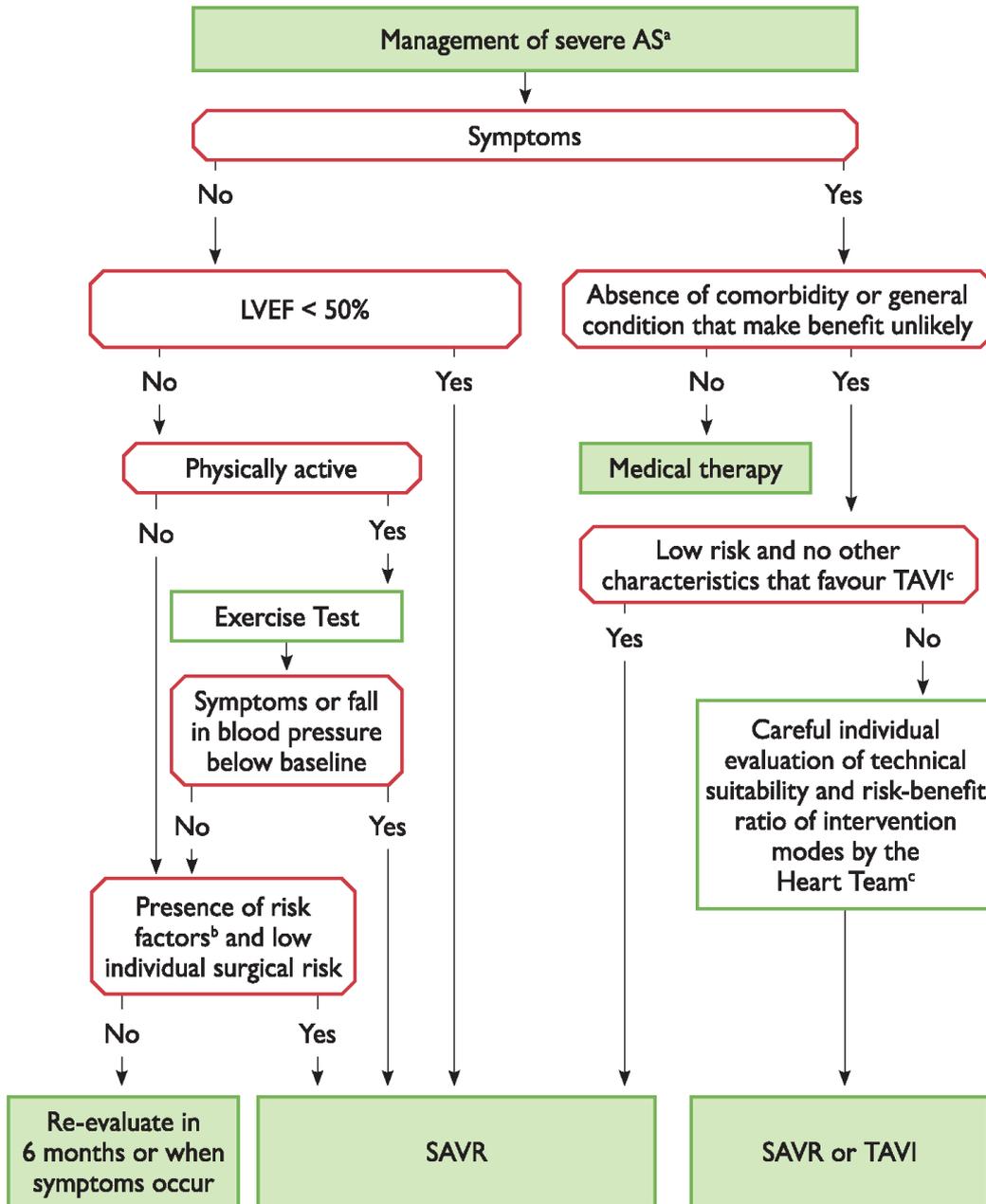
Ballonvalvuloplastie wird überwiegend bei hämodynamisch instabilen Patienten eingesetzt, um die Zeit bis zur Operation oder TAVI zu überbrücken. In speziellen

Fällen kann es auch als palliative Intervention eingesetzt werden (Vahanian et al., 2012).

Transkatheter Aortenklappenimplantation

Die Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) stellt eine interventionelle Alternative zur operativen AVR dar und hat sich mit zunehmendem technischem Fortschritt zur Standardtherapie einer schweren AS für Patienten mit hohem und intermediärem operativen Risiko etabliert (Baumgartner et al., 2018). Während die TAVI in ihren Anfangszeiten hauptsächlich für Hochrisikopatienten die Therapie der Wahl darstellte (Vahanian et al., 2008, Vahanian et al., 2012), erweiterte sich das Indikationsgebiet und schloss auch Patienten mit geringerem operativem Risiko ein: so wurden in der PARTNER II-Studie (Leon et al., 2016) die AVR und TAVI bei Patienten mit intermediärem OP-Risiko verglichen. Dabei zeigte sich die TAVI gegenüber der AVR hinsichtlich Mortalität und Schlaganfallrate gleichwertig. Hämodynamisch zeigten sich nach TAVI signifikant größere Klappenöffnungsflächen und niedrigere transvalvuläre Druckgradienten als nach AVR (Leon et al., 2016).

Neuere Studien untersuchen inzwischen auch das Outcome von Patienten mit geringem operativem Risiko nach TAVI. Die PARTNER-3-Studie und weitere Studien zeigten, dass TAVI hinsichtlich der klinischen Endpunkte Tod und schwerem Schlaganfall der operativen AVR nicht unterlegen (Popma et al., 2019, Ueshima et al., 2018), sondern sogar überlegen sei (Mack et al., 2019). Abbildung 2 stellt die leitliniengerechten Empfehlungen zum Management der schweren Aortenklappenstenose graphisch dar (Baumgartner et al., 2018).



©ESC 2017

Abbildung 2: Management der schweren Aortenklappenstenose

(Baumgartner et al., 2018)

Nach ESC Leitlinien 2017 (Baumgartner et al., 2018). AS = Aortenklappenstenose.

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. SAVR = operativer Aortenklappenersatz.

TAVI = Transkatheter Aortenklappenimplantation.

1.3 Komplikationen nach TAVI

Klinisch relevante Komplikationen einer TAVI sind neben neurologischen Ereignissen auch Klappenthrombosen, welche mutmaßlich der Hauptgrund für eine Klappendysfunktion sind (Geisler et al., 2018).

1.3.1 Neurologische Ereignisse nach TAVI

Nach Daten der PARTNER-Studie, einer großen randomisierten Studie, war die Rate aller neurologischen Ereignisse (Schlaganfall und TIA = transiente ischämische Attacke) innerhalb der ersten 30 Tage mit 5,5 %, nach einem Jahr mit 8,3 % in der TAVI-Gruppe ungefähr doppelt so hoch als nach chirurgischer AVR (Smith et al., 2011). In der später durchgeführten PARTNER-2-Studie lag die 30-Tage-Schlaganfallrate nach TAVI bei 4,2 % (Leon et al., 2016). Die meisten Schlaganfälle waren hierbei sog. Major strokes und gingen mit erhöhter 30-Tages-Mortalität einher (Eggebrecht et al., 2012). Jedoch habe sich die Schlaganfallrate im Laufe der Jahre mit zunehmender Erfahrung der Operateure und technischem Fortschritt verbessert und aktuell sei das Schlaganfallrisiko so hoch wie bei konventioneller AVR (Athappan et al., 2014).

Die ca. 10-tägige frühe Phase nach TAVI ist hinsichtlich neurologischer Ereignisse besonders risikobehaftet: ca. 50 – 60 % der Schlaganfälle treten periprozedural innerhalb der ersten 24 Stunden auf, die Mehrheit innerhalb der ersten Woche (Kleiman et al., 2016, Miller et al., 2012, Athappan et al., 2014). Assoziationen eines frühen Schlaganfalls nach TAVI mit höheren Raten an pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), zerebrovaskulären Erkrankungen und früheren TIAs wurden beobachtet (Kleiman et al., 2016). Zudem seien neurologische Ereignisse nach TAVI in der frühen Phase eher anatomisch- und prozedur-bedingt, während die späte Phase vielmehr unter dem Einfluss der Komorbiditäten stehe (Miller et al., 2012, Kleiman et al., 2016).

1.3.2 Klappenthrombose nach TAVI

Laut VARC-Kriterien spricht man von einer Klappenthrombose, wenn sich an der Herzklappe oder in der Nähe der Klappe ein Thrombus befindet, der den Blutfluss

behindert, die Klappenfunktion beeinträchtigt oder aufgrund seiner Größe einer Behandlung bedarf (Kappetein et al., 2013).

Die Pathophysiologie der Klappenthrombose lässt sich mit der Virchow-Trias erklären (Gencbay et al., 1998): Demnach ist eine Thrombusformation durch Veränderungen der endothelialen, hämodynamischen und/ oder hämostatischen Faktoren bedingt. Im Fall einer Klappenprothese beeinflussen die Biokompatibilität der Prothese und die Interaktion zwischen Prothese und Nahtzone wesentlich die endothelialen Faktoren. Die hämodynamischen Faktoren werden durch die Charakteristika der Klappe und des Patienten (z. B. Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, Zellzahl des Blutes) bestimmt. Lokalisiert können beispielsweise turbulente Strömungen entstehen und eine Thrombusformation begünstigen. Zur optimalen Einstellung der hämostatischen Faktoren ist insbesondere die postinterventionelle antithrombotische Therapie entscheidend (Roudaut et al., 2007).

Darüber hinaus fördert das Gewebe der degenerierten Aortenklappe die Ansammlung von Gewebethromboplastin (tissue factor), Thrombin und pro-inflammatorischen Molekülen. Die Durchführung einer TAVI kann dazu führen, dass der gesamte Kreislauf den prothrombotischen und proinflammatorischen Molekülen ausgesetzt wird, sodass das Risiko eines thromboembolischen Geschehens steigt (Geisler et al., 2018). Dabei tritt eine Klappenthrombose jedoch nur selten in der akuten Phase auf, sondern häufiger subakut oder chronisch (Geisler et al., 2018, Roudaut et al., 2007). Im Durchschnitt wurden Klappenthrombosen nach 9 ± 7 Monaten postinterventionell festgestellt (Mylotte et al., 2015), sowohl im Zeitfenster der DAPT (dualen antithrombozytären Therapie), als auch nach abgeschlossener DAPT unter fortlaufender Einnahme von ASS (Acetylsalicylsäure) (Mylotte et al., 2015).

Das Auftreten einer THV (Transcatheter Heart Valve) Thrombose wird teilweise in der Literatur als seltene Komplikation eingeschätzt, selbst in vielen größeren Studien wurde von keinem Patienten mit THV Thrombose berichtet (Mylotte et al., 2015). Jedoch schildern zunehmend Einzelberichte deren Auftreten (Tay et al., 2011, Sanon et al., 2014, Latib et al., 2013, Pache et al., 2013, Pingpoh et al., 2014) und der Anteil an Patienten mit symptomatischer Klappenthrombose nach TAVI betrage bis zu 1 % (Chakravarty et al., 2016). Klinische Symptome sind meist Dyspnoe, jedoch sind auch Myokardinfarkt und Herzstillstand möglich (Mylotte et al., 2015). Diagnostisch können

neben der Anamnese mit Feststellung der Compliance des Patienten (Trepels et al., 2009) auch echokardiographische Nachweise einer Klappendysfunktion, Verdickung der Klappe, erhöhter Gradient und eingeschränkte Mobilität der Klappe (Mylotte et al., 2015, Trepels et al., 2009, Lancellotti et al., 2013, Latib et al., 2013) wegweisend sein. Weitere Studien wiesen mittels MDCT Inzidenzraten von 7-40 % nach (Makkar et al., 2015, Hansson et al., 2016, Pache et al., 2016), wobei über 80 % der Fälle subklinisch verliefen und nur durch die MDCT detektiert wurden (Hansson et al., 2016). Ein postinterventionelles antithrombotisches Therapieregime ohne Warfarin zeigte sich als prädisponierend (Makkar et al., 2015, Hansson et al., 2016). Darüber hinaus konnte auch die therapeutische Wirksamkeit von Antikoagulation beobachtet werden (Mylotte et al., 2015, Latib et al., 2013, Makkar et al., 2015) (siehe Abbildung 3). Durch diese Erkenntnisse nimmt die klinische Bedeutung der THV Thrombosen zu, da sie mit Schlaganfall, Herzversagen oder reduzierter Funktionsfähigkeit der Klappenprothese assoziiert sind (Hansson et al., 2016, Geisler et al., 2018).

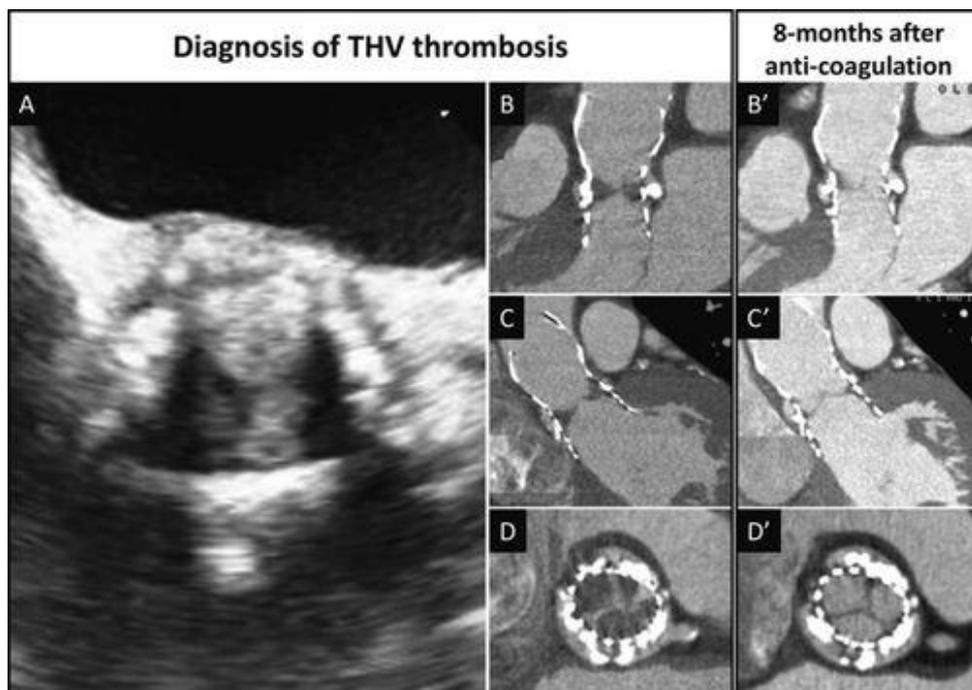


Abbildung 3: THV Thrombose in der CT und der Effekt von Antikoagulation

(Latib et al., 2015)

A: thrombotische Auflagerung in der Echokardiographie. B-D: hypodense Thromben der Taschen der Klappenthrombose in der CT ohne Anzeichen einer Kalzifizierung oder Dislokation. B' – D': Verschwinden der Thromben nach 8-monatiger Antikoagulation. (Latib et al., 2015)

1.4 Antithrombotische Therapie nach TAVI

Sowohl antithrombozytäre Therapie, als auch Antikoagulation haben eine große Bedeutung in der antithrombotischen Therapie nach TAVI. Wie jedoch die optimale antithrombotische Therapie nach TAVI aussehen sollte, ist noch unklar (Abdul-Jawad Altisent et al., 2016, Cerrato et al., 2017)

1.4.1 Antithrombozytäre Therapie nach TAVI

Es ist von großer klinischer Relevanz, das optimale Gleichgewicht zwischen ausreichender Gerinnungshemmung zur Verringerung des Schlaganfallrisikos und vertretbarem Blutungsrisiko einzustellen (Ahmad et al., 2018). Vorherrschende antithrombotische Therapie nach TAVI ist die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT). Jedoch ist die Dauer der DAPT nicht klar definiert und unterscheidet sich in europäischen und amerikanischen Leitlinien (Ahmad et al., 2018). Die ESC-Leitlinien von 2017 empfehlen eine DAPT mit ASS und einem Thienopyridin für 3-6 Monate, danach eine Monotherapie mit ASS oder einem Thienopyridin (Baumgartner et al., 2018). Die AHA/ACC-Leitlinien von 2014 empfehlen für die ersten 6 Monate eine DAPT mit Clopidogrel 75 mg + ASS 75-100 mg pro Tag, danach eine Monotherapie mit ASS lebenslang (Evidenzklasse IIb) (Nishimura et al., 2014). Dem entsprechend richtet sich die aktuelle gängige Therapie, jedoch gilt diese als nicht evidenz-basiert (Ussia et al., 2011). Mehrere kleinere Studien stellen die Effizienz von DAPT infrage und es sei noch nicht gesichert, wie die optimale antithrombozytäre Therapie aussehen sollte (Durand et al., 2014). Einige Studien konnten keinen Vorteil einer DAPT im Vergleich zu einer Monotherapie feststellen; es gäbe keinen Unterschied in der Mortalitätsrate, Schlaganfallrate und Myokardinfarktrate, jedoch würden im Rahmen der Monotherapie weniger vaskuläre Probleme und weniger starke oder lebensbedrohliche Blutungen auftreten. Demzufolge wird die DAPT nach TAVI im Vergleich zu einer Monotherapie teilweise kritisch beäugt (Ussia et al., 2011, Durand et al., 2014, Stabile et al., 2014, Sterling et al., 2015, Rodes-Cabau et al., 2017, Hassell et al., 2015).

Wie aktuell die antithrombozytäre Therapie nach TAVI international durchgeführt wird, zeigt das Ergebnis der WRITTEN-Studie (Cerrato et al., 2017): bei einer online Umfrage wurden 250 große Zentren in 38 unterschiedlichen Ländern befragt, in denen TAVIs durchgeführt werden. Die Dauer der DAPT variierte hierbei zwischen ein, drei

und ≥ 6 Monaten. Zudem bestehen Unterschiede bezüglich der Antikoagulation nach TAVI bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF). So wurden zum Teil eine Antikoagulation allein, Antikoagulation + ASS, Antikoagulation + Clopidogrel oder seltener eine Triple Therapie durchgeführt (Cerrato et al., 2017).

1.4.2 Antikoagulation nach TAVI

Neben dem bestehenden Spannungsfeld zwischen Schlaganfall, Herzinfarkt und Blutungen rücken weitere Herausforderungen wie THV Thrombose und Vorhofflimmern und deren Therapie und Prävention ins Gesichtsfeld, sowie die Bedeutung von Antikoagulation (Geisler et al., 2018).

Vitamin-K-Antagonisten

Nachdem in einigen Studien der protektive und therapeutische Effekt von Antikoagulation hinsichtlich THV Thrombose festgestellt werden konnte (Mylotte et al., 2015, Hansson et al., 2016, Latib et al., 2013, Makkar et al., 2015, Chakravarty et al., 2017, Pache et al., 2016), wurde die Erwägung einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) für mindestens 3 Monate nach TAVI für Patienten mit geringem Blutungsrisiko in die ACC/AHA Leitlinien 2017 aufgenommen, obwohl Antikoagulation bei Patienten mit Bioprothese ohne VHF bisher nicht empfohlen ist (Class of Recommendation IIb, Level of evidence B-NR) (Nishimura et al., 2017). Der Nutzen von Nicht-Vitamin-K-antagonistischer Oraler Antikoagulation (NOAK) sei bei dieser Patientengruppe noch unbekannt (Nishimura et al., 2017), wobei die Effektivität von NOAKs in einer Beobachtungsstudie festgestellt werden konnte (Chakravarty et al., 2017).

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Eine weitere Herausforderung stellt die antithrombotische Therapie nach TAVI bei Patienten mit VHF dar, welches eine häufige Komorbidität von TAVI-Patienten ist (Mok et al., 2013). Circa 30 % der TAVI-Patienten haben in ihrer Anamnese paroxysmales oder chronisches VHF. Bei weiteren 10 – 15 % lässt sich postprozedural neu aufgetretenes VHF beobachten (Jung and Rodes-Cabau, 2014). Somit besteht bei fast 50 % der TAVI-Patienten aufgrund von VHF eine Indikation zur Antikoagulation (Jung and Rodes-Cabau, 2014, Prystowsky et al., 2015, Kirchhof et al., 2017). Eine

Studie konnte zeigen, dass insbesondere neu aufgetretenes VHF mit einem erhöhten Risiko von subakuten (1 – 30 Tage nach TAVI) zerebrovaskulären Ereignissen einhergeht, während chronisches VHF v.a. mit späteren (> 30 Tage nach TAVI) zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert war (Nombela-Franco et al., 2012).

In der klinischen Praxis aktuell werden VKA bei VHF normalerweise 3 – 4 Tage vor TAVI abgesetzt, bei hohem thromboembolischen Risiko wird Heparin zur Überbrückung verabreicht; postprozedural werden VKA wieder angesetzt (Iung and Rodes-Cabau, 2014). Jedoch sind noch keine klaren Empfehlungen vorhanden bezüglich der antithrombotischen Therapie nach TAVI (Iung and Rodes-Cabau, 2014). Leitliniengerecht ist Antikoagulation bei VHF indiziert (Nishimura et al., 2017), doch die Frage ist, ob Antikoagulation allein genügt oder ob nach TAVI zusätzlich zur Antikoagulation eine antithrombozytäre Therapie durchgeführt werden sollte (Iung and Rodes-Cabau, 2014). Solch eine Kombinationstherapie wird jedoch aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos kontrovers betrachtet (Johnson et al., 2008, Iung and Rodes-Cabau, 2014).

Eine Multicenter-Studie verglich eine Kombinationstherapie aus Warfarin + antithrombozytärer Therapie mit Warfarin allein nach TAVI bei Patienten mit VHF (Abdul-Jawad Altisent et al., 2016). Durch die Kombinationstherapie konnte keine Reduktion von Schlaganfall, kardiovaskulären Ereignissen oder Tod erzielt werden, jedoch traten mehr lebensbedrohliche Blutungen auf (Abdul-Jawad Altisent et al., 2016).

Ähnliche randomisierten Studien, die VKA mit antithrombozytärer Therapie nach TAVI bei Patienten ohne Indikation für orale Antikoagulation verglichen, gibt es bisher noch nicht (Geisler et al., 2018).

NOAK (Nicht Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulation)

Bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF stellen NOAKs eine Alternative für VKAs dar zur Prävention von Schlaganfällen (Heidbuchel et al., 2015). Eine Metaanalyse von randomisierten Studien (Ruff et al., 2014), die NOAKs mit Warfarin bei Patienten mit VHF verglichen, konnte zeigen, dass unter Therapie mit NOAKs insgesamt weniger Schlaganfälle, thromboembolische Ereignisse und eine geringere Mortalitätsrate auftraten, sowie eine geringere Rate an intrakraniellen Blutungen (Ruff et al., 2014).

Außerdem besitzen VKAs eine geringere therapeutische Breite als NOAKs und bedürfen aus diesem Grund regelmäßigem Monitoring, während bei NOAKs der Effekt eher vorhersagbar ist und daher keine regelmäßigen, engmaschigen Kontrollen notwendig sind (Kirchhof et al., 2017). Daher bieten sie laut Leitlinien eine gute Alternative für VKAs zur Schlaganfallprävention (Kirchhof et al., 2017) und werden auch für Patienten nach TAVI attraktiver (Geisler et al., 2018).

1.5 Fragestellung

Zunehmend werden in Fallberichten und Studien vom Auftreten einer THV Thrombose nach TAVI berichtet. Diese verlaufen meist subklinisch (Hansson et al., 2016), können jedoch in einer Klappendysfunktion resultieren und klinisch manifest bis lebensgefährlich werden (Hansson et al., 2016, Geisler et al., 2018). Diagnostisch wegweisend ist u.a. die echokardiographische Bestimmung der transvalvulären Druckgradienten. Nicht nur im Falle einer klinisch manifesten THV Thrombose sind diese meist erhöht (Cordoba-Soriano et al., 2015, Mylotte et al., 2015, Trepels et al., 2009, Lancellotti et al., 2013), sondern auch subklinische THV Thrombosen zeigen eine Assoziation zu höheren transvalvulären Druckgradienten und stärkeren Druckanstiegen (Chakravarty et al., 2017). Orale Antikoagulation erwies sich sowohl bei klinischen, als auch subklinischen Klappenthrombosen als therapeutisch wirksam und protektiv (Makkar et al., 2015, Mylotte et al., 2015, Latib et al., 2013). Daher kam zunehmend die Frage auf, ob routinemäßige OAK nach TAVI empfehlenswert sei und mit einem besseren Outcome als die aktuelle leitliniengerechte DAPT (Baumgartner et al., 2018) einhergeht. Der Einfluss von Antikoagulation auf die Klappenfunktion ist bisher noch nicht ausreichend untersucht und die antithrombotische Therapie nach TAVI wird derzeit unterschiedlich gehandhabt (Cerrato et al., 2017). Während das Vorhandensein von VHF eine Indikation zur Antikoagulation darstellt (Iung and Rodes-Cabau, 2014), wird darüber hinaus untersucht, ob auch Patienten ohne Indikation zur Oralen Antikoagulation davon profitieren könnten bei vertretbarem Blutungsrisiko (Geisler et al., 2018).

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob im Langzeit-Follow-up Auswirkungen von unterschiedlichen antithrombotischen Therapieregimen auf die Klappenfunktion zu beobachten sind. Dabei sollen insbesondere die transvalvulären Druckgradienten als Parameter der Klappenfunktion nach TAVI und deren Änderung im Nachuntersuchungszeitraum bei Patienten mit und ohne postprozedurale OAK verglichen werden. Darüber hinaus soll das klinische Outcome hinsichtlich Blutungen und Schlaganfall in den beiden Patientengruppen ermittelt werden.

2. Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse von periprozeduralen Komplikationen, echokardiographischem und klinischem Verlauf von Patienten mit transfemorale Aortenklappenimplantation am UKT (Universitätsklinikum Tübingen) durchgeführt.

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste alle Patienten am UKT, welche zwischen Februar 2014 und März 2017 einer TAVI-Prozedur unterlagen, in der Gesamtheit 530 Patienten. Davon wurden jedoch nur die Patientendaten analysiert, bei denen ein 1-Jahres-Follow-up vorhanden war. Somit verblieben 235 Patienten, die analysiert wurden.

2.2 Übersicht über das zeitliche klinische Management

Zur Übersicht des zeitlichen Rahmens von Prozedur und echokardiographischen Untersuchungen siehe Abbildung 4.

