

Diplomarbeit

**Klinische Auswirkung von präexistentem und neu
aufgetretenem Vorhofflimmern bei
Patientinnen/Patienten mit signifikanter Aortenstenose
nach Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI)**

eingereicht von

Mario Fröschl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinikum für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniel Scherr

Dr. med.univ. David Zweiker

Graz am 17.02.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.02.2018

Mario Fröschl, *eh*

Die hier dargestellten Inhalte dienen ausschließlich der neutralen Information und allgemeinen Weiterbildung und stellen als solche keine Empfehlungen oder Bewerbungen dar.

Anzumerken sei, dass alle genannten Grundlagenkenntnisse, wie auch medizinischen diagnostischen und therapeutischen Verfahren, verständlicherweise, einem fortwährenden Entwicklungsprozess unterliegen, sodass die Angaben nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit entsprechen können. Soweit in diesem Werk Dosierungen und Applikationen erwähnt werden, darf die erfahrene Leserin und der erfahrene Leser zwar darauf vertrauen, dass der Autor große Sorgfalt darauf verwandt hat, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen; jedoch kann keinerlei Gewähr übernommen werden. Jede Leserin und jeder Leser ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung aktueller Leitlinien zu Diagnostik und Therapie, Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller und durch Konsultation eines fachkundigen Spezialisten festzustellen, ob Angaben gegenüber dieser Arbeit abweichen.

Geschützte Warennamen (registrierte und eingetragene wie unregistrierte Warenzeichen ®, ™) und urheberrechtlich geschützte Werke (©) werden gesondert kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht geschlossen werden, dass es sich um freie Warennamen oder Werke handelt.

Vorwort

Bis vor wenigen Jahren war der chirurgische Aortenklappenersatz (Surgical aortic valve replacement SAVR) die bislang alternativlose interventionelle Standardtherapie für Patientinnen/Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose (AST). Dieser Eingriff selbst birgt neben einem signifikanten Benefit (Reduktion der Mortalitätsrate) auch ein erhöhtes peri- und postprozedurales Risiko, vor allem bei älteren, zumeist moribunden Patientinnen/Patienten (1).

Am 16. April 2002 wurde erstmalig durch Alain Cribier im Hôpital Charles Nicolle in Rouen, Frankreich, ein Transkatheter-Aortenklappenersatz (Transcatheter aortic valve implantation TAVI) an einem hämodynamisch instabilen und inoperablen Patientinnen/Patienten (sog. "last-resort case") mit schwerer kalzifizierender AST und chirurgisch relevanten Begleiterkrankungen durchgeführt (2). Seither wurde die TAVI immer häufiger bei chirurgischen Hochrisikopatientinnen/-patienten mit schwerer symptomatischer AST eingesetzt. Zahlreiche Beobachtungsstudien, nationale und produktspezifische Register und randomisierte multicenter Studien in den US, Kanada und Europa bezeugen den Erfolg dieser lebenswichtigen Therapiealternative (1), sodass nunmehr auch in den aktuellen ESC Guidelines eine Therapieempfehlung für Patientinnen/Patienten bei entsprechenden Indikationen vorliegt (Empfehlungsgrad I, Evidenz B) (3).

Dennoch bedarf es weiterer Studien zur Optimierung des Verfahrens in Abhängigkeit bestehender Vorerkrankungen und Minimalisierung auftretender Komplikationen. Bislang noch zu untersuchende Parameter (u.a.) sind die Inzidenz, Prädiktoren sowie der Einfluss und die klinische Auswirkung von präexistentem sowie von neu aufgetretenem peri- oder postprozeduralen Vorhofflimmern (VHFA) auf das Outcome. Die VHFA ist die häufigste Arrhythmieform des älteren Patienten mit einer Prävalenz von >15 % ab dem siebten Lebensjahrzent (4). Erhebliche Auswirkungen bei AF betreffen Morbidität- v.a. hinsichtlich der Entwicklung einer Herzinsuffizienz, Tachykardiomyopathien und Thrombenbildung mit Gefahr der arteriellen Embolie und erhöhtem Risiko eines ischämischen zerebralen Insults (20 % aller Schlaganfälle werden durch AF ausgelöst (4))- wie auch Mortalität, sodass eine AF als unabhängiger und valider Prädiktor für das Outcome gesehen wird (5). Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern (NOAF) zählt mit einer Inzidenz zwischen 7-64 % (6-8) zu den häufigsten rhythmologischen Komplikationen in