Präprozedural wurde eine ausführliche Anamnese durchgeführt, sowie die klinische Ausgangssituation durch eine echokardiographische Untersuchung und eine Computertomographie festgestellt zur Planung der TAVI. Nach TAVI wurden die Patienten zunächst auf Intensivstation überwacht, später auf Normalstation verlegt. Postprozedural vor Entlassung aus dem Krankenhaus wurde eine weitere transthorakale Echokardiographie durchgeführt, welche die echokardiographischen Baseline-Daten bildeten, sowie eine Dopplersonographie der Leistengefäße zur Ermittlung eventueller Gefäßkomplikationen.

Im weiteren Verlauf wurden die Patienten auf mögliche Komplikationen untersucht. In regelmäßigen zeitlichen Abständen wurden Follow-ups mit Anamnese und transthorakaler Echokardiographie durchgeführt: nach 30 Tagen, nach 1 Jahr postinterventionell und danach jährlich.

Im Zeitraum von Juni 2017 bis Mai 2018 wurden die präprozeduralen, prozeduralen und postprozeduralen Daten inklusive aller Follow-up-Untersuchungen bis zum aktuellsten Follow-up erhoben.

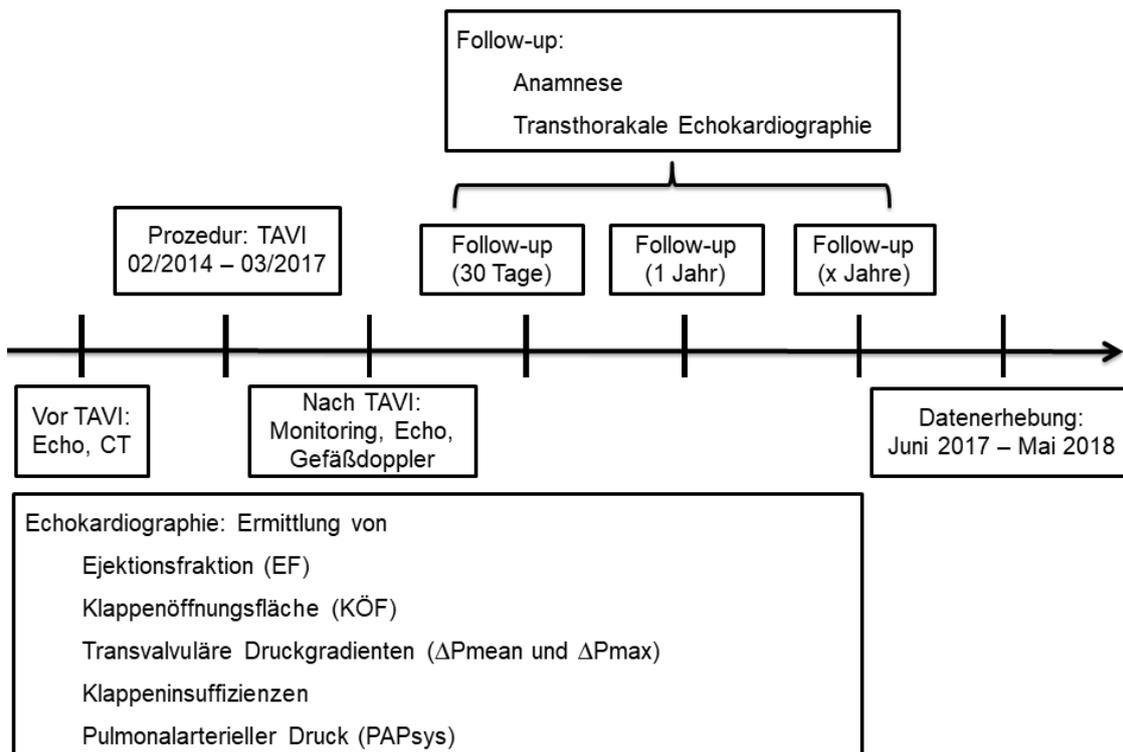


Abbildung 4: Übersicht des zeitlichen Rahmens

Dargestellt ist eine Übersicht über die zeitliche Abfolge von Prozedur, Echokardiographie, Follow-up Untersuchungen bis hin zur Datenerhebung.

2.3 Prozedurbeschreibung

Das Vorgehen erfolgte wie in der Literatur beschrieben:

Ein Tag vor TAVI wurden die Patienten mit 600 mg Clopidogrel und 500 mg ASS prämediziert. Der Eingriff erfolgte unter Lokalanästhesie (2 % Lidocain) und ggf. leichter Sedierung unter Dimenhydrinat (30 – 60 mg) oder Midazolam (1 - 2 mg). Vor Einführen des Schleusensystems wurden die Patienten mit Piritramid (3 – 5 mg) analgetisch behandelt. Das periprozedurale Monitoring beinhaltete ein 3-Kanal-EKG, kontinuierliche Sauerstoff-Sättigung und hämodynamische Überwachung durch den Katheter in der Femoralarterie (Bocksch et al., 2016).

Die Ballonvalvuloplastie der Aorta erfolgte während ventrikulärem rapid pacing (Binder et al., 2013). Ein Einführungskatheter wurde über den Führungsdraht bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Unter Erstellung eines Angiogramms der Aortenwurzel und Fluoroskopie erfolgte die Positionierung und Expansion der THV mit anschließender Kontrolle. Die femorale Zugangsseite wurde mit einem perkutanen Verschlusssystem (Prostar oder Proglide) verschlossen.

Der Patient wurde für mindestens 24 h am Monitor auf Intensivstation überwacht.

Postprozedurale antithrombotische Therapie

Patienten ohne Indikation zur Antikoagulation wurden mit dualer antithrombozytärer Therapie behandelt, d. h. eine Kombination aus ASS (lebenslang) und Clopidogrel (75 mg täglich für 3 Monate). Patienten mit Vorhofflimmern und somit einer Indikation zur Antikoagulation erhielten eine Kombinationstherapie aus Antikoagulation mit Marcumar oder NOAK und Clopidogrel. Die Entscheidung über das Ausmaß der antithrombotischen Therapie und des Therapieregimes wurde dabei individuell je nach Risikoprofil des einzelnen Patienten gefällt. So wurde beispielsweise bei einzelnen Patienten mit hohem Thromboserisiko und vorheriger koronarer Stentimplantation eine Triple-Therapie durchgeführt; einige Patienten mit hohem Blutungsrisiko erhielten hingegen lediglich eine antithrombotische Monotherapie.

2.4 Echokardiographie

Bei der transthorakalen Echokardiographie wurden folgende Parameter ermittelt, um den Schweregrad der Aortenklappenstenose zu quantifizieren und postprozedural die Funktionsfähigkeit der Klappenprothese zu untersuchen.

Ejektionsfraktion (EF)

Die EF wurde im Vierkammerblick und ggf. Zweikammerblick visuell oder mithilfe der Simpson-Methode ermittelt. Dabei wird der linke Ventrikel entlang seiner Längsachse virtuell in zahlreiche Scheiben geschnitten und somit das enddiastolische und endsystolische Volumen berechnet. Daraus lässt sich die Ejektionsfraktion ableiten (Erbel et al., 1980).

Klappenöffnungsfläche (KÖF)

Wie in der Literatur beschrieben, wurde die Klappenöffnungsfläche mithilfe der Kontinuitätsgleichung ermittelt (Baumgartner et al., 2009):

$$KÖF = \frac{CSA_{LVOT} \cdot VTI_{LVOT}}{VTI_{AV}}$$

CSA_{LVOT} bezeichnet die Querschnittsfläche der Aorta ascendens im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und wurde mithilfe des gemessenen Durchmessers im LVOT berechnet.

VTI_{LVOT} ist das Integral der Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt, das mithilfe des pulsed-wave (PW)-Dopplers gemessen wurde.

VTI_{AV} bezeichnet das entsprechende Korrelat über der Aortenklappe, das mithilfe des continuous-wave (CW)-Dopplers ermittelt wurde.

Mittlerer und maximaler transvalvulärer Druckgradient (P_{mean} und P_{max})

Der transvalvuläre Druckgradient wurde unter Anwendung der Bernoulli-Formel berechnet (Baumgartner et al., 2009):

$$P = 4v_{\max}^2 \text{ bzw. } mean$$

“v” (velocity) bezeichnet die Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe und wurde mittels CW-Doppler gemessen (siehe Abbildung 5).

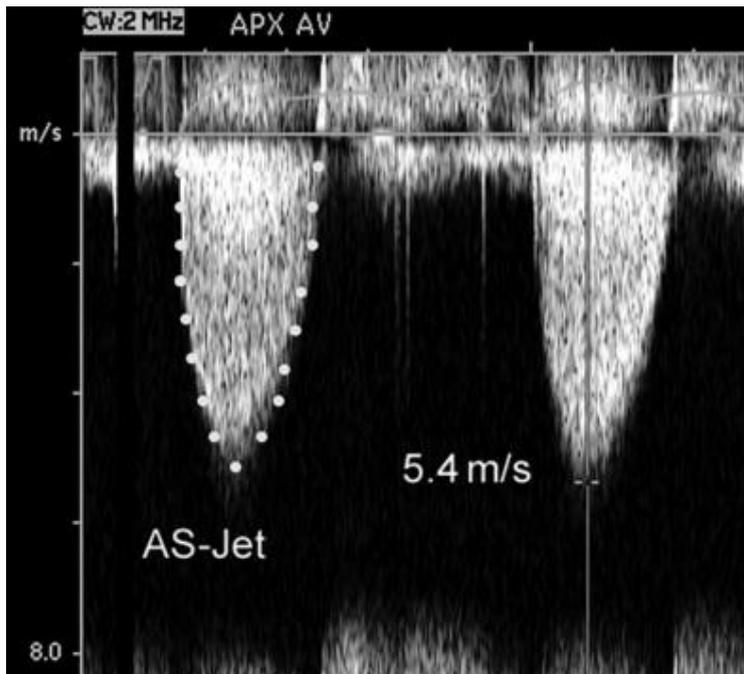


Abbildung 5: Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit

(Baumgartner et al., 2009)

Dargestellt ist die echokardiographische Messung der maximalen Flussgeschwindigkeit im CW-Doppler bei schwerer Aortenklappenstenose. Daraus kann der mittlere transvalvuläre Druckgradient berechnet werden (Baumgartner et al., 2009).

Klappeninsuffizienz und valvuläre Regurgitation

Mit der Farbdoppler-Funktion wurde der Patient auf präprozedural bestehende Klappeninsuffizienzen der Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe untersucht und im Falle einer Insuffizienz der Schweregrad ermittelt.

Alle anderen Herzklappen wurden darüber hinaus auf weitere bestehende Pathologien überprüft.

Postprozedurale Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz nach VARC-Kriterien

Paravalvuläres Leck nach TAVI ist ein häufig auftretender Befund, zudem konnte eine Assoziation mit erhöhter später Mortalität beobachtet werden (Kodali et al., 2012). Aus diesem Grund wurden die Patienten im Rahmen der postprozeduralen Echokardiographie auf das Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) untersucht und ggf. eine Graduierung anhand der VARC-Kriterien vorgenommen. Diese Kriterien lassen sich in semiquantitative Parameter und quantitative Parameter gliedern. Die semiquantitativen Parameter beinhalten den im PW-Doppler sichtbaren

diastolischen Rückfluss und das Ausmaß der paravalvulären Regurgitation. Zu den qualitativen Parametern zählen das zurückfließende Volumen, die zurückfließende prozentuale Fraktion und die Regurgitationsfläche. Anhand dieser Kriterien wird die AI nach VARC in mild, moderat und schwer eingeteilt (Kappetein et al., 2013).

Dobutamin-Stressechokardiographie

Bei Patienten mit einer low-flow-Aortenstenose wurde zudem eine Dobutamin-Stressechokardiographie durchgeführt, um die pseudoschwere AS von der wahren schweren AS zu unterscheiden (Baumgartner et al., 2018). Im Vergleich zur wahren schweren AS ist bei der pseudoschweren AS eine Kontraktilitätsreserve vorhanden, sodass unter Stress die KÖF größer ist als unter gewöhnlichen Bedingungen. Bei der wahren AS hingegen kann sich die KÖF unter Stress nicht verbessern (Baumgartner et al., 2018).

2.5 Computertomographie (CT)

Zur exakten Bildgebung der Größenverhältnisse der Aortenklappe und Aorta ascendens wurde bei jedem Patienten präprozedural eine CT durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen wie beispielsweise hochgradige Niereninsuffizienz bestanden. Hieraus wurden die Fläche und der Durchmesser des Anulus sowie der Abstand der beiden Koronararterien vom Anulus aortae ermittelt. Anhand der Anulusgröße wurde die entsprechende Prothesengröße bei der Implantation gewählt. Außerdem wurde der Durchmesser der Arteria femoralis communis/ Arteria iliaca externa beidseits gemessen, um zu verifizieren, ob der Zustand der Femoralgefäße einen transfemorale Zugang zulassen.

2.6 Gefäßkomplikationen und Blutungen

Postprozedural und vor Entlassung wurde außerdem eine sonographische Untersuchung der Leistengefäße durchgeführt, um eventuelle Blutungen, ein Pseudoaneurysma oder sonstige Gefäßkomplikationen zu detektieren.

Blutungen wurden anhand der BARC-Kriterien (Mehran et al., 2011) klassifiziert. BARC Typ 1 umfasst dabei Blutungen, die keiner professionellen medizinischen Therapie bedürfen. Typ 2 hingegen sind Blutungen, die einer medizinischen Therapie bedürfen, jedoch nicht die Kriterien von Typ 3, 4 oder 5 erfüllen. Typ 3 a, b und c beinhalten u.a. Blutungen mit relevantem Abfall von Hämoglobin. Typ 4 bezeichnet Blutungen, die mit Koronararterienbypass assoziiert sind; Typ 5 bezeichnet fatale Blutungen (Mehran et al., 2011).

Gefäßkomplikationen wurden anhand der VARC-2 Kriterien (Kappetein et al., 2013) in große und kleine Gefäßkomplikationen (major und minor vascular complications) klassifiziert.

2.7 Datenerfassung

Anhand des OP- und Prozedurschlüssels OPS wurden die entsprechenden Patienten, die im oben genannten Zeitraum eine TAVI bekommen hatten, aus der Datenbank (digitale Patientenakte SAP System) ermittelt. Mittels Arztbriefe, Untersuchungsbefunde, Prozedurbericht und ggf. weiteren benötigten Berichten wurden aus der elektronischen Krankenakte des UKT die notwendigen Informationen und Daten erlesen und tabellarisch festgehalten.

Dabei wurden demographische Parameter der einzelnen Patienten und die Baseline-Charakteristika erfasst, wobei wesentliche vorbestehende Grunderkrankungen (u.a. kardiale Grunderkrankungen), kardiale Eingriffe, Medikamenteneinnahme vor und nach Entlassung, Laborparameter und Zustand und Durchmesser der Becken-/Beingefäße inbegriffen waren. Zudem wurde der Risiko Score der Patienten ermittelt anhand des Euro-Score I und STS-Score. Darüber hinaus wurden periinterventionelle Parameter, peri- und postinterventionelle Komplikationen sowie prä- und postinterventionelle echokardiographische Messwerte erfasst.

2.8 Ethikkommission

Die Ethikkommission genehmigte die retrospektive, pseudonymisierte Auswertung der individuellen Patientendaten, die in der Diagnostik und Therapie entstanden sind. Bei der Übertragung aus der Krankenakte in die Studienakte, d. h. vor Beginn der wissenschaftlichen Arbeit, wurden alle Patientendaten pseudonymisiert. Die Ethikkommission forderte in ihrem Votum dazu keine informierte Einwilligungserklärung der untersuchten Patienten (Projektnummer 341/2017BO2).

2.9 Statistische Auswertung

Die Analysen der gesammelten Patientendaten wurden mithilfe des Programms SPSS Statistics® Version 24 (IBM 2016) durchgeführt. Die Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zur Analyse von kontinuierlichen Variablen wurde der T-Test verwendet, bei kategorischen Variablen der Chi-Quadrat-Test bzw. Fishers exact test.

Differenzen wurden bei kontinuierlichen Variablen berechnet und danach ebenfalls mit dem T-Test analysiert.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, nominale Daten als absolute Häufigkeit mit $n = x$ und relative Häufigkeit in Prozent.

Das Konfidenzintervall entspricht dem 95%-Intervall. Das Signifikanzniveau wurde bei einem zweiseitigen p-Wert $< 0,05$ erreicht. Ab diesem Wert wurde die Nullhypothese abgelehnt.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurde am Universitätsklinikum Tübingen zwischen Februar 2014 und März 2017 bei 530 Patienten eine TAVI durchgeführt und deren Daten erfasst. Davon waren bei 235 Patienten eine oder mehrere Follow-up-Untersuchungen erfasst, die mindestens 1 Jahr nach der Prozedur stattgefunden hatten. In Hinblick auf das Ziel, die Druckgradienten nach mindestens einem Jahr zu untersuchen, wurden diese 235 Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen mindestens ein Follow-up nach ≥ 1 Jahr vorlag.

3.1 Patientenkollektiv & klinische Baseline-Charakteristika

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv mit seinen Vorerkrankungen und klinischen Baseline-Charakteristika vorgestellt.

3.1.1 *Patientenkollektiv*

Das analysierte Patientenkollektiv mit insgesamt 235 Patienten wurde bei den Analysen in zwei Gruppen unterteilt: die Patientengruppe ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK) ($n = 140$) und die Patientengruppe mit postprozeduraler OAK ($n = 95$) (siehe Abbildung 6). Auffallend ist, dass in beiden Gruppen jeweils mehr Frauen als Männer waren: 56,4 % Frauen in der Gruppe ohne OAK, 57,9 % Frauen in der Gruppe mit OAK, insgesamt 134 Frauen (57 %) und 101 Männer (43 %) (siehe Tabelle 2)

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der TAVI betrug $79,9 \pm 6,9$ Jahre. Die Patienten mit postprozedurale OAK waren mit $81,3 \pm 5,7$ Jahren signifikant älter als die Patienten ohne OAK mit $78,9 \pm 7,5$ Jahren ($p = 0,006$). Der mittlere BMI der Patienten betrug im Durchschnitt in der Gesamtkohorte $26,7 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ und wies keinen signifikanten Unterschied in den Patientengruppen mit bzw. ohne OAK auf.

Der mittlere logistic Euro SCORE I war bei den Patienten mit postprozeduraler OAK mit einem Wert von $22,34 \pm 12,8$ signifikant höher als bei denjenigen ohne OAK ($p = 0,001$) (siehe Abbildung 7), d. h. der körperliche Zustand der Patienten mit postprozeduraler OAK war zum Zeitpunkt vor der Prozedur mit einem höheren OP-Risiko assoziiert als bei der Patientengruppe ohne OAK. Als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor bestand arterielle Hypertonie (AHT) mit 79,1 % der Gesamtkohorte. Hyperlipoproteinämie mit 38,7 % der Gesamtkohorte und Diabetes

mellitus (DM) mit 34,9 % der Gesamtkohorte waren weitere häufige Risikofaktoren, die jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen aufzeigten (siehe Tabelle 2).

Häufige und relevante Vorerkrankungen in der Patientenpopulation waren Vorhofflimmern (38,7 % der Gesamtkohorte), Niereninsuffizienz mit einer GFR < 60 ml/min (47,2 %) sowie Koronare Herzkrankheit (60,4 %), jeweils ohne signifikanten Unterschied in den beiden Patientengruppen. Einen signifikanten Unterschied zeigte die Prävalenz von pAVK (17,0 % der Gesamtkohorte, 21,4 % der Patienten ohne postprozedurale OAK, 10,5 % der Patienten mit OAK, $p = 0,03$) und pulmonaler Hypertonie (PAH) mit einem pulmonalarteriellen systolischen Druck $PAP_{sys} > 25$ mmHg (20,9 % der Gesamtkohorte, 15,0 % der Patienten ohne OAK, 29,5 % der Patienten mit OAK, $p = 0,007$). Weitere Vorerkrankungen waren Zustand nach (Z. n.) Myokardinfarkt, Z. n. Perkutaner Intervention/ Stent, Z. n. Bypass-OP, Z. n. Aortenklappenersatz, Z. n. Schrittmacher-Implantation (siehe Tabelle 2).

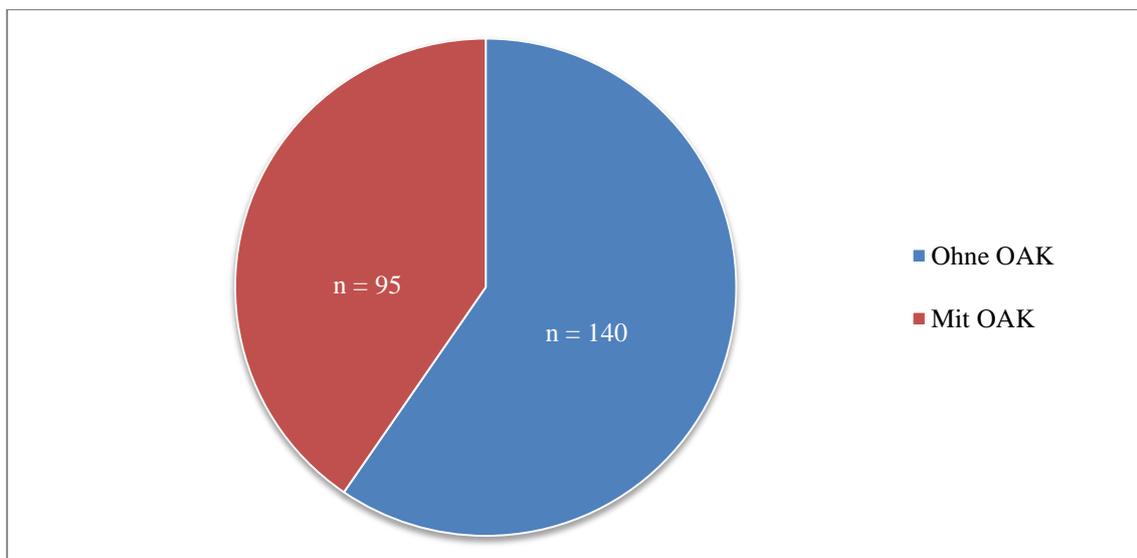


Abbildung 6: Anzahl der Patienten mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK).

Gesamt = 235 Patienten. Davon 140 Patienten ohne OAK, 95 Patienten mit OAK.

Tabelle 2: Klinische Baseline-Charakteristika.

Anzahl und prozentualer Anteil jeweils in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK).

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
Männer	101 (43,0 %)	61 (43,6 %)	40 (42,1 %)	0,82
Frauen	134 (57 %)	79 (56,4 %)	55 (57,9 %)	0,82
Alter [Jahre]	79,9 ± 6,9	78,9 ± 7,5	81,3 ± 5,7	0,006
Größe [cm]	165,7 ± 8,6	165,1 ± 8,6	166,5 ± 8,5	0,26
Gewicht [kg]	73,4 ± 14,2	73,1 ± 13,3	73,9 ± 15,6	0,7
Euro Score [%]	19,1 ± 12,4	16,76 ± 11,2	22,34 ± 12,8	0,001
Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten				
BMI [kg/m²]	26,7 ± 4,8	26,7 ± 5,3	26,5 ± 5,0	0,54
Adipositas	39 (18,8 %)	25 (20,5 %)	14 (16,5 %)	0,47
Arterielle Hypertonie	186 (79,1 %)	110 (78,6 %)	76 (80,0 %)	0,79
Hyperlipoproteinämie	91 (38,7 %)	61 (43,6 %)	30 (31,6 %)	0,06
Diabetes mellitus	82 (34,9 %)	51 (36,4 %)	31 (32,6 %)	0,55
Vorhofflimmern	91 (38,7 %)	10 (7,1 %)	81 (85,3 %)	<0,001
Niereninsuffizienz	111 (47,2 %)	60 (42,9 %)	51 (53,7 %)	0,1
KHK gesamt	142 (60,4 %)	88 (62,9 %)	54 (56,8 %)	0,76
1- Gefäß-KHK	41 (17,4 %)	25 (17,9 %)	16 (16,8 %)	
2-Gefäß-KHK	46 (19,6 %)	30 (21,4 %)	16 (16,8 %)	
3-Gefäß-KHK	55 (23,4 %)	33 (23,6 %)	22 (23,2 %)	
Z. n. Myokardinfarkt	35 (14,9 %)	21 (15,0 %)	14 (14,7 %)	0,96
Z. n. PCI/ Stent	67 (28,5 %)	42 (30,0 %)	25 (26,3 %)	0,54
Z. n. Bypass-OP	15 (6,4 %)	9 (6,4 %)	6 (6,3 %)	0,97
Z. n. AK-Ersatz	5 (2,1 %)	2 (1,4 %)	3 (3,2 %)	0,40
pAVK	40 (17,0 %)	30 (21,4 %)	10 (10,5 %)	0,03
PA_{mean} > 25 mmHg	49 (20,9 %)	21 (15,0 %)	28 (29,5 %)	0,007
Schrittmacher vor TAVI	30 (12,8 %)	13 (9,3 %)	17 (17,9 %)	0,052
<p>BMI = Body Mass Index. Adipositas = BMI ≥ 30 kg/m² Niereninsuffizienz = GFR < 60 ml/min. KHK = Koronare Herzkrankheit. PCI = Perkutane Intervention. AK = Aortenklappe. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. PA_{mean} = mittlerer pulmonalerarterieller Druck</p>				

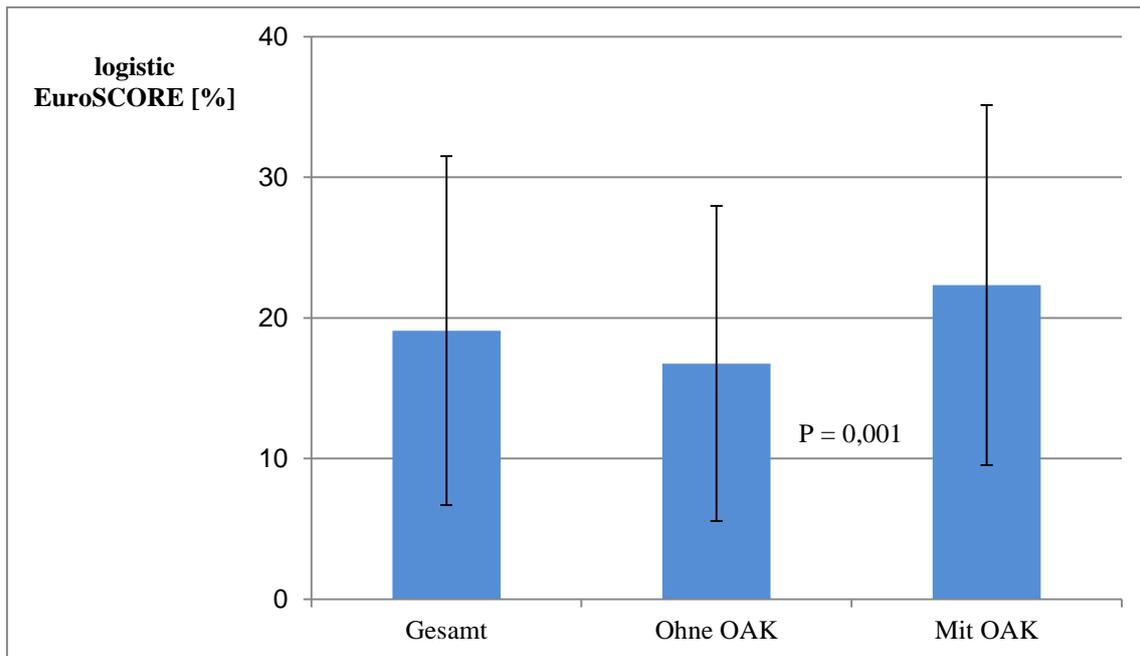


Abbildung 7: Logistic EuroSCORE

In der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit bzw. ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK). Der EuroSCORE der Patienten mit postprozeduraler OAK war signifikant höher als in der Patientengruppe ohne OAK. $P = 0,001$.

3.1.2 Baseline-Charakteristika: Laborwerte

Tabelle 3 stellt die Analyseergebnisse der Laborwerte zur Nierenfunktion, des Hämoglobins sowie die Thrombozytenanzahl dar. Es zeigte sich, dass bei den Patienten mit postprozeduraler OAK die Konzentration von Kreatinin im Serum signifikant höher war ($p = 0,02$) und die GFR signifikant geringer ($p = 0,03$) als bei den Patienten ohne OAK. Durchschnittlich lag das Serumkreatinin bei $1,1 \pm 0,4$ mg/dl in der Gesamtkohorte, die GFR bei $63,4 \pm 22,6$ ml/min. Das Hämoglobin und die Thrombozytenanzahl ergaben keinen signifikanten Unterschied in den beiden Patientengruppen ($p = 0,76$ und $p = 0,76$).

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika: Laborwerte

Nierenfunktion (Kreatinin und GFR), Hämoglobin (Hb) und Thrombozytenanzahl in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozedurale Antikoagulation vor Prozedur.

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	$1,1 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,5$	0,02
GFR [ml/min]	$63,4 \pm 22,6$	$66,0 \pm 22,2$	$59,5 \pm 22,8$	0,03
Hb [g/dl]	$11,9 \pm 2,4$	$12,0 \pm 2,1$	$11,9 \pm 2,7$	0,7
Thrombozyten [1000/μl]	$215,5 \pm 77,1$	$214,2 \pm 80,4$	$217,3 \pm 72,5$	0,76

3.1.3 Baseline-Charakteristika: Medikamente

Bereits vor TAVI unterlagen viele Patienten einer antithrombotischen Therapie, am häufigsten ASS (siehe Tabelle 4 und Abbildung 8). Die Häufigkeit einer vorbestehenden Medikation mit ASS betrug 43,8 % (n = 103), mit einem P2Y12-Inhibitor 23,8 % (n = 56), mit Marcumar 14 % (n = 33) und mit NOAK 10,2 % (n = 24). Teilweise handelte es sich dabei um Kombinationen von zwei oder mehr antithrombotisch wirksamen Medikamenten.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika: Antithrombotische Therapie

Anzahl und Anteil der antithrombotischen Medikation in der Gesamtkohorte vor TAVI aufgrund von Vorerkrankungen oder vorbestehenden Indikationen.

	Anzahl	Anteil
Antithrombozytäre Therapie		
ASS	103	43,8 %
P2Y12-Inhibitor gesamt	56	23,8 %
Clopidogrel	51	21,7 %
Ticagrelor	2	0,9 %
Prasugrel	3	1,3 %
Orale Antikoagulation		
Marcumar	33	14 %
NOAK gesamt	24	10,2 %
Rivaroxaban	18	7,7 %
Apixaban	5	2,1 %
Dabigatran	1	0,4 %
ASS = Acetylsalicylsäure. NOAK = Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulation.		

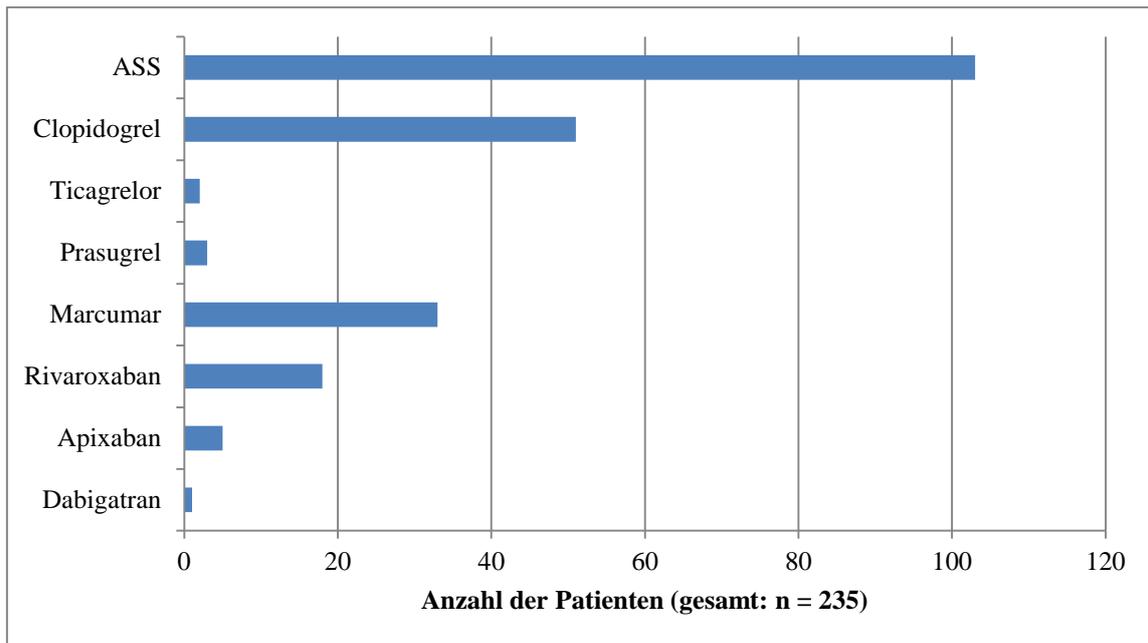


Abbildung 8: Antithrombotische Therapie vor TAVI

In dieser Abbildung ist dargestellt, wie viele Patienten der Gesamtkohorte (n = 235) antithrombotisch wirksame Medikamente bereits vor Prozedur einnahmen. Ein Großteil der Patienten nahm bereits präprozedural ASS (Acetylsalicylsäure) ein. Auch eine Medikation unter Clopidogrel und Marcumar bestand relativ häufig. Teilweise handelte es sich Kombinationen von zwei oder mehr antithrombotisch wirksamen Medikamenten.

Weitere häufige Medikamente der Baseline-Medikation (siehe Tabelle 5) waren Betablocker (71,1 %), ACE-Hemmer (57,4 %), AT1-Blocker (21,7 %) und Statine (65,1 %). Letztere waren bei den Patienten ohne OAK signifikant häufiger Teil der Baseline-Medikation als bei den Patienten mit postprozeduraler OAK (p = 0,02).

Tabelle 5: Baseline-Medikation

Häufige vorbestehende medikamentöse Therapie in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK).

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
Betablocker	167 (71,1 %)	93 (66,4 %)	74 (77,9%)	0,06
ACE-Hemmer	135 (57,4 %)	78 (55,7 %)	57 (60,0%)	0,51
AT1-Blocker	51 (21,7 %)	31 (22,1 %)	20 (21,1 %)	0,84
Statine	153 (65,1 %)	102 (72,9 %)	51 (53,7 %)	0,02

3.2 Prozedur

Nachfolgend werden Analyseergebnisse von prozeduralen Charakteristika dargestellt.

3.2.1 Prozedurale Charakteristika und Devices

Prozedurale Charakteristika

Die prozeduralen Charakteristika sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Durchleuchtungszeit mit Röntgenstrahlung betrug im Mittel $11,1 \pm 5,2$ min in der Gesamtkohorte und es wurde im Durchschnitt $139,35 \pm 55,2$ ml Kontrastmittel verwendet. Bei 72,3 % der Gesamtkohorte wurde eine Prädilatation durchgeführt, bei 1,7 % eine Postdilatation. Der Eingriff erfolgte bei 99,1 % der Patienten in Lokalanästhesie. Es wurde bei den analysierten prozeduralen Charakteristika kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen festgestellt.

Tabelle 6: Prozedurale Charakteristika

Häufigkeiten und Mittelwerte der prozeduralen Charakteristika in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK).

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
Durchleuchtungszeit [min]	11,1 ± 5,2 (n = 230)	11,4 ± 6,0 (n = 137)	10,7 ± 3,9 (n = 93)	0,37
Kontrastmittel [ml]	139,35 ± 55,2 (n = 232)	145,4 ± 50,8 (n = 138)	130,5 ± 60,3 (n = 94)	0,06
Prädilatation	170 (72,3 %) (n = 235)	104 (74,3 %) (n = 140)	66 (69,5 %) (n = 95)	0,42
Postdilatation	4 (1,7 %) (n = 235)	1 (0,7 %) (n = 140)	3 (3,2 %) (n = 95)	0,31
Anästhesie				
Lokalanästhesie	229 (99,1 %) (n = 231)	137 (99,3 %)	92 (98,9 %)	0,78
Allgemeinanästhesie	2 (0,9 %) (n = 231)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	0,78

Prothesentypen

Bei 86 % des Patientenkollektivs wurde eine Edwards Sapien 3 Aortenklappe in unterschiedlichen Größen implantiert. In selteneren Fällen wurde eine Core Valve (9,8 %) oder eine Symetis-Aortenklappe (1,7 %) verwendet. Die Häufigkeit der verwendeten Klappen waren in der Patientenpopulation mit bzw. ohne postprozedurale OAK nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Verwendete Prothesentypen und –größen

Zunächst ist jeweils zu jedem Prothesentyp die Gesamtanzahl aufgelistet. Nachfolgend dargestellt ist die genauere Auflistung der Häufigkeiten je nach Prothesengröße. p = 0,19.

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
Edwards Sapien 3	202 (86 %)	117 (83,6 %)	85 (89,5 %)	0,19
23 mm	62 (30,7 %)	37 (31,6 %)	25 (29,4 %)	
26 mm	97 (48,0 %)	55 (47,0 %)	42 (49,4 %)	
29 mm	43 (21,3 %)	25 (21,4 %)	18 (21,2 %)	
CoreValves	23 (9,8 %)	15 (10,7 %)	8 (8,4 %)	0,19
23 mm	3 (13%)	0	3 (37,5 %)	
26 mm	7 (30,4%)	6 (40,0 %)	1 (12,5 %)	
29 mm	9 (39,1%)	7 (46,7 %)	2 (25,0 %)	
31 mm	4 (17,4%)	2 (13,3 %)	2 (25,0 %)	
Lotus Valves	6 (2,6 %)	6 (4,3 %)	0 (0 %)	0,19
23 mm	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	
25 mm	3 (50 %)	3 (50 %)	0 (0 %)	
27 mm	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	
Symetis	4 (1,7 %)	2 (1,4 %)	2 (2,1 %)	0,19
S (23 mm)	0	0	0	
M (25 mm)	3 (75,0 %)	1 (50 %)	2 (100 %)	
L (27 mm)	1 (25,0 %)	1 (50 %)	0	

3.2.2 Postprozedurale antithrombotische Therapie

Je nach Risikoprofil des einzelnen Patienten wurden unterschiedliche antithrombotische Therapieregime eingesetzt. Die Aufschlüsselung der postprozeduralen antithrombotischen Therapie ist in Abbildung 9 und Tabelle 8 dargestellt.

Eine Monotherapie mit ASS (0,43 %), P2Y12-Inhibitor (3,4 %) oder NOAK (0,85 %) wurde insgesamt sehr selten durchgeführt. Vorherrschendes Therapieregime in unserer Patientenpopulation war eine duale antithrombozytäre Therapie, bestehend aus ASS und einem P2Y12-Inhibitor, meist ASS + Clopidogrel (54,47 %, n = 128). Eine weitere häufige Kombination bestand aus P2Y12-Inhibitor + oraler Antikoagulation (Clopidogrel + Marcumar 25,53 %; Clopidogrel + NOAK 10,64 %). Eine Tripeltherapie mit ASS + Clopidogrel + OAK wurde bei 7 Patienten (3,00 %) durchgeführt.

Die Anzahl der Patienten, bei denen Orale Antikoagulation (OAK) Teil der antithrombotischen Therapie war, beträgt insgesamt 95 (40,4 % der Gesamtkohorte).

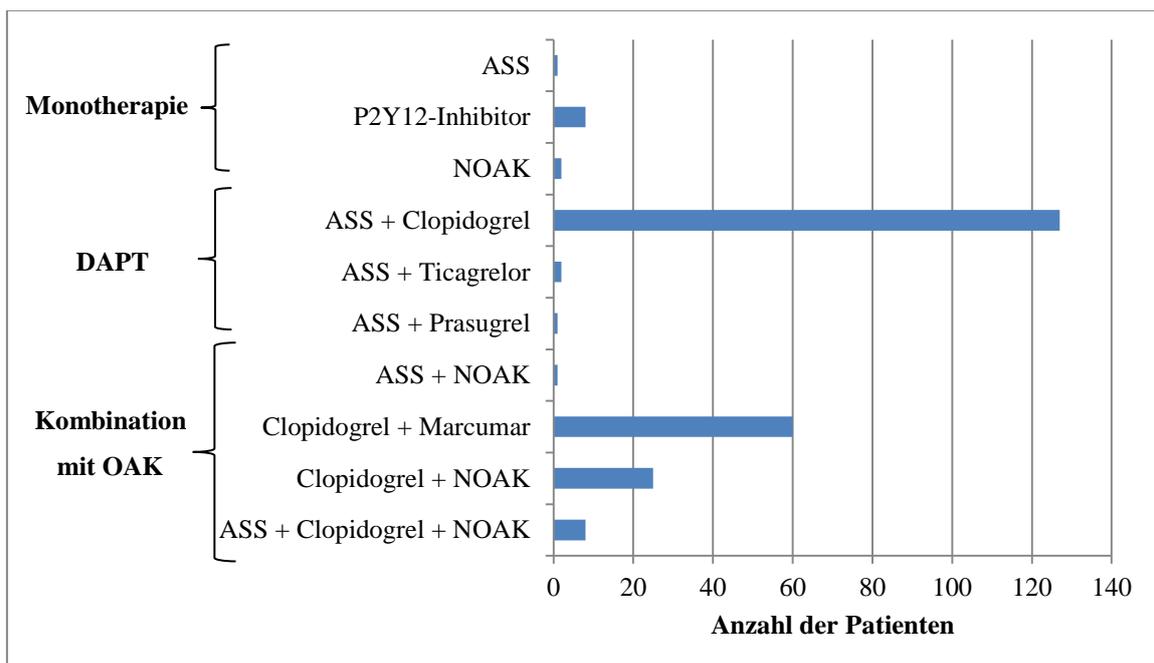


Abbildung 9: Postprozedurale antithrombotische Therapie

Dargestellt sind die unterschiedlichen antithrombotischen Therapieregimes unserer Patientenpopulation (n = 235) nach TAVI.

DAPT = duale antithrombozytäre Therapie. ASS = Acetylsalicylsäure. OAK = orale Antikoagulation. NOAK = Nicht-Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulation.

Tabelle 8: Postprozedurale antithrombotische Therapie

Die Häufigkeiten der unterschiedlichen antithrombotischen Therapieregime sind hier tabellarisch aufgelistet.

	Anzahl	Anteil in %
Monotherapie		
ASS	1	0,43 %
P2Y12-Inhibitor (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel)	8	3,40 %
Marcumar	0	0 %
NOAK	2	0,85 %
Duale antithrombozytäre Therapie: ASS + P2Y12-Inhibitor		
ASS + Clopidogrel	128	54,47 %
ASS + Ticagrelor	2	0,85 %
ASS + Prasugrel	1	0,43 %
ASS + orale Antikoagulation		
ASS + Marcumar	0	0 %
ASS + NOAK	1	0,43 %
P2Y12-Inhibitor + orale Antikoagulation		
Clopidogrel + Marcumar	60	25,53 %
Clopidogrel + NOAK	25	10,64 %
Tripeltherapie		
ASS + Clopidogrel + OAK	7	3,00 %
ASS = Acetylsalicylsäure. OAK = orale Antikoagulation. NOAK = Nicht-Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulation.		

Zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne OAK wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich prozeduraler Charakteristika festgestellt.

3.3 Komplikationen und klinische Endpunkte

Patienten, die peri- oder postprozedural verstarben, sind in der Analyse nicht inbegriffen, da nur diejenigen Patienten analysiert wurden, bei welchen die Daten eines 1-Jahres-Follow-ups vorlagen.

Eine häufige peri- bzw. postinterventionelle Komplikation war die Abhängigkeit eines Herzschrittmachers bei 10,2 % der Gesamtkohorte (siehe Tabelle 9). Ein Myokardinfarkt in dem Zeitraum zwischen Prozedur und finalem Follow-up trat insgesamt bei 3 Patienten (1,3 %) auf. Davon 1 Patient aus der Gruppe ohne OAK (0,7 %), 2 Patienten aus der Gruppe mit OAK (2,1 %). Es gab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,57$). Die Häufigkeit eines Schlaganfalls in der Gesamtkohorte betrug 1,3% periinterventionell (im Rahmen der Hospitalisation). Schlaganfälle im postprozeduralen Zeitraum bis zum finalem Follow-up traten insgesamt bei weiteren 5 Patienten (2,1 %) auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten ohne bzw. mit OAK (2,1 % vs. 2,1 %, $p = 1,0$). Abbildung 10 stellt die relative Häufigkeit der wichtigsten postinterventionellen Komplikationen graphisch dar. Große Gefäßkomplikationen im Rahmen der TAVI, die über die VARC-2-Kriterien definiert wurden, traten mit einer Häufigkeit von 6,8 % in der Gesamtkohorte auf. Auch hierbei gab es zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne postprozedurale OAK keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,44$).

Blutungen nach BARC-Kriterien traten insgesamt bei 69 Patienten (29,4 % der Gesamtkohorte) auf. Dabei handelte es sich bei der Mehrheit (55 Patienten, 23,4%) um geringgradige Blutungen vom BARC Typ 1 oder Typ 2. Bei jeweils 7 Patienten trat eine Blutung vom BARC Typ 3a und Typ 3b auf. Patienten mit und ohne postprozedurale OAK waren gleichermaßen von Blutungen betroffen; es gab diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 9 und Abbildung 11).

Tabelle 9: Komplikationen und klinische Endpunkte

In der Gesamtkohorte und in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK). Schlaganfall periinterventionell wurde als Schlaganfall im Rahmen der Hospitalisation definiert. Unter „Major vascular complication“ sind große Gefäßkomplikationen aufgeführt, die im Rahmen der TAVI auftraten. Bei Blutungen nach BARC-Kriterien handelt es sich um Blutungen, die postprozedural im stationären Aufenthalt auftraten.

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
Herzschrittmacher- Abhängigkeit	24 (10,2 %)	14 (10,0 %)	10 (10,5 %)	0,9
Myokardinfarkt im FU	3 (1,3 %)	1 (0,7 %)	2 (2,1 %)	0,57
Schlaganfall periinterventionell	3 (1,3 %)	3 (2,1 %)	0 (0,0 %)	0,15
Schlaganfall im FU	5 (2,1 %)	3 (2,1 %)	2 (2,1 %)	1,0
Major vascular complication VARC-2	16 (6,8 %)	11 (7,9 %)	5 (5,3 %)	0,44
Minor bleeding postprozedural	59 (25,1 %)	28 (20,0 %)	31 (32,6 %)	0,28
Blutung nach BARC postprozedural				0,27
gesamt	69 (29,4 %)	35 (25,0 %)	34 (35,8 %)	
Typ 1	17 (7,2 %)	9 (6,4 %)	8 (8,4 %)	
Typ 2	38 (16,2 %)	17 (12,1 %)	21 (22,1 %)	
Typ 3a	7 (3,0 %)	5 (3,6 %)	2 (2,1 %)	
Typ 3b	7 (3,0 %)	4 (2,9 %)	3 (3,2 %)	

FU = Follow-up. VARC-2 = Valve Academic Reserach Consortium-2; BARC = Bleeding Academic Reserach Consortium

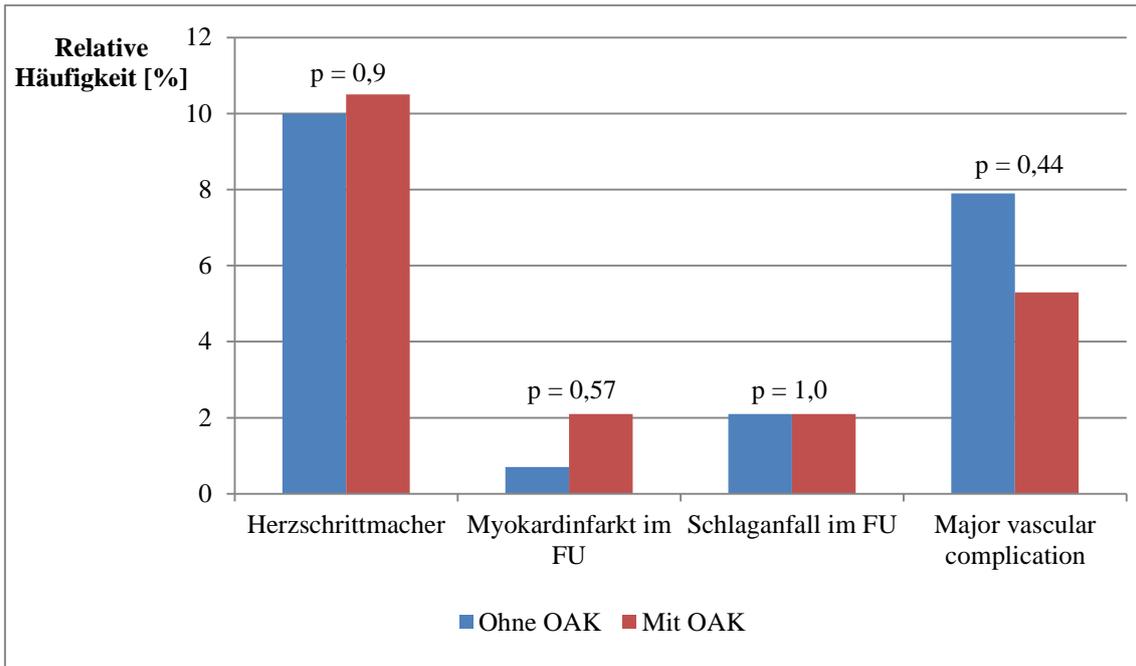


Abbildung 10: Relative Häufigkeit von postprozeduralen Komplikationen

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der postprozeduralen Komplikationen Herzschrittmacher, Myokardinfarkt, Schlaganfall und großen Gefäßkomplikationen (major vascular complication) in Abhängigkeit von oraler Antikoagulation (OAK). FU = Follow-up.

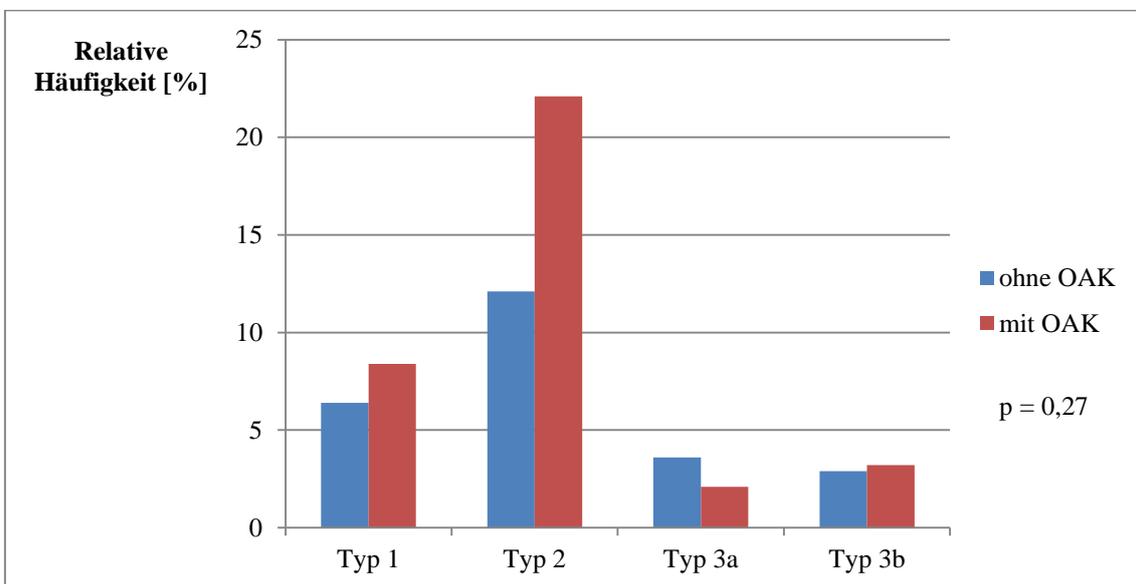


Abbildung 11: BARC Blutung im Follow-up

Dargestellt ist die relative Häufigkeit von Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI in Abhängigkeit von OAK. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne orale Antikoagulation (OAK) ($p = 0,27$). Klassifikation der Blutungen nach BARC-Kriterien.

3.4 Echokardiographie

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus den Analysen der echokardiographischen Charakteristika dargestellt, welche präprozedural, postprozedural und im Follow-up erhoben wurden.

3.4.1 Präprozedurale echokardiographische Charakteristika

Tabelle 10 zeigt die echokardiographischen Charakteristika, die vor TAVI erhoben wurden.