der rekonstruktiven Chirurgie der Aortenklappe und geht als solche auch mit einer signifikant erhöhten Mortalität einher (9); Aussagen zu Inzidenz, Prädiktoren und Prognose von NOAF nach TAVI sind Inhalt aktueller Studien wie auch dieser Diplomarbeit..

Die Erarbeitung dieser Thematik beruhte auf der selektiven Suche, Recherche und Auswertung bisheriger Studien mit freier Verfügbarkeit unter Berücksichtigung der nunmehr publizierten Ergebnisse der retrospektiven Studie (10) der Arbeitsgruppe der klinischen Abteilung für Kardiologie, welche 2015 398 TAVI-Patientinnen/-Patienten des Grazer Universitätsklinikums im Zeitraum von Mai 2007 bis 2014 unter Beachtung primärer Endpunkte (erfolgreiche Implantation und Überleben) sowie sekundäre Endpunkte entsprechend den VARC-2-Kriterien (11) peri- und postprozedural innerhalb eines Jahres, im Vergleich mit bereits veröffentlichten wissenschaftlichen Abhandlungen, verfolgte.

Danksagungen

Das Schreiben dieser Arbeit erforderte Geduld, Organisation und Disziplin – Eigenschaften, die ich selbst misse.

Mein herzlicher Dank gebührt somit allen, die mich beim Verfassen dieser Seiten mit Ihrer fachkundigen und zwischenmenschlichen Expertise und Erfahrung, trotz eigener familiärer Beeinträchtigung und beruflicher Verpflichtung, fortwährend erfolgreich unterstützten, motivierten und behinderten.

Für die, die mich animierten, inspirierten, und dieses nicht lesen werden.

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Kathetergeführte Aortenklappenersatz (TAVI) ist eine valide Behandlungsoption für chirurgische Hochrisikopatientinnen/-patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose (AST). Trotz aktueller Therapieempfehlung ist der Einfluss und die klinischer Auswirkung von präexistentem sowie neu aufgetretenem periprozeduralem Vorhofflimmern (VHFA) auf das Outcome von Patienten nach TAVI bisher wenig untersucht.

Methoden: 398 Hochrisikopatienten (Alter 82 Jahre, 63 % weiblich) wurden 2015 nach Zuweisung zur TAVI im Rahmen einer monozentrischen Studie präinterventionell bei Diagnosestellung in eine Sinusrhythmus- (*SR*, n =226, 57%) bzw. VHFA-Gruppe (*pre-existing AF*, n =172, 43%) geteilt und nach erfolgtem Klappenersatz über einen Zeitraum von einem Jahr nachbeobachtet. Zusätzlich wurde die *SR*-Gruppe im Hinblick auf eine neuauftretene VHFA (*NOAF*) nach TAVI nachbeobachtet.