Die nach Simpson-Methode gemessene durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug in der Gesamtkohorte $55,73 \pm 11,70$ % und war somit im Durchschnitt nicht eingeschränkt. Die Klappenöffnungsfläche (KÖF) der Aortenklappe lag im Mittel bei $0,72 \pm 0,2$ cm². Die durchschnittlichen maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne OAK sind in Abbildung 12 und Abbildung 13 graphisch dargestellt. Der durchschnittliche maximale transvalvuläre Druck (P_{\max}) betrug $71,88 \pm 23,57$ mmHg, der mittlere transvalvuläre Druck (P_{mean}) betrug im Durchschnitt $43,50 \pm 16,48$ mmHg. Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied bei den Patienten mit und ohne postprozeduraler OAK ($p = 0,18$ und $p = 0,07$).

Der pulmonalarterielle systolische Druck PAP_{sys} war in der Patientengruppe mit postprozeduraler OAK mit $39,91 \pm 12,98$ mmHg signifikant höher als in der Patientengruppe ohne postprozedurale OAK ($p = 0,006$). In der Gesamtkohorte betrug er durchschnittlich $37,19 \pm 11,95$ mmHg.

Tabelle 10: Präprozedurale echokardiographische Charakteristika

Mittelwerte der präprozeduralen echokardiographischen Charakteristika in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK).

	Gesamt (n=235)	Ohne OAK (n=140)	Mit OAK (n=95)	p-Wert
LVEF [%]	55,73 ± 11,70	55,95	54,47	0,36
P_{max} [mmHg]	71,88 ± 23,57	72,63 ± 23,09	68,26 ± 24,95	0,18
P_{mean} [mmHg]	43,50 ± 16,48	44,77 ± 15,68	40,65 ± 17,19	0,07
KÖF [cm²]	0,72 ± 0,20	0,70 ± 0,18	0,74 ± 0,21	0,19
PAP_{sys} [mmHg]	37,19 ± 11,95	35,27 ± 10,80	39,91 ± 12,98	0,006

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. P_{max} = maximaler transvalvulärer Druckgradient. P_{mean} = mittlerer transvalvulärer Druckgradient. KÖF = Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe. PAP_{sys} = Pulmonalarterieller systolischer Druck.

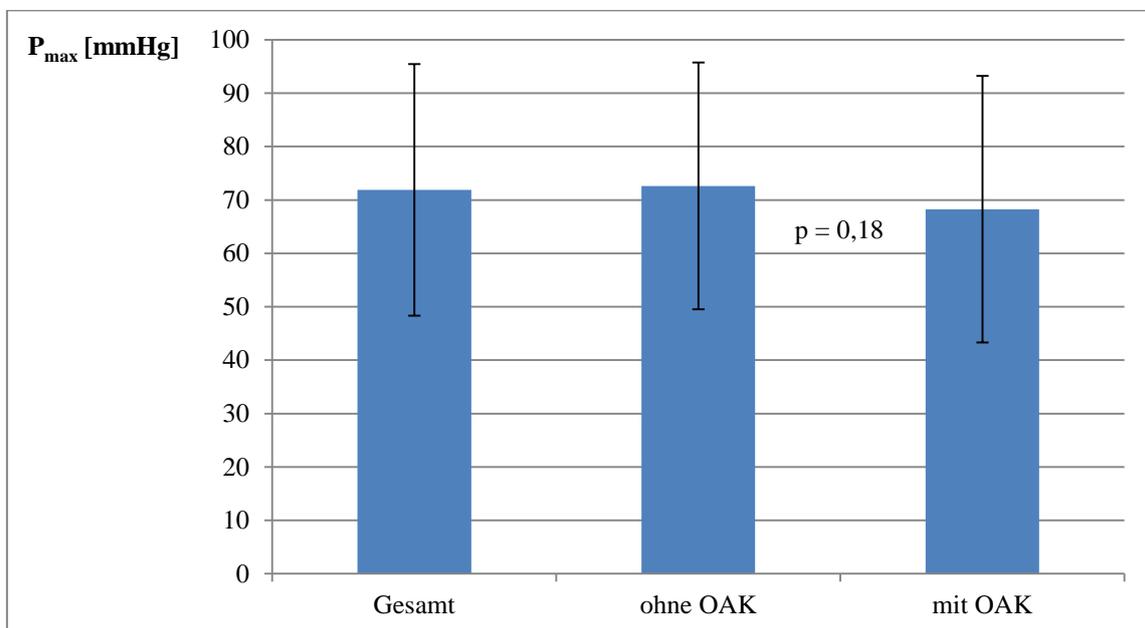


Abbildung 12: Maximaler transvalvulärer Druckgradient präprozedural

Darstellung der maximalen transvalvulären Druckgradienten P_{max} vor TAVI in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne orale Antikoagulation (OAK). Es besteht kein signifikanter Unterschied (p = 0,18).

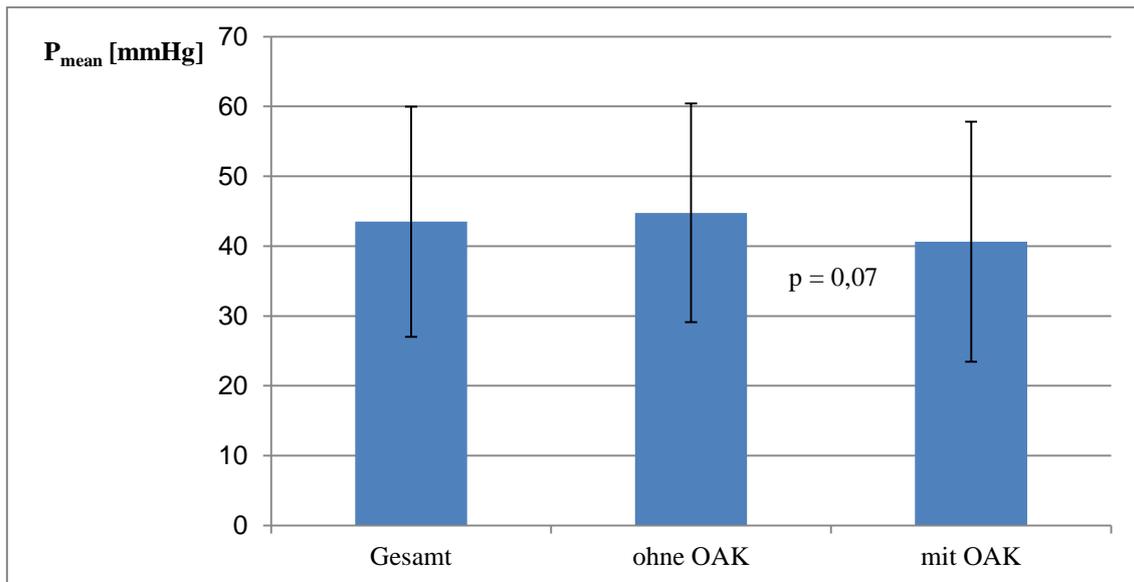


Abbildung 13: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient präprozedural

Darstellung der mittleren transvalvulären Druckgradienten P_{mean} vor TAVI in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne orale Antikoagulation (OAK). Es besteht kein signifikanter Unterschied. ($p = 0,07$).

Präprozedural bestehende Klappeninsuffizienzen

Begleitende Klappeninsuffizienzen waren in der Gesamtkohorte sehr häufig (siehe Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13). Abbildung 14 zeigt die absolute Häufigkeit einer begleitenden Aortenklappeninsuffizienz (AI) in der Patientenpopulation. Insgesamt hatten 148 Patienten (64,6 %) eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz: 86 Patienten (63,2 %) ohne postprozedurale OAK und 62 Patienten (66,7 %) mit postprozeduraler OAK, meist AI Grad I (48,5 % der Gesamtkohorte). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne postprozedurale OAK ($p = 0,84$).

Mit 97,4 % der Gesamtkohorte war eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) die häufigste Klappeninsuffizienz. Bei 64,3 % bzw. 52,1 % der Patienten ohne bzw. mit OAK handelte es sich um eine MI Grad I, während Grad II und Grad III seltener auftraten. Zwischen den beiden Patientengruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,09$).

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) wurde bei 95 % bzw. 97,9 % der Patienten ohne bzw. mit postprozeduraler OAK festgestellt und war bei Patienten mit postprozeduraler OAK signifikant häufiger. Auch hier handelte es sich meist um Grad I oder II und nur selten um eine TI Grad III.

Tabelle 11: Präprozedural bestehende Aortenklappeninsuffizienz

Häufigkeit der Aortenklappeninsuffizienz (AI) vor TAVI in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK).

	Gesamt (n=229)	Ohne OAK (n=136)	Mit OAK (n=93)	p-Wert
Keine AI	81 (35,4 %)	50 (36,8 %)	31 (33,3 %)	0,84
AI Grad I	111 (48,5 %)	63 (46,3%)	48 (51,6%)	
AI Grad II	28 (12,2 %)	18 (13,2 %)	10 (10,8 %)	
AI Grad III	9 (3,9 %)	5 (3,7 %)	4 (4,3 %)	

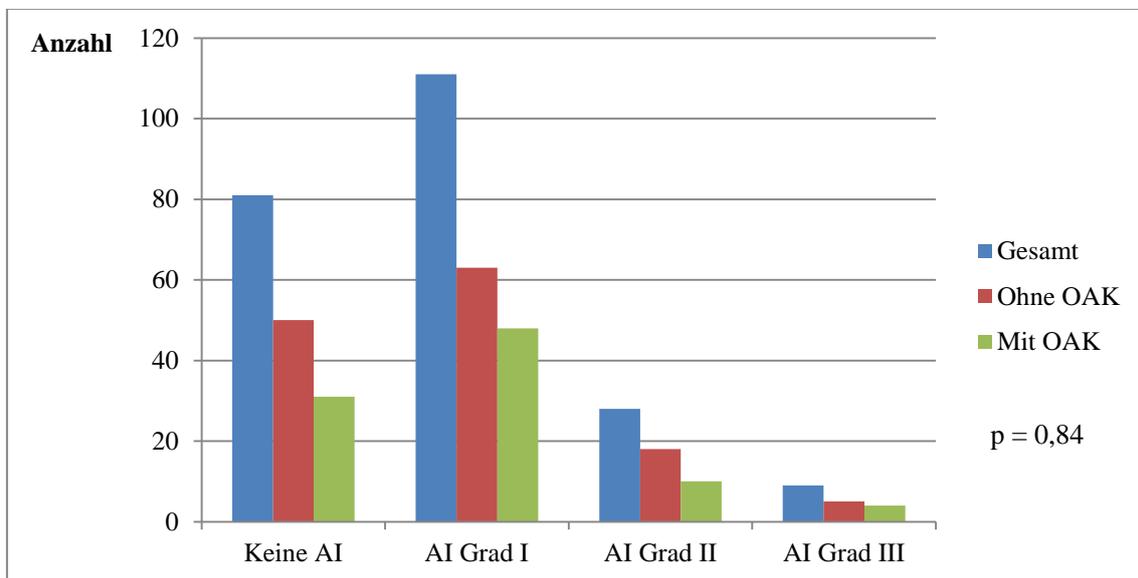


Abbildung 14: Häufigkeit einer begleitenden Aortenklappeninsuffizienz

Graphische Darstellung der Häufigkeit einer Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI in unserem Patientenkollektiv. Dargestellt ist die Anzahl der AI in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne postprozeduraler orale Antikoagulation (OAK). Es gab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,84$).

Tabelle 12: Präprozedural bestehende Mitralklappeninsuffizienz

Häufigkeit der Mitralklappeninsuffizienz (MI) vor TAVI in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK).

	Gesamt (n=234)	Ohne OAK (n= 140)	Mit OAK (n=94)	p-Wert
Keine MI	6 (2,6 %)	5 (3,6 %)	1 (1,1 %)	0,09
MI Grad I	139 (59,4 %)	90 (64,3 %)	49 (52,1 %)	
MI Grad II	79 (33,8 %)	41 (29,3 %)	38 (40,4 %)	
MI Grad III	10 (4,3 %)	4 (2,9 %)	6 (6,4 %)	

Tabelle 13: Präprozedural bestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz

Häufigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) vor TAVI in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK).

	Gesamt (n= 234)	Ohne OAK (n= 140)	Mit OAK (n= 94)	p-Wert
Keine TI	9 (3,8 %)	7 (5,0 %)	2 (2,1 %)	<0,01
TI Grad I	173 (73,9 %)	114 (81,4 %)	59 (62,8 %)	
TI Grad II	48 (20,5 %)	19 (13,6 %)	29 (30,9 %)	
TI Grad III	4 (1,7 %)	0 (0,0 %)	4 (4,3 %)	

3.4.2 Postprozedurale echokardiographische Charakteristika

Tabelle 14 zeigt die echokardiographischen Charakteristika innerhalb der ersten Tage des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI.

Die durchschnittliche LVEF betrug in der Gesamtkohorte $55,36 \pm 12,12$ %; in der Patientenpopulation ohne bzw. mit OAK $55,95 \pm 11,66$ % bzw. $54,47 \pm 12,76$ %, doch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,37$). Die transvalvulären postprozeduralen Druckgradienten sind in Abbildung 15 und Abbildung 16 graphisch dargestellt. Der maximale transvalvuläre Gradient betrug in der Gesamtkohorte $19,27 \pm 7,25$ mmHg; bei den Patienten ohne OAK $19,41 \pm 7,4$ mmHg, mit OAK $19,06 \pm 7,1$ mmHg, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,72$). Der mittlere transvalvuläre Gradient P_{mean} lag in der Gesamtkohorte bei $9,99 \pm 3,85$ mmHg. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne OAK ($p = 0,74$).

Der pulmonalarterielle Druck PAP_{sys} war bei den Patienten mit postprozeduraler OAK signifikant höher als bei den Patienten ohne OAK ($38,02 \pm 12,19$ mmHg vs. $31,92 \pm 9,50$ mmHg, $p < 0,001$).

Tabelle 14: Echokardiographische Charakteristika nach TAVI

Mittelwerte der echokardiographischen Charakteristika in der Gesamtkohorte und in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK).

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
LVEF [%]	$55,36 \pm 12,12$	$55,95 \pm 11,66$	$54,47 \pm 12,76$	0,37
P_{max} [mmHg]	$19,27 \pm 7,25$	$19,41 \pm 7,40$	$19,06 \pm 7,10$	0,72
P_{mean} [mmHg]	$9,99 \pm 3,85$	$10,05 \pm 3,82$	$9,88 \pm 3,92$	0,74
PAP_{sys} [mmHg]	$34,51 \pm 11,11$	$31,92 \pm 9,50$	$38,02 \pm 12,19$	<0,001

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. P_{max} = maximaler transvalvulärer Druckgradient. P_{mean} = mittlerer transvalvulärer Druckgradient. KÖF = Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe. PAP_{sys} = Pulmonalarterieller systolischer Druck.

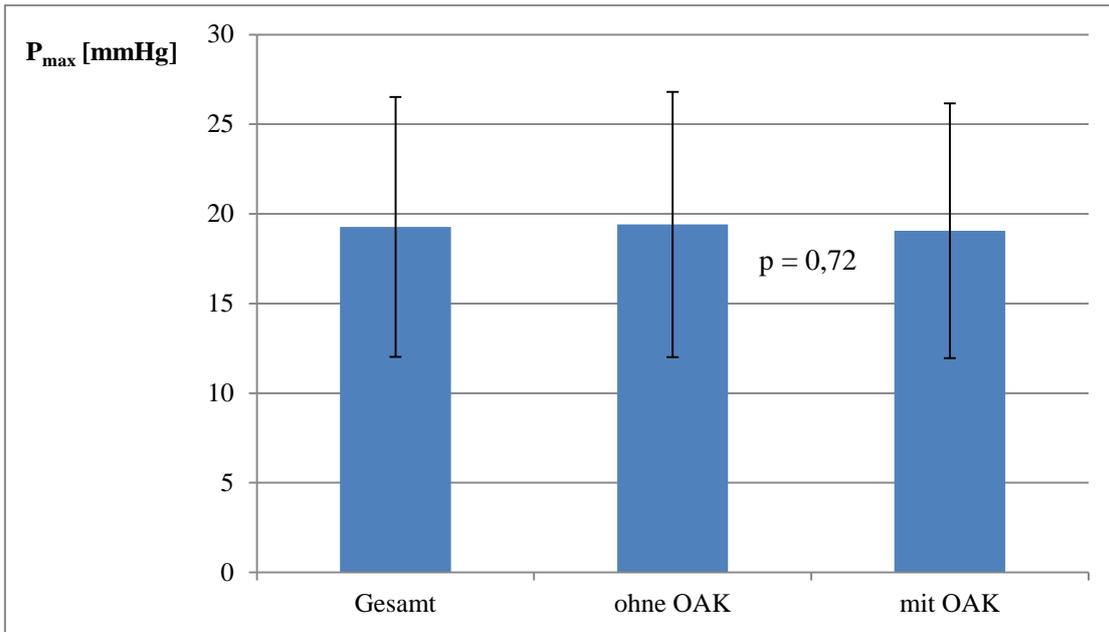


Abbildung 15: Maximaler transvalvulärer Druckgradient postprozedural

Darstellung der maximalen transvalvulären Druckgradienten P_{\max} in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne orale Antikoagulation (OAK) nach TAVI. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,72$).

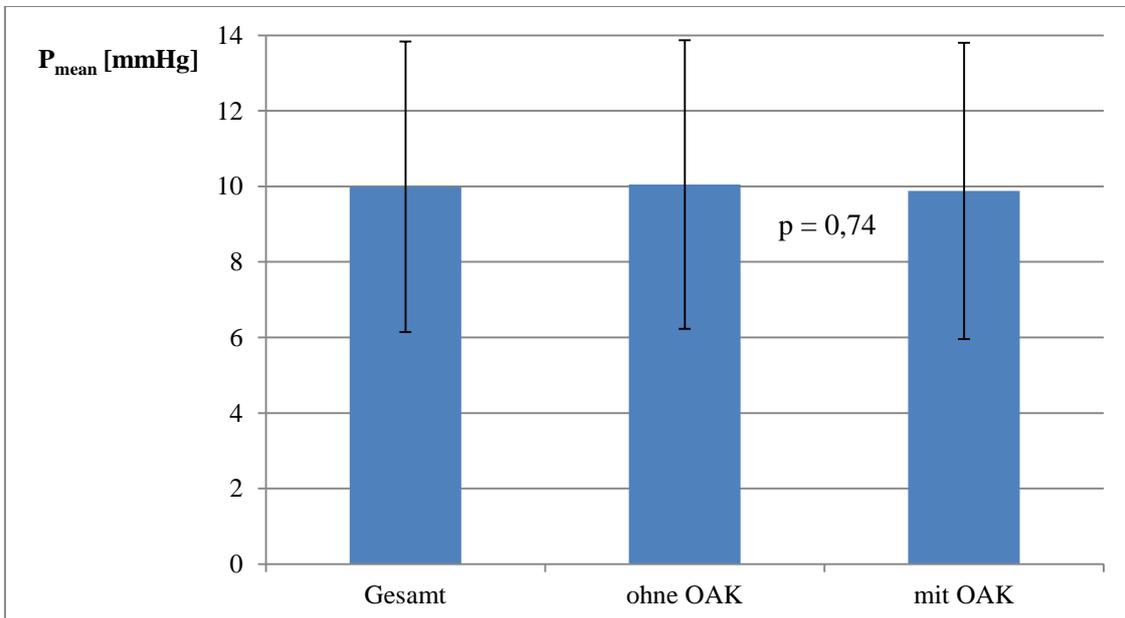


Abbildung 16: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient postprozedural

Darstellung der mittleren transvalvulären Druckgradienten P_{mean} in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK). Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,74$).

Postprozedural bestehende Aortenklappeninsuffizienz

Relevante Aortenklappeninsuffizienzen von Grad II und Grad III bestanden postinterventionell bei insgesamt 4 Patienten (1,75 %, n=229): 3 Patienten mit AI Grad II, 1 Patient mit AI Grad III (siehe Tabelle 15). Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne OAK ($p = 0,45$).

Tabelle 15: Postinterventionell bestehende Aortenklappeninsuffizienz

Häufigkeit einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) nach TAVI in der Gesamtkohorte sowie in den Patientengruppen mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK).

	Gesamt (n=229)	Ohne OAK (n=137)	Mit OAK (n=92)	p-Wert
keine	154 (67,2 %)	96 (70,07 %)	58 (63,0 %)	0,45
AI Grad I	71 (31,0 %)	39 (28,47%)	32 (34,8%)	
AI Grad II	3 (1,3 %)	2 (1,46 %)	1 (1,1 %)	
AI Grad III	1 (0,4 %)	0 (0 %)	1 (1,1 %)	

3.4.3 Echokardiographische Charakteristika im Follow-up

Durchschnittlicher echokardiographischer Follow-up war $16,40 \pm 8,21$ Monate postprozedural. Die LVEF betrug dabei durchschnittlich $56,89 \pm 8,56$ %, der maximale transvalvuläre Druckgradient $19,16 \pm 7,49$ mmHg in der Gesamtkohorte und $18,99 \pm 7,49$ mmHg vs. $19,42 \pm 7,53$ mmHg in der Patientengruppe ohne bzw. mit postprozeduraler OAK ($p = 0,67$) (siehe Tabelle 16 und Abbildung 17). Der mittlere transvalvuläre Druckgradient lag bei $10,12 \pm 4,19$ mmHg in der Gesamtkohorte und $9,96 \pm 4,15$ mmHg bzw. $10,35 \pm 4,26$ mmHg bei den Patienten ohne bzw. mit OAK ($p = 0,48$) (siehe Tabelle 16 und Abbildung 18). Die LVEF sowie die transvalvulären Druckgradienten zeigten in den beiden Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied. Der systolische pulmonalarterielle Druck war in der Patientengruppe mit OAK signifikant höher ($p < 0,001$).

Tabelle 16: Echokardiographische Charakteristika im Follow-up

Mittelwerte der echokardiographischen Charakteristika im Follow-up in der Gesamtkohorte und in den Patientengruppen ohne bzw. mit postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK).

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
LVEF [%]	$56,89 \pm 8,56$	$57,66 \pm 8,35$	$55,53 \pm 8,62$	0,06
P_{max_follow-up}[mmHg]	$19,16 \pm 7,49$	$18,99 \pm 7,49$	$19,42 \pm 7,53$	0,67
P_{mean_follow-up} [mmHg]	$10,12 \pm 4,19$	$9,96 \pm 4,15$	$10,35 \pm 4,26$	0,48
PAP_{sys} [mmHg]	$32,40 \pm 11,07$	$29,72 \pm 9,92$	$36,20 \pm 11,55$	<0,001

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. P_{max} = maximaler transvalvulärer Druckgradient. P_{mean} = mittlerer transvalvulärer Druckgradient. KÖF = Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe. PAP_{sys} = Pulmonalarterieller systolischer Druck.

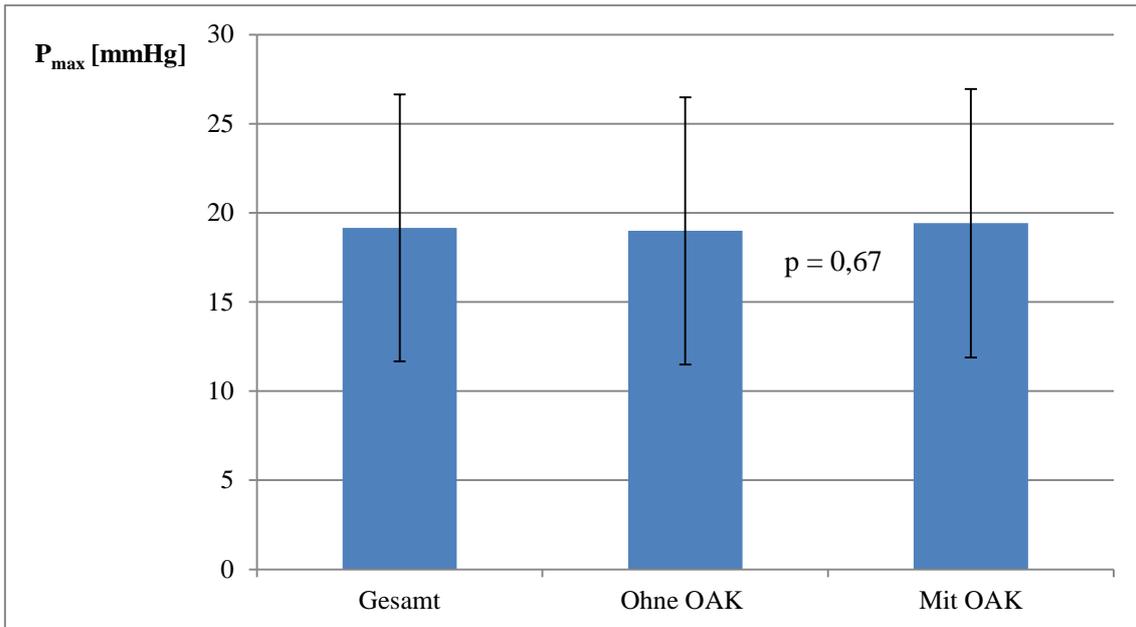


Abbildung 17: Maximaler transvalvulärer Druckgradient im Follow-up

Darstellung der maximalen transvalvulären Druckgradienten P_{max} im Follow-up in der Gesamtkohorte sowie in Abhängigkeit von oraler Antikoagulation (OAK). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,67$).

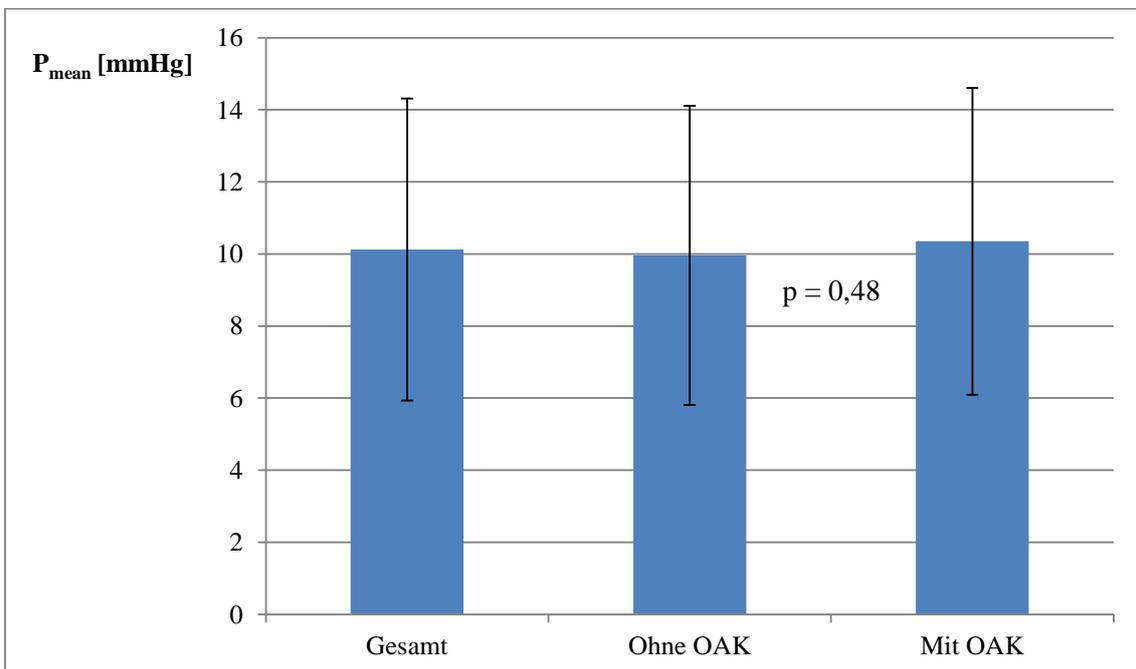


Abbildung 18: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient im Follow-up.

Darstellung der mittleren transvalvulären Druckgradienten P_{mean} im Follow-up in der Gesamtkohorte sowie in Abhängigkeit von postprozeduraler oraler Antikoagulation (OAK). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p = 0,48$).

3.4.4 *Veränderung des Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK*

Abbildung 19 und Abbildung 20 sind graphische Darstellungen, die den Vergleich der maximalen bzw. mittleren transvalvulären Druckgradienten P_{\max} bzw. P_{mean} postprozedural während des Krankenhausaufenthaltes und beim Follow-up in Abhängigkeit von postprozeduraler OAK zeigen. Zur Veranschaulichung der Veränderung der Druckgradienten beim postprozeduralen Follow-up wurden die Differenzen ΔP_{\max} und ΔP_{mean} zwischen dem maximalen bzw. mittleren transvalvulären Druckgradienten beim Follow-up und dem postprozeduralen Baseline-Gradienten gebildet, d. h.

$$\Delta P_{\max} = P_{\max \text{ follow up}} - P_{\max \text{ postprozedural}}$$

$$\Delta P_{\text{mean}} = P_{\text{mean follow up}} - P_{\text{mean postprozedural}}$$

Übersicht über die berechneten Druckdifferenzen bieten Tabelle 17 und Abbildung 21. Die Druckdifferenz des maximalen transvalvulären Druckgradienten ΔP_{\max} betrug $-0,19 \pm 9,44 \text{ mmHg}$ vs. $0,35 \pm 9,67 \text{ mmHg}$ bei den Patienten ohne bzw. mit postprozeduraler OAK ($p = 0,67$). Die Druckdifferenz ΔP_{mean} des mittleren transvalvulären Druckgradienten lag bei $0,03 \pm 4,89 \text{ mmHg}$ (Patienten ohne OAK) und $0,47 \pm 5,07 \text{ mmHg}$ (Patienten mit OAK) ($p = 0,50$). Es konnte sowohl beim maximalen, als auch beim mittleren Druckgradienten kein signifikant höherer Gradientenanstieg bei Patienten ohne OAK im Vergleich zu Patienten mit OAK ermittelt werden, d. h. der Druckgradient stieg bei den Patienten ohne OAK nicht signifikant stärker an als bei den Patienten mit OAK. Die graphischen Darstellungen in Abbildung 22 und Abbildung 23 zeigen die Veränderung der transvalvulären Druckgradienten im zeitlichen Verlauf.

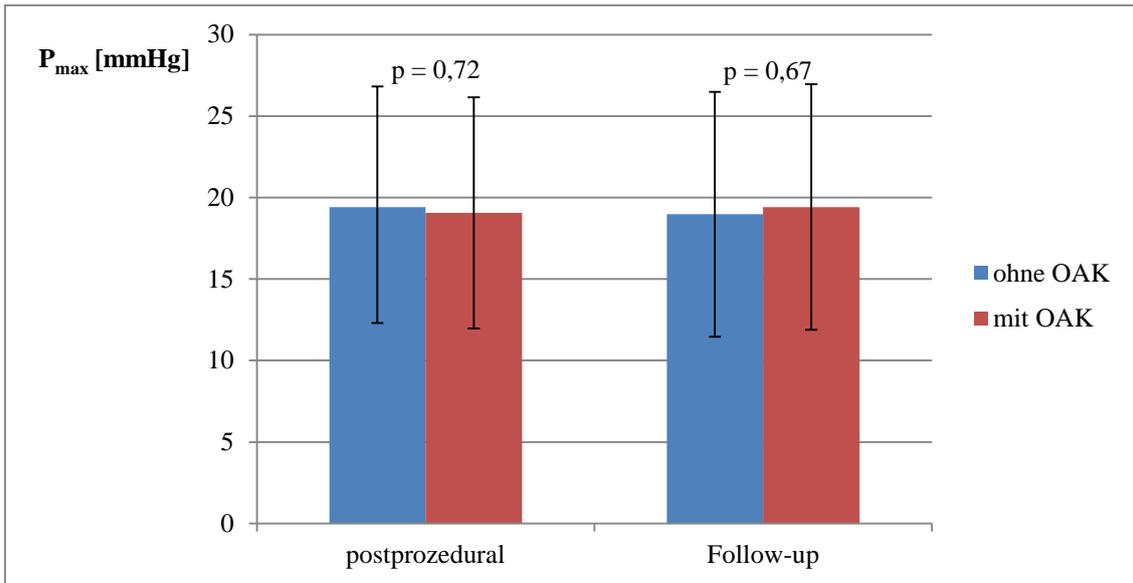


Abbildung 19: Maximale transvalvuläre Druckgradienten im Vergleich.

Dargestellt sind die maximalen transvalvulären Druckgradienten P_{\max} postprozedural und im Follow-up in Abhängigkeit von oraler Antikoagulation (OAK). Es gibt keinen signifikanten Unterschied der Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK ($p = 0,72$ postprozedural, $p = 0,67$ beim Follow-up).

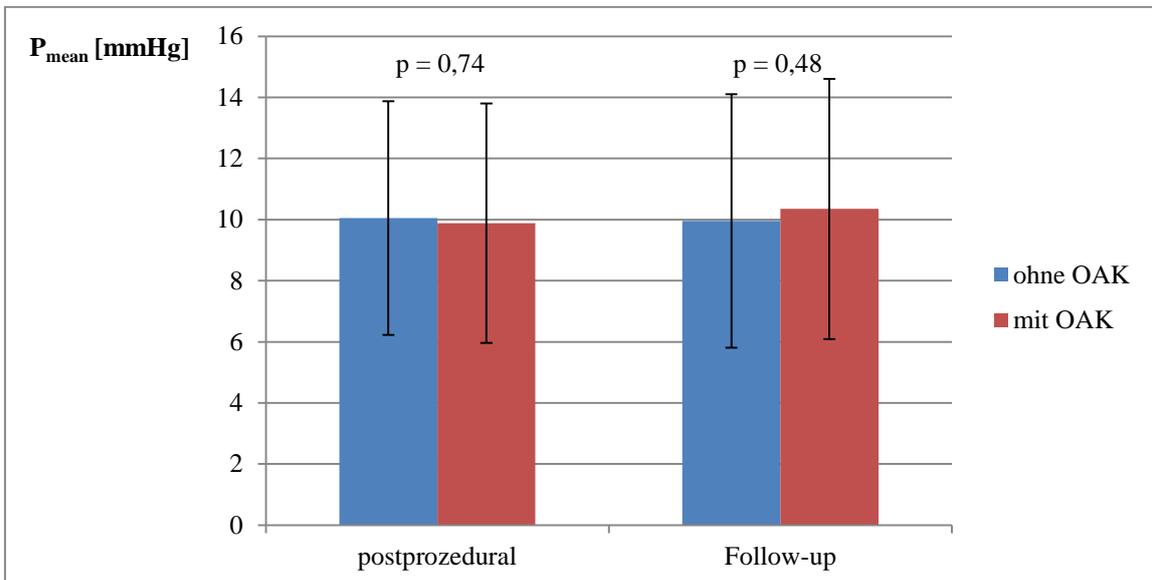


Abbildung 20: Mittlere transvalvuläre Druckgradienten im Vergleich.

Dargestellt sind die mittleren transvalvulären Druckgradienten P_{mean} postprozedural und im Follow-up in Abhängigkeit von oraler Antikoagulation (OAK). Es gibt keinen signifikanten Unterschied der Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK ($p = 0,74$ postprozedural, $p = 0,48$ beim Follow-up).

Tabelle 17: Veränderung der Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK

	Gesamt	Ohne OAK	Mit OAK	p-Wert
ΔP_{\max} [mmHg]	0,03 ± 9,51	-0,19 ± 9,44	0,35 ± 9,67	0,67
ΔP_{mean} [mmHg]	0,21 ± 4,96	0,03 ± 4,89	0,47 ± 5,07	0,50

ΔP_{\max} ist die Differenz, die aus den maximalen transvalvulären Druckgradienten im Follow-up und postprozedural gemessen wurde, also $\Delta P_{\max} = P_{\max \text{ follow up}} - P_{\max \text{ postprozedural}}$. ΔP_{mean} ist die entsprechende Differenz, die aus den mittleren Druckgradienten im Follow-up und postprozedural gebildet wurde. OAK = Orale Antikoagulation.

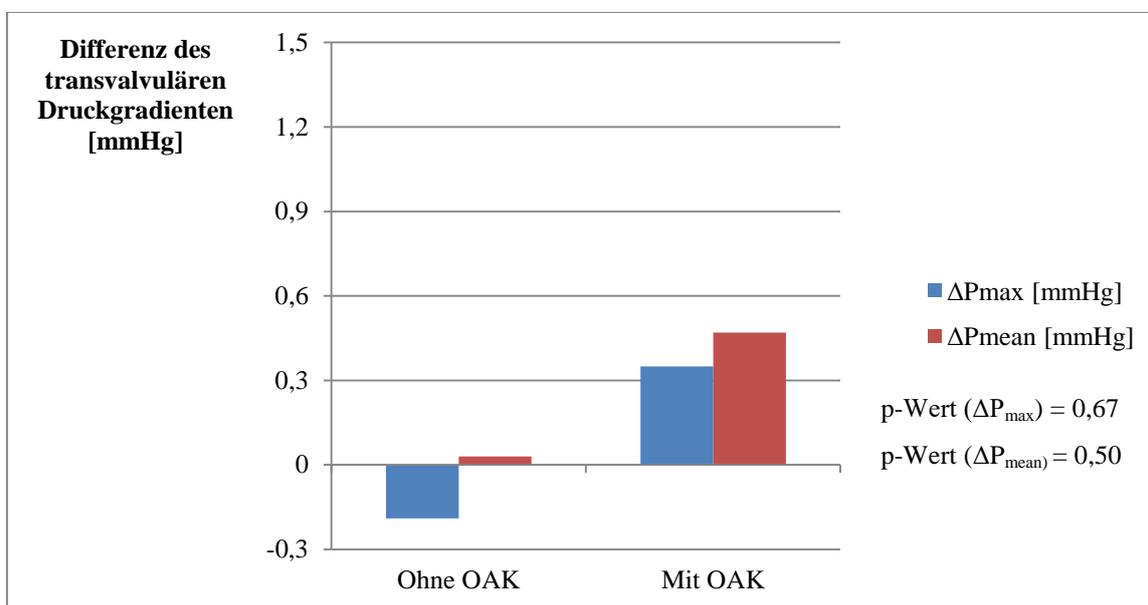


Abbildung 21: Differenzen der transvalvulären Druckgradienten

Dargestellt sind die Differenzen der transvalvulären Druckgradienten ΔP_{\max} und ΔP_{mean} im Zeitraum zwischen postprozeduraler Messung und Follow-up bei Patienten mit und ohne orale Antikoagulation (OAK), d. h. $\Delta P = P_{\text{follow up}} - P_{\text{postprozedural}}$. In der Patientengruppe ohne OAK: $\Delta P_{\max} = -0,19 \pm 9,44$ mmHg ($p = 0,67$); $\Delta P_{\text{mean}} = 0,03 \pm 4,89$ mmHg ($p = 0,5$). In der Patientengruppe mit OAK: $\Delta P_{\max} = 0,35 \pm 9,67$ mmHg ($p = 0,67$); $\Delta P_{\text{mean}} = 0,47 \pm 5,07$ ($p = 0,5$).

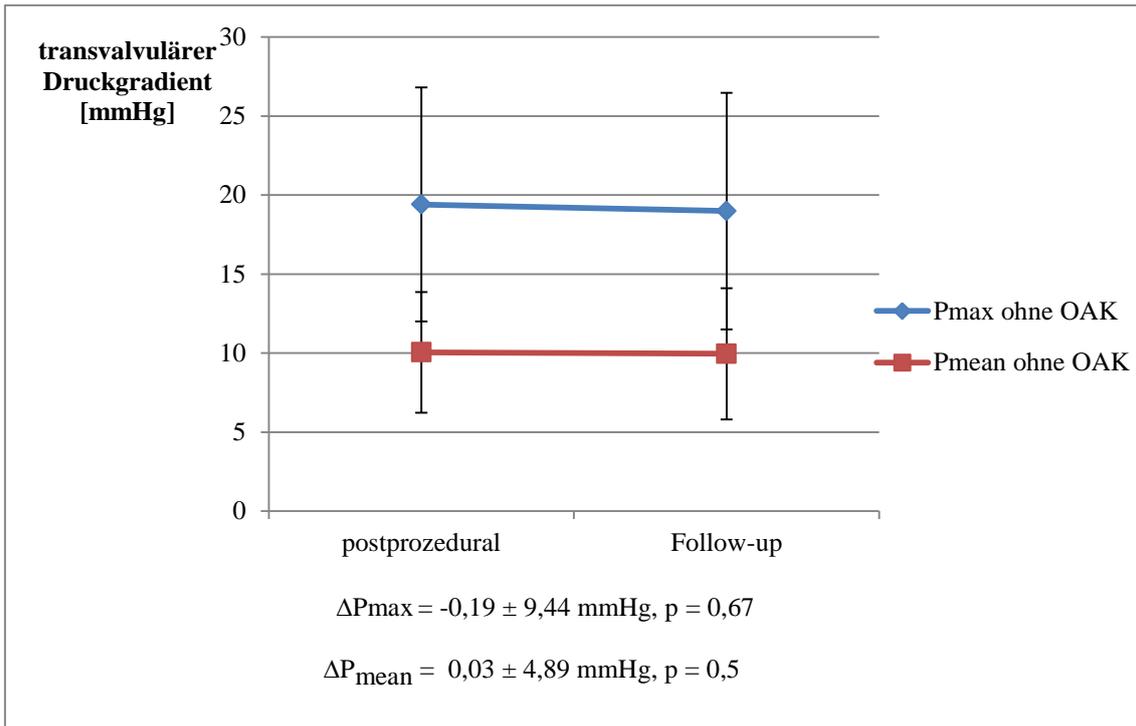


Abbildung 22: Veränderung der transvalvulären Druckgradienten ohne OAK

Die Abbildung zeigt die Veränderung der maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten P_{\max} und P_{mean} bei Patienten ohne orale Antikoagulation (OAK) im zeitlichen Verlauf bis zum letzten Follow-up. ΔP_{\max} bzw. ΔP_{mean} bezeichnet die Differenz zwischen den maximalen bzw. mittleren transvalvulären Druckgradienten im Follow-up und postprozedural, also $\Delta P_{\max} = P_{\max \text{ follow-up}} - P_{\max \text{ postprozedural}}$ ($p=0,67$) und $\Delta P_{\text{mean}} = P_{\text{mean final}} - P_{\text{mean postprozedural}}$ ($p = 0,5$).

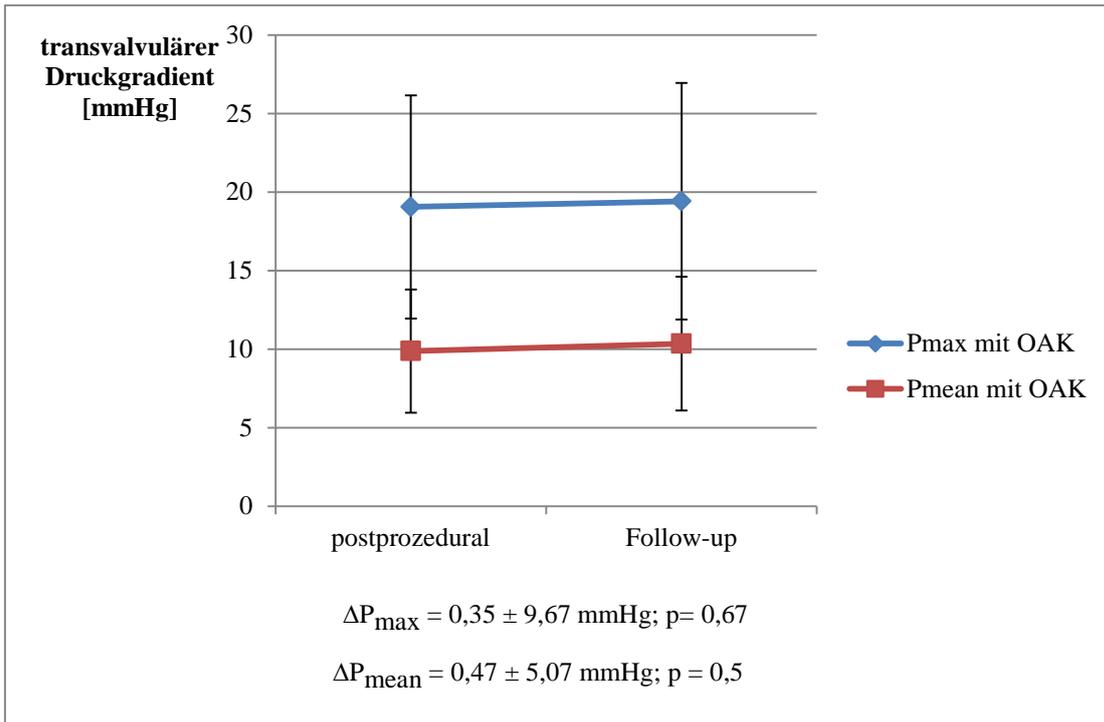


Abbildung 23: Veränderung der transvalvulären Druckgradienten mit OAK

Die Abbildung zeigt die Veränderung der maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten P_{\max} und P_{mean} bei Patienten mit oraler Antikoagulation (OAK) im zeitlichen Verlauf bis zum letzten Follow-up. ΔP_{\max} bzw. ΔP_{mean} bezeichnet die Differenz zwischen den maximalen bzw. mittleren transvalvulären Druckgradienten im Follow-up und postprozedural, also $\Delta P_{\max} = P_{\max \text{ follow-up}} - P_{\max \text{ postprozedural}}$ ($p = 0,67$) und $\Delta P_{\text{mean}} = P_{\text{mean final}} - P_{\text{mean postprozedural}}$ ($p = 0,5$).

Gradientenanstieg um ≥ 10 mmHg

Insgesamt gab es 30 Patienten (12,8 %) im analysierten Patientenkollektiv mit einem Anstieg des transvalvulären Druckgradienten um ≥ 10 mmHg. Davon 15 Patienten aus der Gruppe ohne postprozeduraler OAK (10,7 %) und 15 Patienten aus der Gruppe mit postprozeduraler OAK (15,8 %). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den beiden Patientengruppen ($p = 0,25$).

Tabelle 18: Gradientenanstieg um ≥ 10 mmHg

Aufgelistet ist die Häufigkeit eines Anstiegs des transvalvulären Druckgradienten um ≥ 10 mmHg im Zeitverlauf in der Gesamtkohorte unter den Patienten mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation (OAK). Zwischen den beiden Patientengruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,25$).

	Gesamt (n = 235)	Ohne OAK (n = 140)	Mit OAK (n = 95)	p-Wert
Gradientenanstieg um ≥ 10 mmHg	30 (12,8 %)	15 (10,7 %)	15 (15,8 %)	0,25

Klinisch manifeste Klappenthrombose

Im vorliegenden Patientenkollektiv trat ein Fall einer klinisch manifesten Klappenthrombose auf. Betroffen war eine Patientin ohne OAK. 15 Monate nach TAVI wurden bei der Patientin erstmals erhöhte transvalvuläre Gradienten abgeleitet mit P_{\max}/P_{mean} 88/55 mmHg. Im TEE und in der CT 6 Wochen später gab es keinen Nachweis einer THV Thrombose bei weiterhin erhöhten Gradienten. Die Patientin berichtete über leichte Belastungsdyspnoe und war insgesamt in einem guten klinischen Zustand. Weitere 4 Wochen später wurden im TEE erstmals thrombotische Strukturen sowie eine verminderte Klappenöffnungsfläche nachgewiesen und daraufhin eine Umstellung von ASS auf eine Antikoagulation mit Apixaban begonnen. Innerhalb der nächsten 4 Wochen halbierte sich der transvalvuläre Druckgradient; die Belastungsdyspnoe und Leistungseinschränkung der Patientin besserten sich. Weitere 4 Wochen später, also 5 Monate nach erstmaliger Feststellung von erhöhten Druckgradienten, zeigten sich die thrombotischen Strukturen im TEE und die transvalvulären Druckgradienten rückläufig (P_{\max}/P_{mean} 35/19 mmHg).

4. Diskussion

4.1 Funktion der Klappenprothese nach TAVI

Ein Vorteil von Bioprothesen im Vergleich zu mechanischen Klappenprothesen ist das geringere thrombembolische Risiko. Damit wird in der Regel keine Langzeitantikoagulation nach Implantation einer Bioprothese benötigt (Cordoba-Soriano et al., 2015, Brown et al., 2012, Roudaut et al., 2007). Jedoch existieren einige Fallberichte und zunehmend mehr Studien, die von einer Klappendysfunktion infolge einer THV Thrombose berichten, welche meist mit erhöhten transvalvulären Druckgradienten einhergeht (Tay et al., 2011, Sanon et al., 2014, Latib et al., 2013, Pache et al., 2013, Trepels et al., 2009, Kefer et al., 2010, Cota et al., 2013, Pingpoh et al., 2014). Diese Komplikation ist selten und es wurde bis auf die genannten Einzelberichte bis vor wenigen Jahren in der Literatur nicht viel darüber berichtet (Mylotte et al., 2015, Cordoba-Soriano et al., 2015). Allerdings handelt es sich dabei um eine schwerwiegende bis lebensbedrohliche Komplikation (Cordoba-Soriano et al., 2015, Hansson et al., 2016, Geisler et al., 2018, Leetmaa et al., 2014, Pergolini et al., 2014) und sollte deswegen nicht außer Acht gelassen werden. Die Formation eines Thrombus an der Aortenklappe kann zu reduzierter Beweglichkeit der Taschen führen und damit zu einer Klappendysfunktion (Roudaut et al., 2007).

Neuere Studien jedoch konnten in der MDCT eine hohe Inzidenz an subklinischen THV Thrombosen nachweisen, die häufig mit erhöhten transvalvulären Gradienten assoziiert waren (Makkar et al., 2015, Hansson et al., 2016, Pache et al., 2016, Chakravarty et al., 2016, Chakravarty et al., 2017). In diesem Zusammenhang wurde der therapeutische und protektive Effekt von OAK in Bezug auf klinische und subklinische THV Thrombosen beobachtet (Mylotte et al., 2015, Latib et al., 2013, Makkar et al., 2015, Cordoba-Soriano et al., 2015, Nishimura et al., 2014, Merie et al., 2012). Trotz dieser Entdeckung wird Antikoagulation nach TAVI nicht routinemäßig verabreicht, da das Verhältnis zwischen erhöhtem Blutungsrisiko und möglichem Nutzen nicht geklärt ist und die Datenlage diesbezüglich gering ist. Auch die Rolle der neuen oralen Antikoagulantien, die ein geringeres Blutungsrisiko und ein günstigeres Nutzen-Risikoprofil als VKA aufweisen (Almutairi et al., 2017, Caldeira et al., 2015), ist bisher noch nicht abschließend geklärt (Jochheim et al., 2019).

Bisher gibt es keine Studien, die im Langzeitverlauf die Veränderung des transvalvulären Druckgradienten als Parameter der Klappenfunktion in Abhängigkeit von Antikoagulation untersuchten. Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob sich orale Antikoagulation auf die implantierte Aortenklappe protektiv auswirkt und mit einer geringeren Erhöhung des transvalvulären Druckgradienten und einer geringeren Reduktion der Klappenfunktion im Langzeitverlauf einhergeht. Außerdem sollte in diesem Zusammenhang auch das klinische Outcome der Patienten mit bzw. ohne OAK verglichen werden.

Die folgende Abbildung 24 veranschaulicht graphisch auf vereinfachte Art und Weise die klinischen Zusammenhänge zwischen THV Thrombose und transvalvulärem Gradientenanstieg sowie das Spannungsfeld zwischen einem möglichen Nutzen von OAK und dem erhöhten Blutungsrisiko.