Resultate: Die TAVI war entsprechend VARC-2-Kriterien in 91 % aller Fälle erfolgreich. *NOAF* trat in 16/226 Patienten (7 %) der Fälle mit vorherigem Sinusrhythmus auf. Die intrahospitale Komplikationsrate war 34 % in der *pre-existing AF* Gruppe, 44 % in der *NOAF* Gruppe und 30 % in der *no NOAF* Gruppe ($p = 0,26$). Die darunter häufigste Komplikation innerhalb aller Gruppen war die notwendige Schrittmacherimplantation (17 %, 25 %, 13 %, $p = 0,25$ *NOAF* vs. *no NOAF*). Bezüglich weiterer intrahospitaler postinterventioneller Komplikationen und Mortalität (4 % *pre-existing AF*, 0 % *NOAF*, 5 % *no NOAF*) konnte zwischen den Patientengruppen keine signifikante Differenz festgestellt werden ($p = 1,00$). 16 (7%) der 226 Patientinnen/Patienten ohne Historie kardialer Arrhythmien entwickelten eine *NOAF* mit verlängertem Krankenhausaufenthalt unter intensivmedizinischer (Median 2 [2-6] vs. 2 [1-2] Tage, $p = 0,07$) und allgemeiner Betreuung (Median 10 [8-14] vs. 8 [7-10] Tage, $p < 0,01$). Es zeigte sich im Vergleich eine höhere Rehospitalisierungsrate (*NOAF* 63% vs. *no NOAF* 35 %, $p = 0,03$). Der einzige signifikante Prädiktor einer *NOAF* war eine vorausgegangene Klappenoperation (HR 5.86 [CI 1,04-32,94], $p < 0,05$).

Diskussion: VHFA ist ein wesentlicher Risikofaktor hinsichtlich Morbidität und Mortalität. *NOAF* ist mit mehr Komplikationen, einem verlängerten intensivmedizinischen Aufenthalt, sowie Rehospitalisierungsraten, doch ohne erhöhter Mortalität, assoziiert. Eine

erhöhte Mortalität zeigt sich innerhalb der *pre-existing AF*-Gruppe gegenüber der *pre-existing SR*-Gruppe.

Abstract

Background: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a valid therapy option in surgical high-risk patients with severe symptomatic aortic stenosis. Despite current recommendations further studies are required to provide optimal postprocedural outcome; especially to evaluate the clinical role of preexisting as well as new-onset atrial fibrillation on the patients' outcome.

Methods: A cohort of 398 high-risk patients eligible for TAVI, with an average age of 82 years and 63 % female, had been- consistent to diagnosis- divided into a sinus rhythm- (*SR*, n =226, 57%) and a pre-existing atrial fibrillation-group (*pre-existing AF*, n =172, 43%) and then on, after intervention, periodically reevaluated for new-onset atrial fibrillation (*NOAF*), morbidity and mortality.

Results: Among all patients, TAVI was successful in 91 % of (according to VARC-2 criteria). New-onset AF occurred in 7 % of previous SR patients. Complication rates of prior defined patient cohorts were as high as 34 % (*pre-existing AF*), 44 % (*NOAF*) and 30 % (*no NOAF*), as for pacemaker implantation being the most common in all predefined groups (17 %, 25 %, 13 %). Concerning further postinterventional complications and mortality, no difference of statistical significance could be found (4 % *pre-existing AF*, 0 % *NOAF*, 5 % *no NOAF*). A total of 16 (7%) of 226 patients showed *NOAF* during hospitalization with consecutive prolonged hospital stay under intensive (mean 2 [2-6] vs. 2 [1-2] days, p =0,07) and normal care (mean 10 [8-14] vs. 8 [7-10] days, p <0,01). At follow up, a higher rehospitalization rate in *NOAF* group vs. *no NOAF* group could be shown (63 % vs. 35 %, p =0,03). Previous cardiac valve surgery was the only predictor of statistical significance (HR 5.86 [CI 1,04-32,94], p <0,05).