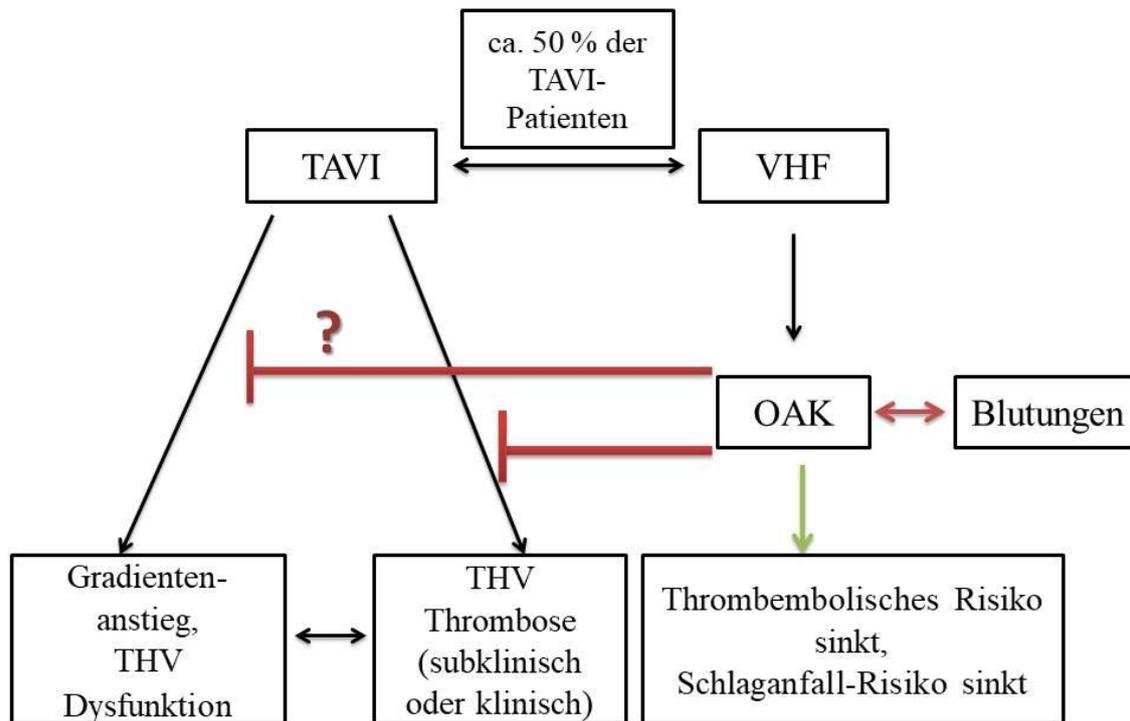


Abbildung 24: Darstellung zur Übersicht der klinischen Zusammenhänge

Die Abbildung stellt den Zusammenhang von TAVI, THV Dysfunktion und OAK vereinfacht dar. Bei ca. 50 % der Patienten besteht durch koexistentes VHF eine Indikation zur OAK (Iung and Rodes-Cabau, 2014, Kirchhof et al., 2017), welche wiederum mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergeht. Der protektive und therapeutische Effekt von OAK hinsichtlich einer THV Thrombose wurde in vielen Fallberichten und Studien beobachtet (Mylotte et al., 2015, Makkar et al., 2015, Latib et al., 2015). Da ein Anstieg der transvalvulären Druckgradienten und klinische oder subklinische THV Thrombose häufig assoziiert sind (Chakravarty et al., 2017, Mylotte et al., 2015), eröffnet sich die Frage eines möglichen Nutzens von OAK auf den transvalvulären Druckgradienten und die Funktion der Klappenprothese.

OAK = Orale Antikoagulation. VHF = Vorhofflimmern. THV = Transkatheter Herzklappe.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Beim gesamten Patientenkollektiv handelt es sich um Hochrisiko-Patienten mit hoher Morbidität. Die Patienten mit postprozeduraler OAK hatten ein signifikant höheres operatives Risiko als die Patienten ohne postprozedurale OAK.
2. Die postprozedurale Ausgangssituation hinsichtlich prozeduralen und echokardiographischen Charakteristika einschließlich des transvalvulären Druckgradienten war bei den Patienten mit bzw. ohne postprozedurale Antikoagulation nicht signifikant unterschiedlich.
3. Im Follow-up zeigten die echokardiographischen Parameter keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne postprozedurale OAK. Der transvalvuläre Druckgradient war im Follow-up zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso war die Gradientenänderung im Verlauf nicht signifikant unterschiedlich. Ein Gradientenanstieg von ≥ 10 mmHg wurde bei insgesamt 30 Patienten (12,8 %) festgestellt, es gab ebenso keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.
4. Im gesamten Patientenkollektiv gab es in der Patientengruppe ohne postprozedurale OAK einen Fall der klinisch manifesten Klappenthrombose mit erheblichem Gradientenanstieg, thrombotischen Auflagerungen in der TEE und CT und klinischen Symptomen. Der Patient wurde erfolgreich mit oraler Antikoagulation (Apixaban) behandelt.
5. Hinsichtlich Komplikationen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, Blutungen und Gefäßkomplikationen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

4.3 Veränderung des Druckgradienten mit bzw. ohne orale Antikoagulation

Die Funktion der implantierten Aortenklappenprothese wurde durch die echokardiographische Messung des transvalvulären Druckgradienten und dessen Veränderung im Langzeit-Follow-up objektiviert. Hierbei wurde in der vorliegenden Arbeit verglichen, ob der Druckgradient und die Gradientenänderung im Laufe der Zeit bei Patienten mit bzw. ohne postprozedurale orale Antikoagulation einen Unterschied aufweist. Es konnte in der vorliegenden Analyse bei Patienten ohne postprozedurale OAK im Verlauf kein signifikant höherer Anstieg des transvalvulären Gradienten festgestellt werden als bei den Patienten mit OAK.

Die Hypothese, dass postprozedurale OAK mit einem geringeren Anstieg des transvalvulären Druckgradienten durch Verhinderung der klinisch inapparenten Prothesenthrombose einhergeht, wird deshalb abgelehnt. Aus unseren Ergebnissen lässt sich kein protektiver Effekt von OAK auf den transvalvulären Druckgradienten als Parameter für die Funktionalität und Leistung der THV ableiten.

Auch andere Studien zeigten insgesamt stabile mittlere transvalvuläre Druckgradienten ohne signifikante hämodynamische Änderungen im 2- und 3-Jahres-Follow up nach TAVI, darunter auch die PARTNER-Studie (Kodali et al., 2012, Ussia et al., 2012). Eine kanadische multizentrische Studie hingegen zeigte einen geringen Anstieg des transvalvulären mittleren Gradienten (Rodes-Cabau et al., 2012), ebenso konnten Gurvitch et al. einen signifikanten Gradientenanstieg von 10,0 mmHg auf 12,1 mmHg innerhalb von 3 Jahren ($p = 0,03$) feststellen (Gurvitch et al., 2010). Da die Datenlage hinsichtlich hämodynamischer Dysfunktion der THV noch sehr gering ausfällt, untersuchten Del Trigo et al. 1521 Patienten (Del Trigo et al., 2016). Zur Quantifizierung der Prothesendysfunktion wählten sie jedoch nicht die VARC-2-Kriterien, welche einen mittleren Druckgradienten von 20 – 40 mmHg als milde Stenose und > 40 mmHg als moderate bis schwere Stenose definieren (Kappetein et al., 2013). Stattdessen definierten Del Trigo et al. die hämodynamische Dysfunktion (Valve hemodynamic deterioration = VHD) als Anstieg des mittleren transvalvulären Gradienten um ≥ 10 mmHg im Zeitraum von der Entlassung bis zum Follow-up nach mindestens 6 Monaten, im Durchschnitt 20 ± 13 Monaten. Hierbei wurde bei 4,5 % der Patienten eine hämodynamische Dysfunktion festgestellt, welche unter anderem mit fehlender Antikoagulation ($p = 0,002$) assoziiert war (Del Trigo et al., 2016). In unserer

Analyse wurde ein Gradientenanstieg von ≥ 10 mmHg bei 30 Patienten (12,8 %) festgestellt werden, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne postprozedurale OAK und ohne klinischen Korrelat.

Der Untersuchung der transvalvulären Druckgradienten kommt zunehmend Bedeutung zu, da schnelle Änderungen der transvalvulären Druckgradienten mutmaßlich Merkmal einer THV Thrombose sein könnte (Del Trigo et al., 2016, De Marchena et al., 2015, Cordoba-Soriano et al., 2015, Latib et al., 2015).

4.3.1 THV Thrombose

Die Diagnostik einer THV-Thrombose kann sehr schwierig sein (Pislaru et al., 2015) und wird im routinemäßigen Follow-up mit klinischer Untersuchung und Echokardiographie nur selten aufgedeckt (Franzone et al., 2018). Insbesondere die Vielseitigkeit der möglichen Präsentationen einer Klappenthrombose (Chakravarty et al., 2017) machen die Zusammenschau von klinischen Symptomen und metrischen Merkmalen in der Echokardiographie oder CT umso bedeutender (Egbe et al., 2015). So kommt zwar der Echokardiographie eine sehr große diagnostische Bedeutung zu (Roudaut et al., 2007), doch sie kann bei subklinischer Klappenthrombose unauffällig oder nicht eindeutig sein (Pislaru et al., 2015, Chakravarty et al., 2016, Makkar et al., 2015). Andererseits kann auch der Patient unter erhöhtem transvalvulären Gradient asymptotisch sein oder aber eine klinisch manifeste bis lebensbedrohliche Klappenthrombose aufweisen, beispielsweise mit Dyspnoe, Herzinfarkt, Herzstillstand, Thromboembolismus und Klappendegeneration (Cordoba-Soriano et al., 2015, Mylotte et al., 2015).

Generell gibt es keine allgemeingültigen echokardiographischen Diagnosekriterien für eine Klappenthrombose nach TAVI (Cordoba-Soriano et al., 2015) und der Thrombus selbst ist in der Echokardiographie oft nicht sichtbar (Cordoba-Soriano et al., 2015, Leetmaa et al., 2015, Pislaru et al., 2015). Doch Hinweise wie eine abnorme Klappenbeweglichkeit, verändertes Flussprofil, Verringerung der KÖF, Verdickung der Taschenklappe und, am häufigsten, ein erhöhter transvalvulärer Gradient können die Diagnosestellung oder die Vermutung einer THV Thrombose zulassen, selbst wenn der Thrombus im Echo nicht direkt sichtbar ist (Roudaut et al., 2007, Cordoba-Soriano et al., 2015, Mylotte et al., 2015, Trepels et al., 2009, Lancellotti et al., 2013, Leetmaa et al., 2015). Trotz möglicher echokardiographischer Hinweise gerät jedoch auch die

transösophageale Echokardiographie, die im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie eine bessere Darstellung von Klappenstruktur und Funktion ermöglicht, bei der Diagnostik von THV Thrombosen an ihre Grenzen (Leetmaa et al., 2015).

Durchaus sensitiver und überlegen in der Diagnostik der THV Thrombosen ist die MDCT. Untersuchungen zeigten, dass bei einigen Patienten in der MDCT die typischen Zeichen einer Klappenthrombose nach TAVI festgestellt werden konnten bei gleichzeitig unauffälligem echokardiographischen Befund, normalen transvalvulären Druckgradienten und häufig asymptomatischem Patient (Hansson et al., 2016, Chakravarty et al., 2016, Makkar et al., 2015, Cordoba-Soriano et al., 2015). Nichtsdestotrotz konnte in einer Studie von Chakravarty et al. eine Assoziation zwischen einem transvalvulären Druckgradienten > 20 mmHg oder Gradientenanstieg um > 10 mmHg und reduzierter Klappenbeweglichkeit in der MDCT beobachtet werden (Chakravarty et al., 2017).

Diese Vielseitigkeit in der Präsentation der Klappenthrombose führt in der Literatur zu unterschiedlichen diagnostischen Kriterien und Definitionen, unterschiedlichen diagnostischen Methoden und dadurch zu sehr unterschiedlichen Inzidenzen einer Klappenthrombose (Jose et al., 2017). Die Inzidenzen einer klinisch und hämodynamisch manifesten THV Thrombose liegen zwischen 0,61 % - 2,8 % (Latib et al., 2015, Jose et al., 2017). Definiert wurde die THV Thrombose als 1. THV Dysfunktion (mittlerer Gradient > 20 mmHg, Reduktion der KÖF auf $< 1,2$ cm² oder neu aufgetretene milde Aorteninsuffizienz) durch Thrombose, welche nach Ansprechen auf Antikoagulation als solche gewertet wurde oder in der Echokardiographie oder CT oder histopathologisch gesichert wurde oder 2. das Auffinden einer mobilen Masse, welche wahrscheinlich ein Thrombus ist, ohne gleichzeitiges Vorliegen einer Infektion (Latib et al., 2015). 30,8 % der Patienten mit THV Thrombose waren asymptomatisch (Latib et al., 2015).

Im Vergleich dazu weisen Analysen, bei denen die Diagnose einer THV Thrombose mittels MDCT gestellt wurde, mit 4 – 40 % deutliche höhere Inzidenzen auf (Makkar and Chakravarty, 2017, Hansson et al., 2016, Makkar et al., 2015, Pache et al., 2016, Leetmaa et al., 2015, Chakravarty et al., 2017). Bis zu 18 % der Patienten mit Thrombusformation entwickelten klinische Symptome (Hansson et al., 2016), meist

Dyspnoe, teilweise auch Herzinfarkt oder Herzstillstand (Cordoba-Soriano et al., 2015, Mylotte et al., 2015).

In der vorliegenden Arbeit kam keine CT zum Einsatz. Die Analysen beschränkten sich stattdessen auf die Anamnese hinsichtlich klinischer Symptome und Echokardiographie. Hierbei gab es einen Fall einer klinisch und hämodynamisch manifesten THV Thrombose mit Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung und Anstieg des transvalvulären Druckgradienten. Unter der Therapie mit Apixaban besserten sich Symptomatik und echokardiographische Befunde.

Viele Analysen und Studien zeigen, dass Antikoagulation sowohl einen protektiven, als auch einen therapeutischen Effekt hinsichtlich klinischer und subklinischer THV Thrombosen aufweist. Im Falle einer THV Thrombose besserte sich die Klappenfunktion, der transvalvuläre Druckgradient sank und die thrombotischen Strukturen, die an der Klappenprothese in der CT sichtbar waren, verschwanden (Mylotte et al., 2015, Latib et al., 2013, Makkar et al., 2015, Cordoba-Soriano et al., 2015, Nishimura et al., 2014, Merie et al., 2012).

Außerdem gab es in Assoziation mit Antikoagulation geringere Raten an reduzierter Taschenbeweglichkeit (Makkar et al., 2015), ein geringeres Risiko einer THV Thrombose (1,8 % mit Warfarin vs. 10,7 % ohne Warfarin) (Hansson et al., 2016) und geringere Raten an thromboembolischen Ereignissen und kardiovaskulärem Tod (Merie et al., 2012, Trepels et al., 2009, Latib et al., 2013, Pache et al., 2013, Makkar et al., 2015). Laut Nishimura et al. sei das Fehlen von Antikoagulation zudem ein prädisponierender Faktor für Klappenthrombose (Nishimura et al., 2017).

Prozess der THV Thrombosierung und Langzeit-Follow-up

Jose et al. sehen in ihrer Hypothese die Entwicklung einer THV Thrombose als ein kontinuierliches Risiko an, welches nicht mit einer einzigen CT vollständig beurteilt werden könne (siehe Abbildung 25) (Jose et al., 2017). Demnach gibt es eine frühe Phase (0 – 6 Monate nach TAVI), in der bei vielen Patienten Anomalien in der Bildgebung wie beispielsweise reduzierte Beweglichkeit der Taschen oder eine thrombotische Masse, festgestellt werden können. Der transvalvuläre Gradient kann dabei normal oder erhöht sein. Im Verlauf oder mit wachsendem Thrombus wird die Klappe nach und nach zunehmend betroffen, was zu steigendem Gradienten und

innerhalb von 0 – 6 Monaten zu Symptomen, innerhalb von 2 bis 3 Jahren zu schweren Symptomen und schwerer klinischer Manifestation wie z. B. Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann, aber nicht muss (Jose et al., 2017).

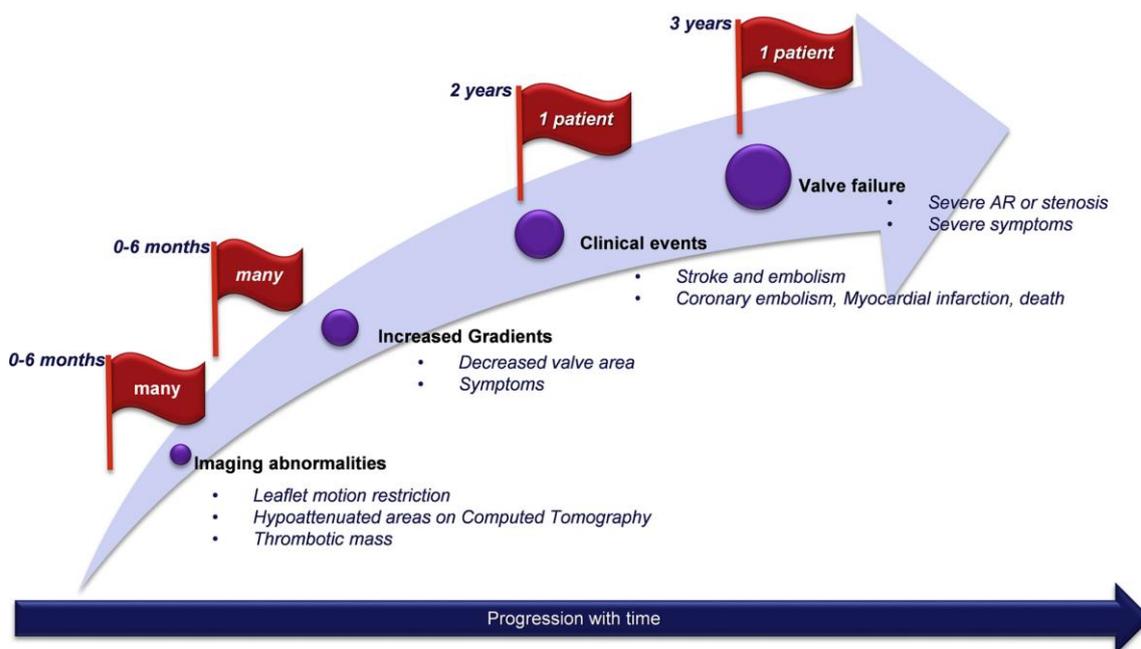


Abbildung 25: Hypothetischer Prozess der Thrombosierung der Aortenprothese

(Jose et al., 2017)

In der Hypothese von Jose et al. wird das Entstehen einer Klappenthrombose als kontinuierliches Risiko betrachtet. Bereits nach wenigen Monaten können Auffälligkeiten in der Bildgebung sichtbar werden, doch eine klinische Manifestation kann erst nach einigen Monaten bis wenigen Jahren auftreten (Jose et al., 2017).

Die Hypothese von Jose et al. verdeutlicht die Bedeutung der regelmäßigen Follow-up-Untersuchungen nach TAVI und führt zu der Überlegung, ob diese aufgrund des möglicherweise längeren Entstehungsprozesses über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden sollten. Eine einzelne CT nach wenigen Monaten würde laut Jose et al. nicht genügen, da Symptome auch nach längeren asymptomatischen Zeiträumen auftreten können (Jose et al., 2017). Einige Studien mit dem Ziel des Langzeit-Follow-ups beobachteten nach 5 Jahren einen moderaten Funktionsverlust der Klappenprothese bei 3,4 – 30 % der Patienten, jedoch ohne Notwendigkeit einer Intervention und ohne signifikante Auswirkungen auf das klinische Outcome (Muratori et al., 2018, Bouleti et

al., 2015, Toggweiler et al., 2013). Daher erscheinen engmaschigere Kontrollen innerhalb der ersten Monate nach TAVI als sinnvoll. Später sind auch Kontrollen im Abstand von 1 Jahr durchaus zu rechtfertigen.

4.4 Klinische Endpunkte

In unserer Analyse hatten 2 Patienten (0,9 %) einen Schlaganfall periinterventionell im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes. Postinterventionell im Follow-up wurden 3 Schlaganfälle (1,3 %) dokumentiert, alle in der Patientengruppe ohne postprozedurale OAK. Jedoch wies der Vergleich der Patienten mit und ohne OAK keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,15$). Damit lag die Rate an neurologischen Ereignissen nicht höher als in der Literatur. In der PARTNER-Studie wurde eine 1-Jahres-Rate an neurologischen Ereignissen von 8,3 % ermittelt, im Zeitraum von 2 Jahren nach TAVI betrug sie 11,2 % (Smith et al., 2011, Kodali et al., 2012).

Die Analyse von postprozeduralen Blutungen und Gefäßkomplikationen während des Krankenhausaufenthaltes wies in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne OAK auf. Insgesamt wurden bei 16 Patienten (6,8 %) sog. major Gefäßkomplikationen nach VARC-2 (Kappetein et al., 2013) und bei 69 Patienten (29,4 %) Blutungen nach BARC –Kriterien (Mehran et al., 2011) dokumentiert. Dabei handelte es sich jedoch meist um geringgradige Blutungen vom Typ 1 oder Typ 2. Blutungen im weiteren Follow-up wurden nicht explizit erfragt und erfasst.

In der PARTNER-Studie wurden nach 1 Jahr große Blutungen mit einer Rate von 15,7 % ermittelt, nach 2 Jahren 19,0 %. Große Blutung wurde dabei als Episode einer inneren oder äußeren Blutung definiert, die zum Tod, Krankenhausaufenthalt oder permanenter Verletzung führt oder zur Notwendigkeit einer Bluttransfusion von mindestens 3 Erythrozytenkonzentraten oder die Durchführung einer Perikardiozentese erfordert (Kodali et al., 2012). Dabei waren große vaskuläre Komplikationen und schwere intraprozedurale Komplikationen, die hämodynamische Unterstützung notwendig machten, die stärksten Prädiktoren für große Blutungskomplikationen nach TAVI mit transfemoralem Zugang; fast zwei Drittel der Patienten mit großen Blutungskomplikationen nach transfemorale TAVI hatten große vaskuläre Komplikationen (Genereux et al., 2014b).

In einer weiteren Analyse mit Patienten aus der Kohorte der PARTNER-Studie wurde das Blutungsrisiko nach ≥ 30 Tagen, also außerhalb der periprozeduralen Periode, ermittelt. Die Rate von großen späten Blutungskomplikationen betrug 5,9 %. Häufigste Ursache hierfür waren gastrointestinale Komplikationen und neurologische

Komplikationen. Niedriges Hämoglobin, VHF, schweres paravalvuläres Leck und vergrößerte Masse des linken Ventrikels wurden als unabhängige Prädiktoren beobachtet (Genereux et al., 2014a).

4.5 Antithrombotische Therapie nach TAVI

Die aktuelle AHA/ ACC-Guidelines und die ESC Leitlinien empfehlen nach TAVI eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS (lebenslang) und einem Thienopyridin, meist Clopidogrel, für 3 bis 6 bzw. für 6 Monate (Baumgartner et al., 2018, Nishimura et al., 2014). Diese wird jedoch kontrovers betrachtet (Ussia et al., 2011, Durand et al., 2014, Stabile et al., 2014, Sterling et al., 2015, Rodes-Cabau et al., 2017, Hassell et al., 2015).

Obwohl Antikoagulation bei Patienten ohne VHF nach TAVI nicht empfohlen wird (Geisler et al., 2018), warfen die Beobachtungen von häufigen subklinischen THV Thrombosen und der protektiven und therapeutischen Wirksamkeit von OAK zunehmend die Frage auf, ob OAK (u.a. NOAKs) nach TAVI routinemäßig zu empfehlen sei. Die AHA/ACC-Guidelines 2017 reagierten auf die Studienbeobachtungen von subklinischen THV Thrombosen, die in der CT sichtbar waren, mit der Iib-Empfehlung, bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten für mindestens 3 Monate nach TAVI in Erwägung zu ziehen (Nishimura et al., 2017).

Latib et al. empfehlen, basierend auf der Entstehungstheorie zur THV Thrombose von Jose et al. (Jose et al., 2017), schon bei Verdacht auf eine THV Thrombose OAK in Erwägung zu ziehen, auch wenn der Thrombus direkt nicht sichtbar ist (Latib et al., 2015).

In Hinblick auf die Funktion der Klappenprothese konnten unsere Analysen keinen protektiven Effekt nachweisen und rechtfertigen keine routinemäßige OAK. Del Trigo et al. hingegen konnten eine Assoziation von hämodynamischer Dysfunktion und fehlender OAK feststellen (Del Trigo et al., 2016).

Des Weiteren sollte bedacht werden, dass viele TAVI-Patienten aufgrund von koexistentem VHF eine Indikation zur Antikoagulation haben. Die Rate an bestehendem oder neu aufgetretenem VHF unter den TAVI-Patienten beträgt nahezu 50 % (Mok et al., 2013, Iung and Rodes-Cabau, 2014, Prystowsky et al., 2015, Kirchhof et al., 2017). In unserer Patientenpopulation gab es 91 Patienten (38,7 % der Gesamtkohorte) mit VHF. Dem entsprachen 85,3 % der Patienten mit OAK.

Wie die antithrombotische Therapie nach TAVI bei Patienten mit VHF aussehen soll, ist daher noch unklar. Diskutiert werden eine Kombination aus

OAK + antithrombozytärer Therapie im Gegensatz zur OAK allein. Eine Studie, die Vitamin-K-Antagonisten allein vs. VKA + antithrombozytäre Therapie verglich, kam zu dem Ergebnis, dass die Kombinationstherapie keinen Vorteil brachte, sondern im Gegensatz dazu sogar mit mehr großen Blutungen assoziiert war (Abdul-Jawad Altisent et al., 2016). Sofern keine absolute Indikation für antithrombozytäre Therapie besteht wie beispielsweise Koronarstents, sei hier möglicherweise eine alleinige Antikoagulation ausreichend (Hiremath et al., 2017).

Trotz der Ambivalenz hinsichtlich OAK wird die Verwendung von NOAKs aufgrund ihres Sicherheitsprofils durchaus attraktiver (Geisler et al., 2018). Zum Vergleich von NOAKs mit Warfarin hinsichtlich Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit VHF wurden mehrere große randomisierte Studien wie RE-LY (Connolly et al., 2009) und ROCKET-AF (Patel et al., 2011), ARISTOTLE (Granger et al., 2011), ENGAGE-AF (Giugliano et al., 2013). Dabei zeigte sich die Überlegenheit von NOAKs gegenüber Warfarin (Connolly et al., 2009, Patel et al., 2011, Granger et al., 2011, Giugliano et al., 2013). Jedoch waren Patienten mit TAVI nicht Teil der Studien oder wurden nicht als eigenständige Subgruppe untersucht und verglichen. Daher existieren bisher wenige Daten, die bei Patienten mit Bioprothese über die Therapie mit NOAKs Auskunft geben (Geisler et al., 2018).

Prospektive randomisierte Studien wie beispielsweise ATLANTIS (ClinicalTrials.gov NCT02664649), GALILEO (ClinicalTrials.gov NCT02556203) (Windecker et al., 2017) oder ENVISAGE-TAVI AF (ClinicalTrials.gov NCT02943785) untersuchen die Verwendung von NOAKs im Vergleich zu antithrombozytärer Therapie und/ oder VKA nach TAVI bei Patienten mit und ohne Indikation für OAK (Vranckx et al., 2017, Geisler et al., 2018). Jedoch ist hinzuzufügen, dass die GALILEO-Studie aufgrund einer erhöhten Mortalitätsrate, erhöhten Blutungsraten und häufigeren thromboembolischen Ereignissen unter Rivaroxaban vorzeitig abgebrochen wurde (Neale, 2018).

4.6 Perspektiven

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde der direkte Zusammenhang zwischen der Veränderung des transvalvulären Druckgradienten und OAK untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied des Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK festgestellt werden. Größere, randomisierte kontrollierte Studien wären hilfreich, um die Veränderung des transvalvulären Druckgradienten in Abhängigkeit von OAK zu untersuchen, sodass ein möglicher protektiver Effekt auf die Klappenfunktion festgestellt oder ausgeschlossen werden kann.

Zur weiteren Beurteilung von Struktur und Funktion der Klappenprothese in Abhängigkeit von OAK könnte auch die CT in weiteren Studien zum Einsatz kommen, welche auch hinsichtlich der Detektion von subklinischen Klappenthrombosen deutlich sensitiver ist als die Echokardiographie (Chakravarty et al., 2016, Chakravarty et al., 2017, Hansson et al., 2016)

Darüber hinaus würden weitere randomisierte, kontrollierte Studien helfen, den Effekt und möglichen Nutzen von OAK im Vergleich zur antithrombozytären Therapie auch bei Patienten ohne Indikation zur OAK zu untersuchen. Bereits laufende Studien wie beispielsweise ATLANTIS (ClinicalTrials.gov NCT02664649) werden diesbezüglich hoffentlich zu neuen Erkenntnissen führen. Bis dahin bleibt eine Antwort auf die Frage, ob routinemäßige OAK nach TAVI auch für Patienten ohne Indikation zur OAK empfehlenswert sei, wohl noch ungewiss.

Die nächste Frage, die sich daraus ergibt, betrifft die Dauer der OAK nach TAVI. Bei Jose et al. wurden Patienten mit THV-Thrombose mit Langzeit-Antikoagulation behandelt (Jose et al., 2017).

Auch die Bedeutung der NOAKs bleibt noch offen. In einigen Studien und Fallberichten wurde Warfarin als Vitamin-K-Antagonist therapeutisch bei Klappenthrombosen eingesetzt (Hansson et al., 2016, Makkar et al., 2015, De Marchena et al., 2015, Pingpoh et al., 2014). Doch aufgrund ihres zugeschriebenen Sicherheitsprofils (Kirchhof et al., 2017) könnten NOAKs zunehmend an Bedeutung gewinnen und möglicherweise ein besseres Outcome erzielen.

Hinsichtlich der Diagnostik im Follow-up stellt sich die Frage, ob alle Patienten nach TAVI eine routinemäßige CT bekommen sollten, um subklinische Klappenthrombosen und Klappendysfunktionen zu detektieren und vor einer möglichen klinischen

Manifestation mit OAK zu behandeln. Doch es gilt zu Bedenken, dass aufgrund der Entwicklung einer Klappenthrombose über einen längeren Zeitraum hinweg eine einzelne CT wohl nicht genügen würde (Jose et al., 2017). Es sollte geklärt werden, wie viele CT-Untersuchungen durchgeführt werden sollten und was mit den Patienten, bei denen in der ersten CT keine subklinische THV Thrombose festgestellt wurde, im weiteren Verlauf geschehen soll. Bisher wurde eine CT durchgeführt, sobald sich der Zustand des Patienten verschlechterte und Symptome auftraten, bei steigendem transvalvulären Gradienten, reduzierter KÖF und neu aufgetretener Aortenklappeninsuffizienz. Jedoch ist das transthorakale Echo allein nicht sensitiv genug, um Abnormitäten und THV Thrombose zu diagnostizieren (Jose et al., 2017). Diese offen gebliebenen Fragen und die bestehenden Unsicherheiten bezüglich der antithrombotischen Therapie nach TAVI offenbaren die Notwendigkeit weiterer Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen.

4.7 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurden 235 Patienten analysiert. Wesentlicher Teil der Arbeit war die Messung und Analyse der transvalvulären Druckgradienten als Zeichen der Klappendysfunktion oder Klappendegeneration, doch die Literaturrecherche ergab eine geringe Prävalenz von klinisch manifesten THV Thrombosen, die in eine Klappendysfunktion oder Klappendegeneration münden. Daher ist auch die Patientenpopulation von 235 Patienten nur begrenzt aussagefähig in Bezug auf die Verallgemeinerung der Daten. Die Inzidenz einer Klappenthrombose konnte eventuell unterschätzt werden.

Weiterhin wurden lediglich hämodynamische Veränderungen und, soweit beurteilbar, strukturelle Veränderungen anhand der transthorakalen Echokardiographie ermittelt. Jedoch verfügt diese über ein geringeres Auflösungsvermögen als die CT. Möglicherweise hätten mit der CT subklinische THV Thrombosen festgestellt werden können, die hämodynamisch nicht messbar und echokardiographisch nicht sichtbar waren. Somit hätte vermutlich der Effekt von Antikoagulation genauer beurteilt werden können. Außerdem wurden die Untersuchungen aus logistischen Gründen im Klinikalltag von verschiedenen Untersuchern durchgeführt.

Hinzu gilt es zu beachten, dass nur Patienten mit vorhandenem, dokumentierten Follow-up nach 1 Jahr in die Analyse eingeschlossen wurden. Patienten, die innerhalb eines Jahres verstarben, möglicherweise auch an den Folgen einer Klappenthrombose, oder Fälle mit relevanten hämodynamischen Veränderungen oder einer Klappendysfunktion innerhalb des ersten Jahres ohne vorliegendes Follow-up nach 1 Jahr waren somit nicht Teil der Analyse.

Aus den vorliegenden Analysen lässt sich außerdem keine Aussage über den Effekt von OAK bei Patienten ohne Indikation zur OAK treffen, da nur Patienten mit bestehender Indikation mit postprozeduraler OAK (meist Vorhofflimmern) behandelt wurden. Darüber hinaus wurde kein Vergleich von VKA und NOAK angestellt, sondern lediglich ein Vergleich zwischen OAK (VKA oder NOAK) und antithrombozytärer Therapie.

Die klinische Ereignisse Follow-up wurden anhand der digitalen Patientenakte (meistens im Rahmen den ambulanten Kontrollen) dokumentiert, es ist also möglich

dass manche Ereignisse (Blutungen bzw. Schlaganfälle) von den Patienten nicht berichtet und somit nicht erfasst wurden.

Die vorliegende Analyse beschränkte sich auf den Untersuchungszeitraum von 1-2 Jahren postinterventionell. Die Ergebnisse lassen sich daher nicht auf den Langzeitverlauf verallgemeinern.

4.8 Klinische Schlussfolgerung

THV Dysfunktion und THV Thrombose sind klinisch relevante Themen, die hinsichtlich ihrer prädisponierenden Faktoren, der diagnostischen Vorgehensweise und der Prävention weiterer Untersuchung und Erforschung bedürfen. Nach wie vor herrscht Unsicherheit über die Art und Dauer der antithrombotischen Therapie nach TAVI. Aktuell wird meist eine DAPT durchgeführt und bei bestehender Indikation, insbesondere bei VHF, eine orale Antikoagulation. Routinemäßige Antikoagulation nach TAVI ist bei aktueller Datenlage nicht gerechtfertigt. Auch die vorliegende Analyse konnte im Vergleich zur antithrombozytären Therapie nach TAVI keinen Nutzen einer postinterventionellen Therapie mit OAK feststellen. Darüber hinaus sind die Bedeutung sowie Nutzen und Risiko der neuen oralen Antikoagulantien noch nicht ausreichend untersucht. In welchem Ausmaß sich OAK protektiv auf die transvalvulären Druckgradienten und damit die Funktion der Klappenprothese auswirkt und ob dieser Nutzen im Vergleich zum erhöhten Blutungsrisiko überwiegt, werden hoffentlich zukünftige Studien thematisieren.

5. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist der häufigste Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika und liegt meist einer altersbedingten Degeneration zugrunde (Herold, 2017). Zur Diagnostik und Klassifizierung der Aortenklappenstenose ist die Echokardiographie unerlässlich (Zamorano et al., 2011). Neben dem chirurgischen Aortenklappenersatz stellt die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) die Therapie der Wahl dar (Baumgartner et al., 2018). Das Indikationsgebiet erweitert sich zunehmend von Hochrisikopatienten hin zu Patienten mit geringem operativem Risiko (Popma et al., 2019, Mack et al., 2019). Gefürchtete Komplikationen sind neben Schlaganfall (Leon et al., 2016) auch klinische und subklinische Klappenthrombosen mit Klappendysfunktion, welche oft in mit erhöhten transvalvulären Druckgradienten einhergehen (Makkar et al., 2015, Hansson et al., 2016). Orale Antikoagulation erwies sich als protektiv und therapeutisch wirksam (Makkar et al., 2015). Zur antithrombotischen Therapie nach TAVI wird aktuell leitliniengerecht eine DAPT mit ASS + Clopidogrel empfohlen (Baumgartner et al., 2018), bei Vorhofflimmern orale Antikoagulation (Kirchhof et al., 2017). Trotzdem besteht große Unsicherheit hinsichtlich der antithrombotischen Therapie nach TAVI. Es ist noch unklar, wie der bestmögliche antithrombotische Schutz unter möglichst geringem Blutungsrisiko erreicht wird (Cerrato et al., 2017).

Die vorliegende Dissertation sollte untersuchen, welchen Einfluss orale Antikoagulation auf den transvalvulären Druckgradienten als Parameter der Klappenfunktion im Langzeit-Follow-up ausübt. Außerdem sollte das klinische Outcome mit besonderem Augenmerk auf Schlaganfall im Follow-up zwischen den Patienten mit und ohne postprozedurale orale Antikoagulation verglichen werden. Dazu wurde eine retrospektive Analyse von Patienten vorgenommen, die zwischen Februar 2014 und März 2017 am Universitätsklinikum Tübingen durch TAVI behandelt wurden und zu nachfolgenden Follow-ups auch nach mindestens 1 Jahr erschienen. Die Analyse schloss hierzu Baseline-Charakteristika, prozedurale und postprozedurale Charakteristika ein sowie Ergebnisse der aktuellsten Follow-up nach mindestens 1 Jahr. Es wurden die transvalvulären Druckgradienten im finalen Follow-up zwischen den Patienten mit und ohne orale Antikoagulation verglichen und die Veränderung der transvalvulären Druckgradienten im Zeitraum zwischen postprozeduralem Baseline und

finale Follow-up. Die Ergebnisse zeigten, dass es sich bei vorliegendem Patientenkollektiv um Hochrisikopatienten handelte. Die transvalvulären Druckgradienten im Follow-up und die Veränderung der transvalvulären Druckgradienten im Zeitraum zwischen Entlassung und finale Follow-up zeigten zwischen den Patienten mit und ohne orale Antikoagulation keinen signifikanten Unterschied. Es gab im Patientenkollektiv einen Fall einer klinisch manifesten Klappenthrombose, welche mit oraler Antikoagulation erfolgreich behandelt wurde. Schlaganfallrate im Follow-up und postprozedurale Blutungsrate zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Somit konnte kein protektiver Effekt von oraler Antikoagulation auf den transvalvulären Druckgradienten als Parameter der Klappenfunktion nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich kein schlechteres oder signifikant besseres Outcome in Abhängigkeit von oraler Antikoagulation.

Einige andere Studien konnten im Follow-up teilweise keinen signifikanten Anstieg des transvalvulären Druckgradienten nachweisen (Kodali et al., 2012, Ussia et al., 2012), teilweise einen geringen Anstieg (Gurvitch et al., 2010, Rodes-Cabau et al., 2012). Eine Assoziation von fehlender OAK mit einem Anstieg des transvalvulären Druckgradienten ≥ 10 mmHg (Del Trigo et al., 2016) sowie mit reduzierter Beweglichkeit der Taschen (Makkar et al., 2015) und geringerem Risiko einer Klappenthrombose (Hansson et al., 2016) wurde beobachtet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sowie der Studienergebnisse deuten darauf hin, dass zusätzliche prospektive randomisierte Studien benötigt werden, um einen möglichen protektiven Effekt von oraler Antikoagulation auf die Klappenprothese zu untersuchen und die Unsicherheit hinsichtlich der antithrombotischen Therapie nach TAVI zu mindern.

6. Literaturverzeichnis

- ABDUL-JAWAD ALTISENT, O., DURAND, E., MUNOZ-GARCIA, A. J., NOMBELA-FRANCO, L., CHEEMA, A., KEFER, J., GUTIERREZ, E., BENITEZ, L. M., AMAT-SANTOS, I. J., SERRA, V., ELTCHANINOFF, H., ALNASSER, S. M., ELIZAGA, J., DAGER, A., GARCIA DEL BLANCO, B., ORTAS-NADAL MDEL, R., MARSAL, J. R., CAMPELO-PARADA, F., REGUEIRO, A., DEL TRIGO, M., DUMONT, E., PURI, R. & RODES-CABAU, J. 2016. Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin Alone for Treating Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 9, 1706-17.
- AHMAD, Y., DEMIR, O., RAJKUMAR, C., HOWARD, J. P., SHUN-SHIN, M., COOK, C., PETRACO, R., JABBOUR, R., ARNOLD, A., FRAME, A., SUTARIA, N., ARIFF, B., KANAGANAYAGAM, G., FRANCIS, D., MAYET, J., MIKHAIL, G., MALIK, I. & SEN, S. 2018. Optimal antiplatelet strategy after transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis. *Open Heart*, 5, e000748.
- ALMUTAIRI, A. R., ZHOU, L., GELLAD, W. F., LEE, J. K., SLACK, M. K., MARTIN, J. R. & LO-CIGANIC, W. H. 2017. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther*, 39, 1456-1478.e36.
- ARASTÉH, K. 2009. Aortenklappenstenose. *Innere Medizin: 643 Tabellen/ unter Mitarb. von Keikawus Arastéh [und weitere]*. 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme.
- ATHAPPAN, G., GAJULAPALLI, R. D., SENGODAN, P., BHARDWAJ, A., ELLIS, S. G., SVENSSON, L., TUZCU, E. M. & KAPADIA, S. R. 2014. Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2101-2110.
- BAUMGARTNER, H., FALK, V., BAX, J. J., DE BONIS, M., HAMM, C., HOLM, P. J., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., LANSAC, E., MUNOZ, D. R., ROSENHEK, R., SJOGREN, J., MAS, P. T., VAHANIAN, A., WALTHER, T., WENDLER, O., WINDECKER, S. & ZAMORANO, J. L. 2018. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 71, 110.
- BAUMGARTNER, H., HUNG, J., BERMEJO, J., CHAMBERS, J. B., EVANGELISTA, A., GRIFFIN, B. P., IUNG, B., OTTO, C. M., PELLIKKA, P. A. & QUINONES, M. 2009. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 22, 1-23; quiz 101-2.
- BELKIN, R. N., KHALIQUE, O., ARONOW, W. S., AHN, C. & SHARMA, M. 2011. Outcomes and survival with aortic valve replacement compared with medical therapy in patients with low-, moderate-, and severe-gradient severe aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*, 28, 378-87.

- BINDER, R. K., RODES-CABAU, J., WOOD, D. A., MOK, M., LEIPSIC, J., DE LAROCHELLIERE, R., TOGGWEILER, S., DUMONT, E., FREEMAN, M., WILLSON, A. B. & WEBB, J. G. 2013. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 6, 293-300.
- BOCKSCH, W., GROSSMANN, B., GEISLER, T., STEEG, M., DROPPA, M., JORBENADZE, R., HAAP, M., GAWAZ, M. & FATEH-MOGHADAM, S. 2016. Clinical outcome and paravalvular leakage of the new balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve in comparison to its predecessor model (Edwards Sapien XT) in patients undergoing transfemoral aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*, 88, 466-75.
- BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., KANU, C., DE LEON, A. C., JR., FAXON, D. P., FREED, M. D., GAASCH, W. H., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R. A., O'GARA, P. T., O'ROURKE, R. A., OTTO, C. M., SHAH, P. M., SHANEWISE, J. S., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., ANTMAN, E. M., FAXON, D. P., FUSTER, V., HALPERIN, J. L., HIRATZKA, L. F., HUNT, S. A., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. 2006. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 114, e84-231.
- BOULETI, C., HIMBERT, D., IUNG, B., ALOS, B., KERNEIS, C., GHODBANE, W., MESSIKA-ZEITOUN, D., BROCHET, E., FASSA, A. A., DEPOIX, J. P., OU, P., NATAF, P. & VAHANIAN, A. 2015. Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, 101, 936-42.
- BROWN, M. L., PARK, S. J., SUNDT, T. M. & SCHAFF, H. V. 2012. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144, 108-11.
- CALDEIRA, D., RODRIGUES, F. B., BARRA, M., SANTOS, A. T., DE ABREU, D., GONCALVES, N., PINTO, F. J., FERREIRA, J. J. & COSTA, J. 2015. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 101, 1204-11.
- CARTER-STORCH, R., MOLLER, J. E., CHRISTENSEN, N. L., IRMUKHADENOV, A., RASMUSSEN, L. M., PECINI, R., OVREHUS, K. A., SONDERGARD, E. V., MARCUSSEN, N. & DAHL, J. S. 2017. Postoperative Reverse Remodeling and Symptomatic Improvement in Normal-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10.
- CERRATO, E., NOMBELA-FRANCO, L., NAZIF, T. M., ELTCHANINOFF, H., SONDERGAARD, L., RIBEIRO, H. B., BARBANTI, M., NIETLISPACH, F., DE JAEGERE, P., AGOSTONI, P., TRILLO, R., JIMENEZ-QUEVEDO, P., D'ASCENZO, F., WENDLER, O., MALUENDA, G.,

- CHEN, M., TAMBURINO, C., MACAYA, C., LEON, M. B. & RODES-CABAU, J. 2017. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: The WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperiNce) survey. *Int J Cardiol*, 228, 640-647.
- CHAKRAVARTY, T., ABRAMOWITZ, Y., JILAIHAWI, H. & MAKKAR, R. R. 2016. Leaflet motion abnormality after TAVI: genuine threat or much ado about nothing? *EuroIntervention*, 12, Y28-32.
- CHAKRAVARTY, T., SONDERGAARD, L., FRIEDMAN, J., DE BACKER, O., BERMAN, D., KOFOED, K. F., JILAIHAWI, H., SHIOTA, T., ABRAMOWITZ, Y., JORGENSEN, T. H., RAMI, T., ISRAR, S., FONTANA, G., DE KNEGT, M., FUCHS, A., LYDEN, P., TRENTO, A., BHATT, D. L., LEON, M. B. & MAKKAR, R. R. 2017. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*, 389, 2383-2392.
- CHAN, K. L., TEO, K., DUMESNIL, J. G., NI, A. & TAM, J. 2010. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*, 121, 306-14.
- CLAVEL, M. A., MESSIKA-ZEITOUN, D., PIBAROT, P., AGGARWAL, S. R., MALOUF, J., ARAOZ, P. A., MICHELENA, H. I., CUEFF, C., LAROSE, E., CAPOULADE, R., VAHANIAN, A. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2013. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*, 62, 2329-38.
- CONNOLLY, S. J., EZEKOWITZ, M. D., YUSUF, S., EIKELBOOM, J., OLDGREN, J., PAREKH, A., POGUE, J., REILLY, P. A., THEMELES, E., VARRONE, J., WANG, S., ALINGS, M., XAVIER, D., ZHU, J., DIAZ, R., LEWIS, B. S., DARIUS, H., DIENER, H. C., JOYNER, C. D. & WALLENTIN, L. 2009. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361, 1139-51.
- CORDOBA-SORIANO, J. G., PURI, R., AMAT-SANTOS, I., RIBEIRO, H. B., ABDUL-JAWAD ALTISENT, O., DEL TRIGO, M., PARADIS, J. M., DUMONT, E., URENA, M. & RODES-CABAU, J. 2015. Valve thrombosis following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68, 198-204.
- COTA, L., STABILE, E., AGRUSTA, M., SORROPAGO, G., PUCCIARELLI, A., AMBROSINI, V., MOTTOLA, G., ESPOSITO, G. & RUBINO, P. 2013. Bioprostheses "thrombosis" after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 61, 789-91.
- DE MARCHENA, E., MESA, J., PONENTI, S., MARIN, Y. K. C., MARINCIC, X., YAHAGI, K., LADICH, E., KUTZ, R., AGA, Y., RAGOSTA, M., CHAWLA, A., RING, M. E. & VIRMANI, R. 2015. Thrombus formation following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 8, 728-39.
- DEL TRIGO, M., MUNOZ-GARCIA, A. J., WIJEYSUNDERA, H. C., NOMBELA-FRANCO, L., CHEEMA, A. N., GUTIERREZ, E., SERRA, V., KEFER, J., AMAT-SANTOS, I. J., BENITEZ, L. M., MEWA, J., JIMENEZ-QUEVEDO, P., ALNASSER, S., GARCIA DEL BLANCO, B., DAGER, A., ABDUL-

- JAWAD ALTISENT, O., PURI, R., CAMPELO-PARADA, F., DAHOU, A., PARADIS, J. M., DUMONT, E., PIBAROT, P. & RODES-CABAU, J. 2016. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*, 67, 644-655.
- DURAND, E., BLANCHARD, D., CHASSAING, S., GILARD, M., LASKAR, M., BORZ, B., LAFONT, A., BARBEY, C., GODIN, M., TRON, C., ZEGDI, R., CHATEL, D., LE PAGE, O., LITZLER, P. Y., BESSOU, J. P., DANCHIN, N., CRIBIER, A. & ELTCHANINOFF, H. 2014. Comparison of two antiplatelet therapy strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 113, 355-60.
- EGBE, A. C., PISLARU, S. V., PELLIKKA, P. A., POTERUCHA, J. T., SCHAFF, H. V., MALESZEWSKI, J. J. & CONNOLLY, H. M. 2015. Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure: Clinical and Echocardiographic Predictors. *J Am Coll Cardiol*, 66, 2285-2294.
- EGGEBRECHT, H., SCHMERMUND, A., VOIGTLANDER, T., KAHLERT, P., ERBEL, R. & MEHTA, R. H. 2012. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*, 8, 129-38.
- ERBEL, R. & JAKOB, H. G. 2009. [Current status for interventional and surgical aortic valve implantation]. *Herz*, 34, 339-42.
- ERBEL, R., SCHWEIZER, P., MEYER, J., GRENNER, H., KREBS, W. & EFFERT, S. 1980. Left ventricular volume and ejection fraction determination by cross-sectional echocardiography in patients with coronary artery disease: a prospective study. *Clin Cardiol*, 3, 377-83.
- FRANZONE, A., PILGRIM, T., HAYNES, A. G., LANZ, J., ASAMI, M., PRAZ, F., RABER, L., ROOST, E., LANGHAMMER, B., WINDECKER, S. & STORTECKY, S. 2018. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, clinical presentation and long-term outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19, 398-404.
- GEISLER, T., DROPPA, M., MUELLER, K. & BORST, O. 2018. Antithrombotic therapy after TAVR. *Curr Vasc Pharmacol*.
- GENCBAY, M., TURAN, F., DEGERTEKIN, M., EKSI, N., MUTLU, B. & UNALP, A. 1998. High prevalence of hypercoagulable states in patients with recurrent thrombosis of mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis*, 7, 601-9.
- GENEREUX, P., COHEN, D. J., MACK, M., RODES-CABAU, J., YADAV, M., XU, K., PARVATANENI, R., HAHN, R., KODALI, S. K., WEBB, J. G. & LEON, M. B. 2014a. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 64, 2605-2615.
- GENEREUX, P., COHEN, D. J., WILLIAMS, M. R., MACK, M., KODALI, S. K., SVENSSON, L. G., KIRTANE, A. J., XU, K., MCANDREW, T. C., MAKKAR, R., SMITH, C. R. & LEON, M. B. 2014b. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*, 63, 1100-9.

- GERDTS, E., ROSSEBO, A. B., PEDERSEN, T. R., BOMAN, K., BRUDI, P., CHAMBERS, J. B., EGSTRUP, K., GOHLKE-BARWOLF, C., HOLME, I., KESANIEMI, Y. A., MALBECQ, W., NIENABER, C., RAY, S., SKJAERPE, T., WACHTTELL, K. & WILLENHEIMER, R. 2010. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). *Am J Cardiol*, 106, 1634-9.
- GIUGLIANO, R. P., RUFF, C. T., BRAUNWALD, E., MURPHY, S. A., WIVIOTT, S. D., HALPERIN, J. L., WALDO, A. L., EZEKOWITZ, M. D., WEITZ, J. I., SPINAR, J., RUZYLO, W., RUDA, M., KORETSUNE, Y., BETCHER, J., SHI, M., GRIP, L. T., PATEL, S. P., PATEL, I., HANYOK, J. J., MERCURI, M. & ANTMAN, E. M. 2013. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 369, 2093-104.
- GOLDBARG, S. H., ELMARIAH, S., MILLER, M. A. & FUSTER, V. 2007. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1205-13.
- GRANGER, C. B., ALEXANDER, J. H., MCMURRAY, J. J., LOPES, R. D., HYLEK, E. M., HANNA, M., AL-KHALIDI, H. R., ANSELL, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BAHIT, M. C., DIAZ, R., EASTON, J. D., EZEKOWITZ, J. A., FLAKER, G., GARCIA, D., GERALDES, M., GERSH, B. J., GOLITSYN, S., GOTO, S., HERMOSILLO, A. G., HOHNLOSER, S. H., HOROWITZ, J., MOHAN, P., JANSKY, P., LEWIS, B. S., LOPEZ-SENDON, J. L., PAIS, P., PARKHOMENKO, A., VERHEUGT, F. W., ZHU, J. & WALLENTIN, L. 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 981-92.
- GURVITCH, R., WOOD, D. A., TAY, E. L., LEIPSIC, J., YE, J., LICHTENSTEIN, S. V., THOMPSON, C. R., CARERE, R. G., WIJESINGHE, N., NIETLISPACH, F., BOONE, R. H., LAUCK, S., CHEUNG, A. & WEBB, J. G. 2010. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*, 122, 1319-27.
- HANSSON, N. C., GROVE, E. L., ANDERSEN, H. R., LEIPSIC, J., MATHIASSEN, O. N., JENSEN, J. M., JENSEN, K. T., BLANKE, P., LEETMAA, T., TANG, M., KRUSELL, L. R., KLAABORG, K. E., CHRISTIANSEN, E. H., TERP, K., TERKELSEN, C. J., POULSEN, S. H., WEBB, J., BOTKER, H. E. & NORGAARD, B. L. 2016. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*, 68, 2059-2069.
- HASSELL, M. E., HILDICK-SMITH, D., DURAND, E., KIKKERT, W. J., WIEGERINCK, E. M., STABILE, E., USSIA, G. P., SHARMA, S., BAAN, J., JR., ELTCHANINOFF, H., RUBINO, P., BARBANTI, M., TAMBURINO, C., POLIACIKOVA, P., BLANCHARD, D., PIEK, J. J. & DELEWI, R. 2015. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, 101, 1118-25.
- HEIDBUCHEL, H., VERHAMME, P., ALINGS, M., ANTZ, M., DIENER, H. C., HACKE, W., OLDGREN, J., SINNAEVE, P., CAMM, A. J. & KIRCHHOF, P. 2015. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 17, 1467-507.