Conclusion: Atrial fibrillation is a relevant factor to consider in risk evaluation for morbidity and mortality after TAVI. *NOAF* is associated with more postprocedural complications and therefore the need of intensive care, but not with higher mortality. The latter presented within the *pre-existing AF* patients cohort as opposed to the *SR* cohort.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	iii
Danksagungen	v
Zusammenfassung	vi
Abstract.....	viii
Inhaltsverzeichnis	ix
Glossar und Abkürzungen	xii
Abbildungsverzeichnis	xiv
Tabellenverzeichnis	xv
Empfehlungs- und Evidenzgrade	xvi
1 Einleitung	1
1.1 Aortenklappenstenose (AST).....	1
1.1.1 Definition, Pathogenese, Pathophysiologie und Prognose	1
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	3
1.1.3 Klinik und Diagnostik	4
1.1.3.1 Patientinnen-/Patientenevaluation.....	4
1.1.3.1.1 Inspektion und Palpation.....	4
1.1.3.1.2 Auskultation.....	4
1.1.3.2 Nicht-invasive Diagnostik.....	5
1.1.3.2.1 Echokardiografie.....	5
1.1.3.2.2 Weitere Nicht-invasive Diagnostik.....	6
1.1.3.3 Invasive Diagnostik.....	7
1.1.3.3.1 Koronarangiografie	7
1.1.3.3.2 Linksherzkatheter.....	8
1.1.3.3.3 Rechtsherzkatheter	8
1.1.4 Therapie	8
1.1.4.1 Indikation zur Intervention.....	8
1.1.4.1.1 Chirurgischer Klappenersatz.....	10
1.1.4.1.2 Interventioneller Aortenklappenersatz.....	11
1.1.4.1.3 Ballonvalvuloplastie	20
1.1.4.2 Wahl der Intervention	20
1.1.4.3 Medikamentöse Therapie	22
1.1.4.3.1 Thrombembolieprohylaxe.....	22

1.2	Vorhofflimmern (VHFA)	25
1.2.1	Definition, Ätiologie und Pathogenese.....	25
1.2.1.1	Mechanismen	25
1.2.1.1.1	Atriales Remodeling	25
1.2.1.1.2	Elektrophysiologische Mechanismen der VHFA	26
1.2.2	Epidemiologie und Prognose.....	26
1.2.2.1	Inzidenz und Prävalenz	26
1.2.2.2	Morbidität und Mortalität.....	27
1.2.3	Risikofaktoren	28
1.2.3.1	Unabhängige Risikofaktoren.....	28
1.2.3.1.1	Genetische Prädisposition.....	28
1.2.3.1.2	Alter, Geschlecht und Rasse	28
1.2.3.2	Modifizierbare Risikofaktoren.....	28
1.2.3.2.1	Körperliche Aktivität, Adipositas	28
1.2.3.2.2	Nikotinabusus	29
1.2.3.2.3	Diabetes mellitus.....	29
1.2.3.2.4	Arterieller Hypertonus	29
1.2.4	Diagnose	30
1.2.5	Klassifikation.....	31
1.2.5.1	Einteilung nach zeitlichem Verlauf.....	31
1.2.5.2	Einteilung nach zugrundeliegenden Mechanismen.....	32
1.2.5.3	Einteilung nach Symptomen	33
1.2.6	Therapie.....	34
1.2.6.1	Thrombembolieprophylaxe und Schlaganfallprävention.....	34
1.2.6.2	Frequenzkontrolle	36
1.2.6.3	Rhythmuskontrolle und Kardioversion	37
1.3	AST und VHFA	40
1.3.1	Prävalenz von VHFA bei AST	40
1.3.2	Einfluss der VHFA auf den Aortenklappenersatz	40
1.4	Ziel der Studie.....	41
2	Material und Methoden	42
2.1	Definitionen	42
2.2	Grundmerkmale und Basisdaten	42
2.3	Intervention und Prozedere	43

2.4	Follow-up.....	43
2.5	Datenerhebung.....	43
2.6	Statistische Analyse.....	44
3	Ergebnisse – Resultate.....	45
3.1	Intervention, In-hospital Progress und Outcome.....	45
3.2	Follow-up.....	46
3.3	NOAF Prädiktoren.....	46
3.4	Prädiktoren zur Langzeitmortalität.....	47
4	Diskussion.....	48
4.1	Das Patientenkollektiv.....	48
4.2	Risikoscores.....	48
4.3	Outcome.....	49
4.4	Prädiktoren zur Langzeitmortalität.....	50
4.5	NOAF.....	50
4.6	Orale Antikoagulation.....	52
4.7	Studieneinschränkung.....	54
5	Schlussfolgerung.....	55
	Literaturverzeichnis.....	56
	Anhang -Tabellen.....	68