- HEROLD, G. U. M. 2017. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; Mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Köln.
- HIREMATH, P. G., KEARNEY, K., SMITH, B., DON, C., DVIR, D., ALDEA, G., REISMAN, M. & MCCABE, J. M. 2017. Early Transcatheter Aortic Valve Function With and Without Therapeutic Anticoagulation. *J Invasive Cardiol*, 29, 391-396.
- IUNG, B., BARON, G., BUTCHART, E. G., DELAHAYE, F., GOHLKE-BARWOLF, C., LEVANG, O. W., TORNOS, P., VANOVERSCHELDE, J. L., VERMEER, F., BOERSMA, E., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24, 1231-43.
- IUNG, B. & RODES-CABAU, J. 2014. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J*, 35, 2942-9.
- JOCHHEIM, D., BARBANTI, M., CAPRETTI, G., STEFANINI, G. G., HAPFELMEIER, A., ZADROZNY, M., BAQUET, M., FISCHER, J., THEISS, H., TODARO, D., CHIEFFO, A., PRESBITERO, P., COLOMBO, A., MASSBERG, S., TAMBURINO, C. & MEHILLI, J. 2019. Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*.
- JOHNSON, S. G., ROGERS, K., DELATE, T. & WITT, D. M. 2008. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *Chest*, 133, 948-54.
- JOSE, J., SULIMOV, D. S., EL-MAWARDY, M., SATO, T., ALLALI, A., HOLY, E. W., BECKER, B., LANDT, M., KEBERNIK, J., SCHWARZ, B., RICHARDT, G. & ABDEL-WAHAB, M. 2017. Clinical Bioprosthetic Heart Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Characteristics, and Treatment Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*, 10, 686-697.
- KAPPETEIN, A. P., HEAD, S. J., GENEREUX, P., PIAZZA, N., VAN MIEGHEM, N. M., BLACKSTONE, E. H., BROTT, T. G., COHEN, D. J., CUTLIP, D. E., VAN ES, G. A., HAHN, R. T., KIRTANE, A. J., KRUCOFF, M. W., KODALI, S., MACK, M. J., MEHRAN, R., RODES-CABAU, J., VRANCKX, P., WEBB, J. G., WINDECKER, S., SERRUYS, P. W. & LEON, M. B. 2013. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145, 6-23.
- KEFER, J., ASTARCI, P., RENKIN, J., GLINEUR, D., PIERARD, S., SELDRUM, S. & VANOVERSCHELDE, J. L. 2010. Images and case reports in interventional cardiology. Thrombotic aortic restenosis after transapical Sapien valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 3, 289-92.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H. C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J.,

- ALEXANDRU POPESCU, B., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B. & VARDAS, P. 2017. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 70, 50.
- KLEIMAN, N. S., MAINI, B. J., REARDON, M. J., CONTE, J., KATZ, S., RAJAGOPAL, V., KAUTEN, J., HARTMAN, A., MCKAY, R., HAGBERG, R., HUANG, J. & POPMA, J. 2016. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report From the CoreValve Trials. *Circ Cardiovasc Interv*, 9.
- KODALI, S. K., WILLIAMS, M. R., SMITH, C. R., SVENSSON, L. G., WEBB, J. G., MAKKAR, R. R., FONTANA, G. P., DEWEY, T. M., THOURANI, V. H., PICHARD, A. D., FISCHBEIN, M., SZETO, W. Y., LIM, S., GREASON, K. L., TEIRSTEIN, P. S., MALAISRIE, S. C., DOUGLAS, P. S., HAHN, R. T., WHISENANT, B., ZAJARIAS, A., WANG, D., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N. & LEON, M. B. 2012. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 366, 1686-95.
- KUWAKI, K., INABA, H., YAMAMOTO, T., DOHI, S., MATSUMURA, T., MORITA, T. & AMANO, A. 2015. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 56, 455-62.
- LANCELLOTTI, P., RADERMECKER, M. A., WEISZ, S. H. & LEGRAND, V. 2013. Subacute transcatheter CoreValve thrombotic obstruction. *Circ Cardiovasc Interv*, 6, e32-3.
- LATIB, A., MESSIKA-ZEITOUN, D., MAISANO, F., HIMBERT, D., AGRICOLA, E., BROCHET, E., ALFIERI, O., COLOMBO, A. & VAHANIAN, A. 2013. Reversible Edwards Sapien XT dysfunction due to prosthesis thrombosis presenting as early structural deterioration. *J Am Coll Cardiol*, 61, 787-9.
- LATIB, A., NAGANUMA, T., ABDEL-WAHAB, M., DANENBERG, H., COTA, L., BARBANTI, M., BAUMGARTNER, H., FINKELSTEIN, A., LEGRAND, V., DE LEZO, J. S., KEFER, J., MESSIKA-ZEITOUN, D., RICHARDT, G., STABILE, E., KALESCHKE, G., VAHANIAN, A., LABORDE, J. C., LEON, M. B., WEBB, J. G., PANOULAS, V. F., MAISANO, F., ALFIERI, O. & COLOMBO, A. 2015. Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv*, 8.
- LEETMAA, T., HANSSON, N. C., LEIPSIC, J., JENSEN, K., POULSEN, S. H., ANDERSEN, H. R., JENSEN, J. M., WEBB, J., BLANKE, P., TANG, M. & NORGAARD, B. L. 2015. Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv*, 8.
- LEETMAA, T. H., POULSEN, S. H., NORGAARD, B. L., KLAABORG, K. E., TERP, K., HOYER, S., CHRISTIANSEN, E. H. & ANDERSEN, H. R. 2014. Two cases of thrombotic stenosis in SAPIEN XT valves after transapical implantation. *EuroIntervention*, 10, 270.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M. J., MAKKAR, R. R., SVENSSON, L. G., KODALI, S. K., THOURANI, V. H., TUZCU, E. M., MILLER, D. C., HERRMANN, H. C., DOSHI, D., COHEN, D. J., PICHARD, A. D.,

- KAPADIA, S., DEWEY, T., BABALIAROS, V., SZETO, W. Y., WILLIAMS, M. R., KEREIAKES, D., ZAJARIAS, A., GREASON, K. L., WHISENANT, B. K., HODSON, R. W., MOSES, J. W., TRENTO, A., BROWN, D. L., FEARON, W. F., PIBAROT, P., HAHN, R. T., JABER, W. A., ANDERSON, W. N., ALU, M. C. & WEBB, J. G. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374, 1609-20.
- MACK, M. J., LEON, M. B., THOURANI, V. H., MAKKAR, R., KODALI, S. K., RUSSO, M., KAPADIA, S. R., MALAISRIE, S. C., COHEN, D. J., PIBAROT, P., LEIPSIC, J., HAHN, R. T., BLANKE, P., WILLIAMS, M. R., MCCABE, J. M., BROWN, D. L., BABALIAROS, V., GOLDMAN, S., SZETO, W. Y., GENEREUX, P., PERSHAD, A., POCOCK, S. J., ALU, M. C., WEBB, J. G. & SMITH, C. R. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*.
- MAKKAR, R. R. & CHAKRAVARTY, T. 2017. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: New Problem, New Insights. *JACC Cardiovasc Interv*, 10, 698-700.
- MAKKAR, R. R., FONTANA, G., JILAIHAWI, H., CHAKRAVARTY, T., KOFOED, K. F., DE BACKER, O., ASCH, F. M., RUIZ, C. E., OLSEN, N. T., TRENTO, A., FRIEDMAN, J., BERMAN, D., CHENG, W., KASHIF, M., JELNIN, V., KLIGER, C. A., GUO, H., PICHARD, A. D., WEISSMAN, N. J., KAPADIA, S., MANASSE, E., BHATT, D. L., LEON, M. B. & SONDERGAARD, L. 2015. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*, 373, 2015-24.
- MARTINS, C. O., DEMARCHI, L., FERREIRA, F. M., POMERANTZEFF, P. M., BRANDAO, C., SAMPAIO, R. O., SPINA, G. S., KALIL, J., CUNHANETO, E. & GUILHERME, L. 2017. Rheumatic Heart Disease and Myxomatous Degeneration: Differences and Similarities of Valve Damage Resulting from Autoimmune Reactions and Matrix Disorganization. *PLoS One*, 12, e0170191.
- MEHRAN, R., RAO, S. V., BHATT, D. L., GIBSON, C. M., CAIXETA, A., EIKELBOOM, J., KAUL, S., WIVIOTT, S. D., MENON, V., NIKOLSKY, E., SEREBRUANY, V., VALGIMIGLI, M., VRANCKX, P., TAGGART, D., SABIK, J. F., CUTLIP, D. E., KRUCOFF, M. W., OHMAN, E. M., STEG, P. G. & WHITE, H. 2011. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123, 2736-47.
- MERIE, C., KOBER, L., SKOV OLSEN, P., ANDERSSON, C., GISLASON, G., SKOV JENSEN, J. & TORP-PEDERSEN, C. 2012. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *Jama*, 308, 2118-25.
- MILLER, D. C., BLACKSTONE, E. H., MACK, M. J., SVENSSON, L. G., KODALI, S. K., KAPADIA, S., RAJESWARAN, J., ANDERSON, W. N., MOSES, J. W., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., LEON, M. B. & SMITH, C. R. 2012. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of

- neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 832-843.e13.
- MOK, M., URENA, M., NOMBELA-FRANCO, L., RIBEIRO, H. B., ALLENDE, R., DELAROCHELLIERE, R., DOYLE, D., DUMONT, E., COTE, M. & RODES-CABAU, J. 2013. Clinical and prognostic implications of existing and new-onset atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis*, 35, 450-5.
- MURATORI, M., FUSINI, L., TAMBORINI, G., GRIPARI, P., GHULAM ALI, S., MAPELLI, M., FABBIOCCHI, F., TRABATTONI, P., ROBERTO, M., AGRIFOGLIO, M., ALAMANNI, F., BARTORELLI, A. L. & PEPI, M. 2018. Five-year echocardiographic follow-up after TAVI: structural and functional changes of a balloon-expandable prosthetic aortic valve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19, 389-397.
- MYLOTTE, D., ANDALIB, A., THERIAULT-LAUZIER, P., DORFMEISTER, M., GIRGIS, M., ALHARBI, W., CHETRIT, M., GALATAS, C., MAMANE, S., SEBAG, I., BUIHIEU, J., BILODEAU, L., DE VARENNES, B., LACHAPPELLE, K., LANGE, R., MARTUCCI, G., VIRMANI, R. & PIAZZA, N. 2015. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J*, 36, 1306-27.
- NEALE, T. 2018. *GALILEO Trial of Rivaroxaban After TAVR Stopped Early for Harm* [Online]. TCTMD by the Cardiovascular Research Foundation. Available: <https://www.tctmd.com/news/galileo-trial-rivaroxaban-after-tavr-stopped-early-harm> [Accessed 27.07.2019 2019].
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, FLEISHER, L. A., JNEID, H., MACK, M. J., MCLEOD, C. J., O'GARA, P. T., RIGOLIN, V. H., SUNDT, T. M., 3RD & THOMPSON, A. 2017. 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. *J Am Coll Cardiol*, 70, 252-289.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, GUYTON, R. A., O'GARA, P. T., RUIZ, C. E., SKUBAS, N. J., SORAJJA, P., SUNDT, T. M., 3RD & THOMAS, J. D. 2014. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2438-88.
- NOMBELA-FRANCO, L., WEBB, J. G., DE JAEGERE, P. P., TOGGWEILER, S., NUIS, R. J., DAGER, A. E., AMAT-SANTOS, I. J., CHEUNG, A., YE, J., BINDER, R. K., VAN DER BOON, R. M., VAN MIEGHEM, N., BENITEZ, L. M., PEREZ, S., LOPEZ, J., SAN ROMAN, J. A., DOYLE, D., DELAROCHELLIERE, R., URENA, M., LEIPSIC, J., DUMONT, E. & RODES-CABAU, J. 2012. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*, 126, 3041-53.
- OTTO, C. M., KUUSISTO, J., REICHENBACH, D. D., GOWN, A. M. & O'BRIEN, K. D. 1994. Characterization of the early lesion of

- 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 90, 844-53.
- OTTO, C. M., LIND, B. K., KITZMAN, D. W., GERSH, B. J. & SISCOVICK, D. S. 1999. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 341, 142-7.
- PACHE, G., BLANKE, P., ZEH, W. & JANDER, N. 2013. Cusp thrombosis after transcatheter aortic valve replacement detected by computed tomography and echocardiography. *Eur Heart J*, 34, 3546.
- PACHE, G., SCHOEHLIN, S., BLANKE, P., DORFS, S., JANDER, N., AREPALLI, C. D., GICK, M., BUETTNER, H. J., LEIPSIC, J., LANGER, M., NEUMANN, F. J. & RUILE, P. 2016. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J*, 37, 2263-71.
- PAI, R. G., VARADARAJAN, P. & RAZZOUK, A. 2008. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg*, 86, 1781-9.
- PATEL, M. R., MAHAFFEY, K. W., GARG, J., PAN, G., SINGER, D. E., HACKE, W., BREITHARDT, G., HALPERIN, J. L., HANKEY, G. J., PICCINI, J. P., BECKER, R. C., NESSEL, C. C., PAOLINI, J. F., BERKOWITZ, S. D., FOX, K. A. & CALIFF, R. M. 2011. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 883-91.
- PEREIRA, J. J., LAUER, M. S., BASHIR, M., AFRIDI, I., BLACKSTONE, E. H., STEWART, W. J., MCCARTHY, P. M., THOMAS, J. D. & ASHER, C. R. 2002. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1356-63.
- PERGOLINI, A., PINO, P. G., ZAMPI, G., POLIZZI, V. & MUSUMECI, F. 2014. Thrombotic aortic restenosis after transapical SAPIEN valve implantation. *J Card Surg*, 29, 204-8.
- PINGPOH, C., PACHE, G., NAWRAS, D., GUENKEL, L., SAMI, K., ZEH, W., ZIMMER, E., JANDER, N., SIEPE, M. & BEYERSDORF, F. 2014. Valve thrombosis 7 months after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*, 98, 1079-81.
- PISLARU, S. V., HUSSAIN, I., PELLIKKA, P. A., MALESZEWSKI, J. J., HANNA, R. D., SCHAFF, H. V. & CONNOLLY, H. M. 2015. Misconceptions, diagnostic challenges and treatment opportunities in bioprosthetic valve thrombosis: lessons from a case series. *Eur J Cardiothorac Surg*, 47, 725-32.
- PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ANKER, S. D., BUENO, H., CLELAND, J. G., COATS, A. J., FALK, V., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., HARJOLA, V. P., JANKOWSKA, E. A., JESSUP, M., LINDE, C., NIHOYANNOPOULOS, P., PARISSIS, J. T., PIESKE, B., RILEY, J. P., ROSANO, G. M., RUILOPE, L. M., RUSCHITZKA, F., RUTTEN, F. H. & VAN DER MEER, P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the

- European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18, 891-975.
- POPMA, J. J., DEEB, G. M., YAKUBOV, S. J., MUMTAZ, M., GADA, H., O'HAIR, D., BAJWA, T., HEISER, J. C., MERHI, W., KLEIMAN, N. S., ASKEW, J., SORAJJA, P., ROVIN, J., CHETCUTI, S. J., ADAMS, D. H., TEIRSTEIN, P. S., ZORN, G. L., 3RD, FORREST, J. K., TCHETCHE, D., RESAR, J., WALTON, A., PIAZZA, N., RAMLAWI, B., ROBINSON, N., PETROSSIAN, G., GLEASON, T. G., OH, J. K., BOULWARE, M. J., QIAO, H., MUGGLIN, A. S. & REARDON, M. J. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*.
- PRYSTOWSKY, E. N., PADANILAM, B. J. & FOGEL, R. I. 2015. Treatment of Atrial Fibrillation. *Jama*, 314, 278-88.
- RODES-CABAU, J., MASSON, J. B., WELSH, R. C., GARCIA DEL BLANCO, B., PELLETIER, M., WEBB, J. G., AL-QOOFI, F., GENEREUX, P., MALUENDA, G., THOENES, M., PARADIS, J. M., CHAMANDI, C., SERRA, V., DUMONT, E. & COTE, M. 2017. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 10, 1357-1365.
- RODES-CABAU, J., WEBB, J. G., CHEUNG, A., YE, J., DUMONT, E., OSTEN, M., FEINDEL, C. M., NATARAJAN, M. K., VELIANOU, J. L., MARTUCCI, G., DEVARENNES, B., CHISHOLM, R., PETERSON, M., THOMPSON, C. R., WOOD, D., TOGGWEILER, S., GURVITCH, R., LICHTENSTEIN, S. V., DOYLE, D., DELAROCHELLIERE, R., TEOH, K., CHU, V., BAINEY, K., LACHAPELLE, K., CHEEMA, A., LATTE, D., DUMESNIL, J. G., PIBAROT, P. & HORLICK, E. 2012. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1864-75.
- ROUDAUT, R., SERRI, K. & LAFITTE, S. 2007. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart*, 93, 137-42.
- RUFF, C. T., GIUGLIANO, R. P., BRAUNWALD, E., HOFFMAN, E. B., DEENADAYALU, N., EZEKOWITZ, M. D., CAMM, A. J., WEITZ, J. I., LEWIS, B. S., PARKHOMENKO, A., YAMASHITA, T. & ANTMAN, E. M. 2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383, 955-62.
- SANON, S., MALESZEWSKI, J. J. & RIHAL, C. S. 2014. Hydrophilic polymer embolism induced acute transcatheter aortic valve thrombosis: a novel complication. *Catheter Cardiovasc Interv*, 83, 1152-5.
- SCHWARZ, F., BAUMANN, P., MANTHEY, J., HOFFMANN, M., SCHULER, G., MEHMEL, H. C., SCHMITZ, W. & KUBLER, W. 1982. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*, 66, 1105-10.

- SMITH, C. R., LEON, M. B., MACK, M. J., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKKAR, R. R., WILLIAMS, M., DEWEY, T., KAPADIA, S., BABALIAROS, V., THOURANI, V. H., CORSO, P., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D. & POCOOCK, S. J. 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364, 2187-98.
- SOLER-SOLER, J. & GALVE, E. 2000. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*, 83, 721-5.
- STABILE, E., PUCCIARELLI, A., COTA, L., SORROPAGO, G., TESORIO, T., SALEMME, L., POPUSOI, G., AMBROSINI, V., CIOPPA, A., AGRUSTA, M., CATAPANO, D., MOSCARIELLO, C., TRIMARCO, B., ESPOSITO, G. & RUBINO, P. 2014. SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: a pilot randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*, 174, 624-7.
- STERLING, L. H., WINDLE, S. B., FILION, K. B. & EISENBERG, M. J. 2015. Pharmacological management strategies for stroke prevention following transcatheter aortic valve replacement: A systematic review. *Int J Cardiol*, 191, 303-11.
- STEWART, B. F., SISCOVICK, D., LIND, B. K., GARDIN, J. M., GOTTDIENER, J. S., SMITH, V. E., KITZMAN, D. W. & OTTO, C. M. 1997. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 29, 630-4.
- TAY, E. L., GURVITCH, R., WIJEYSINGHE, N., NIETLISPACH, F., WOOD, D., ALLARD, M., MUNT, B., CHEUNG, A. & WEBB, J. G. 2011. Valve thrombosis after transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention*, 7, 170-1.
- TOGGWEILER, S., HUMPHRIES, K. H., LEE, M., BINDER, R. K., MOSS, R. R., FREEMAN, M., YE, J., CHEUNG, A., WOOD, D. A. & WEBB, J. G. 2013. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*, 61, 413-419.
- TREPELS, T., MARTENS, S., DOSS, M., FICHTLSCHERER, S. & SCHACHINGER, V. 2009. Images in cardiovascular medicine. Thrombotic restenosis after minimally invasive implantation of aortic valve stent. *Circulation*, 120, e23-4.
- UESHIMA, D., FOVINO, L. N., D'AMICO, G., BRENER, S. J., ESPOSITO, G. & TARANTINI, G. 2018. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low- and intermediate-risk patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv Ther*.
- USSIA, G. P., BARBANTI, M., PETRONIO, A. S., TARANTINI, G., ETTORI, F., COLOMBO, A., VIOLINI, R., RAMONDO, A., SANTORO, G., KLUGMANN, S., BEDOGNI, F., MAISANO, F., MARZOCCHI, A., POLI, A., DE CARLO, M., NAPODANO, M., FIORINA, C., DE MARCO, F., ANTONIUCCI, D., DE CILLIS, E., CAPODANNO, D. & TAMBURINO, C. 2012. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J*, 33, 969-76.

- USSIA, G. P., SCARABELLI, M., MULE, M., BARBANTI, M., SARKAR, K., CAMMALLERI, V., IMME, S., ARUTA, P., PISTRITTO, A. M., GULINO, S., DESTE, W., CAPODANNO, D. & TAMBURINO, C. 2011. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 108, 1772-6.
- VAHANIAN, A., ALFIERI, O., AL-ATTAR, N., ANTUNES, M., BAX, J., CORMIER, B., CRIBIER, A., DE JAEGERE, P., FOURNIAL, G., KAPPESTEIN, A. P., KOVAC, J., LUDGATE, S., MAISANO, F., MOAT, N., MOHR, F., NATAF, P., PIERARD, L., POMAR, J. L., SCHOFER, J., TORNOS, P., TUZCU, M., VAN HOUT, B., VON SEGESSER, L. K. & WALTHER, T. 2008. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention*, 4, 193-9.
- VAHANIAN, A., ALFIERI, O., ANDREOTTI, F., ANTUNES, M. J., BARON-ESQUIVIAS, G., BAUMGARTNER, H., BORGER, M. A., CARREL, T. P., DE BONIS, M., EVANGELISTA, A., FALK, V., LUNG, B., LANCELLOTTI, P., PIERARD, L., PRICE, S., SCHAFERS, H. J., SCHULER, G., STEPINSKA, J., SWEDBERG, K., TAKKENBERG, J., VON OPPELL, U. O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & ZEMBALA, M. 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, S1-44.
- VAHANIAN, A., BAUMGARTNER, H., BAX, J., BUTCHART, E., DION, R., FILIPPATOS, G., FLACHSKAMPF, F., HALL, R., IUNG, B., KASPRZAK, J., NATAF, P., TORNOS, P., TORRACCA, L. & WENINK, A. 2007. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28, 230-68.
- VRANCKX, P., WINDECKER, S., WELSH, R. C., VALGIMIGLI, M., MEHRAN, R. & DANGAS, G. 2017. Thrombo-embolic prevention after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 38, 3341-3350.
- WINDECKER, S., TIJSSEN, J., GIUSTINO, G., GUIMARAES, A. H., MEHRAN, R., VALGIMIGLI, M., VRANCKX, P., WELSH, R. C., BABER, U., VAN ES, G. A., WILDGOOSE, P., VOLKL, A. A., ZAZULA, A., THOMITZEK, K., HEMMRICH, M. & DANGAS, G. D. 2017. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J*, 184, 81-87.
- ZAMORANO, J. L., BADANO, L. P., BRUCE, C., CHAN, K. L., GONCALVES, A., HAHN, R. T., KEANE, M. G., LA CANNA, G., MONAGHAN, M. J., NIHOYANNOPOULOS, P., SILVESTRY, F. E., VANOVERSHELDE, J. L. & GILLAM, L. D. 2011. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J*, 32, 2189-214.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik III – Kardiologie und Kreislaufkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen unter Leitung von Professor Dr. Tobias Geisler und Dr. Michal Droppa durchgeführt, der die Fragestellung konzipierte.

Betreut wurde diese Arbeit von Dr. M. Droppa, der entscheidend zur Entstehung und Korrektur des Manuskripts beigetragen hat.

Die Datenerfassung der Analysedaten wurden nach Einarbeitung durch Dr. M. Droppa von mir in Zusammenarbeit mit weiteren Doktoranden (Thomas Katzenberger, Roland Krause und Bianca Schaap) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. M. Droppa.

Ich war entscheidend an der Datenerhebung und der konzeptionellen Gestaltung beteiligt und trug maßgeblich zur Analyse und Interpretation der Daten bei. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

.....

(Unterschrift: Andrea Schwenk)

8. Danksagung

Zuerst möchte ich herzlich meinem Doktorvater Professor Geisler, dem stellvertretenden Ärztlichen Direktor der Inneren Medizin III – Kardiologie und Kreislaufkrankungen des Universitätsklinikums Tübingen, danken für die Möglichkeit, die Arbeit in der von ihm geleiteten Abteilung durchzuführen und für die Überlassung des interessanten Themas.

Mein aufrichtigster und herzlicher Dank gilt auch insbesondere Herrn Dr. Droppa, der für mich durch seine treue Betreuung eine unerlässliche Hilfe war. Er hat mich in der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit äußerst freundlich und tatkräftig unterstützt und mir stets voller Geduld zur Seite gestanden. Dabei war er mir auch durch die unzähligen wertvollen Tipps, Anregungen und Hilfestellungen eine außerordentlich hilfreiche Begleitung.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen und voller Wertschätzung all den mir nahestehenden Menschen, insbesondere meinen Eltern und Geschwistern, meinem langjährigen und zuverlässigen Freundeskreis und meinem liebevollen Verlobten Ephraim. Durch ihr treues, unermüdliches Motivieren und den Verzicht auf gemeinsame Zeit haben sie wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.