Glossar und Abkürzungen

Aa.	Arteriae
ACS	Acute coronary syndrome
AF	Atrial fibrillation
AKS	Aortenklappensklerose
AST	Aortenklappenstenose
ATS	American Thoracic Society
AV	Atrioventrikulär
AVA	Atrial valve aperture/area
BSA	Body surface area
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Confidence interval
CrCl	Creatinine clearance
CRT	Cardiac resynchronization therapy
CT	Computertomographie
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
DM	Diabetes mellitus
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
Empf.-grad	Empfehlungsgrad
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
Evid.-grad	Evidenzgrad
Fa.	Firma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard ratio
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
ICR	Interkostalraum
ICU	Intensive care unit

INR	International normalized ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LBBB	Left bundle branch block
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikelhypertrophie
MVA	Mitral valve aperture/area
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAF	New-onset atrial fibrillation
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
nT-proBNP	N-terminales Fragment des pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulantien
OR	Odds ratio
PAP	Pulmonary arterial pressure
PCI	Percutaneous coronary intervention
PVL	Paravalvuläres Leck
R ³	Recapturability, Repositionability, Retrievability
RBBB	Right bundle branch block
RSB	Rechtsschenkelblock
SAVR	Surgical aortic valve replacement
STS	Society of Thoracic Surgeons
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transesophageal echocardiography
TTE	Transthoracic echocardiography
TTR	Time of therapeutic range
UFH	Unfraktioniertes Heparin
V.	Vena
VARC	Valve Aortic Research Consortium
VCD	Vascular closure device
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VKA	Vitamin-K-Antagonist

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Natürlicher Verlauf der Aortenklappenstenose. Modifiziert aus Rossmann und Braunwald durch und nach Bonow et al. (16)	2
Abbildung 2. Klappentypen. Modifiziert nach Vranckx et al. (133)	17
Abbildung 3. Vergleich des Einjahresüberleben der einzelnen Patientenkollektive. Modifiziert nach Zweiker et al. (10).....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Empfehlungsgrade der European Society of Cardiology ESC. (12).....	xvi
Tabelle 2. Evidenzgrade der European Society of Cardiology ESC. (12).....	xvi
Tabelle 3. Klinik der Herzinsuffizienz. (4,18).....	3
Tabelle 4. Klassifikation der Aortenklappenstenose. (4).....	5
Tabelle 5. Indikationen zur Intervention bei AST und Empfehlungen zur Auswahl der Intervention. (23).....	10
Tabelle 6. EuroSCORE I (31).....	12
Tabelle 7. EuroSCORE II (31).....	13
Tabelle 8. Entscheidungshilfe für das Herzteam zwischen TAVI und SAVR. (23).....	22
Tabelle 9. Indikationen zur antithrombotischen Therapie bei Patientinnen/Patienten nach Klappenrekonstruktion oder -ersatz. Modifiziert nach Baumgartner et al. (23)	24
Tabelle 10. Mit VHFA assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. (12).....	28
Tabelle 11. Einteilung der VHFA nach zeitlichem Verlauf. (4,12).....	32
Tabelle 12. Einteilung der VHFA nach zugrundeliegendem Mechanismus. (12).....	33
Tabelle 13. Modifizierte EHRA-Klassifikation. (88)	34
Tabelle 14. Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale. (89)..	34
Tabelle 15. Klinische Risikofaktoren für Schlaganfall, transiente ischämische Attacke und systemische Thrombembolien im CHA ₂ DS ₂ -VASc. (12).....	35
Tabelle 16. Empfehlungen zur Thrombembolieprophylaxe bei VHFA. (12).....	36
Tabelle 17. Antiarrhythmika zur pharmakologischen Kardioversion. (12).....	38
Tabelle 18. Orale Antiarrhythmika zum Erhalt eines Sinusrhythmus nach Kardioversion. (12)	39
Tabelle 19. Risiko von Komplikationen infolge von VHFA nach TAVI und SAVR. Modifiziert nach Jorgensen et al. (99).....	41
Tabelle 20. Komplikationsraten entsprechend verfügbarer Studien und Register. Adaptiert nach Aldalati et al. (32)	49
Tabelle 21. Aktuelle Empfehlungen zur Antikoagulation nach TAVI. (133)	53
Tabelle A1. Grundmerkmale und Basisdaten. (10)	68
Tabelle A2. Komplikationen, Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität. (10)	72
Tabelle A3. Komplikationen im Verlauf und Endpunkte. (10)	74
Tabelle A4. Multivariable Analyse. (10)	75

Empfehlungs- und Evidenzgrade

Empf.-grad	Definition	Empfohlene Formulierung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen/ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
IIa	<i>Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme</i>	sollte erwogen werden
IIb	<i>Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt</i>	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen
Empf.-grad: Empfehlungsgrad;		

Tabelle 1. Empfehlungsgrade der European Society of Cardiology ESC. (12)

Evid.-grad	Definition
A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern
Evid.-grad: Evidenzgrad;	

Tabelle 2. Evidenzgrade der European Society of Cardiology ESC. (12)

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose (AST)

1.1.1 Definition, Pathogenese, Pathophysiologie und Prognose

Die Aortenstenose (AST) ist die krankhafte Behinderung der linksventrikulären Ausstrombahn durch eine sub-, supra- oder valvuläre Obstruktion (i.e. AST mit Verengung des Aortenklappenostiums) (13). Die natürliche Öffnungsfläche AVA der Aortenklappe beträgt 2,6-3,5 cm². Eine Flächenreduktion bedingt einen von der linksventrikulären Funktion, Herzfrequenz und Schlagvolumenabhängige erhöhten transvalvulären Druckgradienten mit konsekutiver Druckbelastung des linken Ventrikels und folgend kompensatorischen strukturellen Veränderungen (i.e. primäre konzentrische Hypertrophie) zum Aufrechterhalten der linksventrikulären Ejektionsfraktion und somit des benötigten Herzzeitvolumens. Die zusätzliche Abnahme der hypertrophiebedingten myokardialen Compliance (Dehnbarkeit) und folglich erhöhter enddiastolischer Wandspannung bedingt (a) eine relative Koronarinsuffizienz bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch und beeinträchtigter subendokardialer Durchblutung und (b) weiters, nach interindividueller Latenz, das Versagen des primären Kompensationsmechanismus und eine weitere linksventrikuläre Dilatation (i.e. exzentrischen Hypertrophie) mit progressiver Abnahme der systolischen Ventrikelfunktion.

Mit der linksventrikulären enddiastolischen Druckerhöhung steigt auch die Druckbelastung im linken Atrium, welches konsekutiv ähnliche Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung eines linksventrikulär enddiastolischen Volumens vollzieht welche schlußendlich das Risiko für Vorhofflimmern steigern lassen.

Komplikation der strukturellen Veränderungen und der zunehmender Fibrosierung und dem Ersatz myokardialen mit minderwertigen Bindegewebe: Rhythmusstörungen, sukzessive Insuffizienz der Herzfunktion, Herzversagen und Tod. (4)

Die Aortenklappensklerose (AKS) als Vorform der AST ist die altersbedingte, degenerative fokale oder diffuse Verdickung und/oder Kalzifizierung der Aortenklappe, ohne wesentlichen hämodynamischen Effekt (i.e. linksventrikuläre Flusseinschränkung mit transvalvulären Jetgeschwindigkeiten >2-2,5 m/s). Als solche ist sie definitionsgemäß asymptomatisch (14,15).

Bereits 1968 beschrieben Rossmann und Braunwald den natürlichen Verlauf der Aortenklappenstenose zur -stenose. Die AKS ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor mit weiterhin erhöhter Morbidität aber relativ geringer Mortalität (< 1 %) und zeigt bei initial asymptomatischen – jedoch progredientem Verlauf mit zunehmender Okklusion (i.e. AST) und linksventrikulärer Belastung – eine Mortalitätsrate von 20 bis über 50 % binnen zwei bis drei Jahren nach Symptombeginn- sofern eine Intervention unterbleibt (siehe Abbildung 1) (16,17).

Die Progression von Sklerose zur Stenose schreitet in 1,8-1,9 % aller Patientinnen/Patienten mit AKS pro Jahr voran (14). Prädiktoren welche ein Vorschreiten der Erkrankung begünstigen, sind entsprechend der diagnostischen Möglichkeit, wie folgt aufgelistet (a) Anamnese und Klinik: Alter, Vorhandensein von Risikofaktoren der Arteriosklerose (b) Echokardiographie: Grad der Klappenkalzifizierung, aortale Jetgeschwindigkeit, linksventrikulär Ejektionsfraktion LVEF, Geschwindigkeit hämodynamischer Kompromittierung, Ausmaß linksventrikulärer Hypertrophie, Hinweise eingeschränkter systolischer und diastolischer Funktion (c) Belastungstests: Symptomprovokation, fassbare EKG-Veränderungen, abnorme belastungsinduzierte vegetative Regulation (d) Labor: natriuretische Peptide (z.B. nT-proBNP). (17)

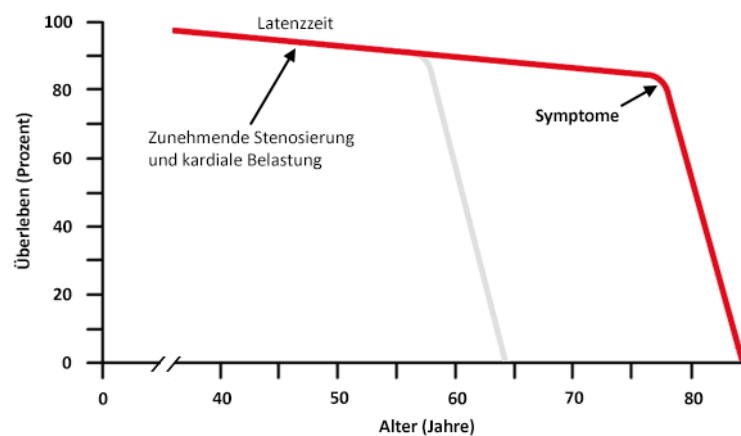


Abbildung 1. Natürlicher Verlauf der Aortenklappenstenose. Modifiziert aus Rossmann und Braunwald durch und nach Bonow et al. (16)

Symptome und Zeichen der Linksherzinsuffizienz mit Rückwärtsversagen und Lungenstauung und/oder Vorwärtsversagen, sowie der konsekutiven Rechtsherzinsuffizienz mit Rückstau in den großen Kreislauf.	
Typische Symptome	Spezifische Zeichen
Dyspnoe (anfangs Belastungs- später Ruhedyspnoe), Orthopnoe, paroxysmal	erhöht jugularvenöser Druck, Hepatojugulärer Reflux, evtl. 3. HT (Galopprrhythmus), lateralisierter Herzspitzenstoß

nächtliche Dyspnoe (i.R. Asthma kardiale, Lungenödem, Herzfehlerzellen im Sputum), verringerte Belastungstoleranz (Leistungsminderung) mit Schwächegefühl, Erschöpfung, Ermüdung, verlängerte Erholungsphase	
Atypische Symptome	Unspezifische Zeichen
Nächtlicher Husten, keuchende Atmung, Bendopnoe, Palpitationen, Schwindel, Synkope, Appetitverlust, Zerebrale Funktionsstörung z.B. Verwirrung (v.a. ältere Patientinnen/Patienten), Depression	Tachykardie, Arrhythmie, Tachypnoe, auskultatorisch basal feuchte Rasselgeräusche, Pleuraerguss, Gewichtszunahme oder -abnahme bis Kachexie, periphere Ödeme, Stauungsgastritis (Appetitlosigkeit, Meteorismus, selten Malabsorption), Stauungsleber (Hepatomegalie, ev. Ikterus, Bilirubin- und Transaminasenerhöhung, ektatische V. cava und Lebervenen, kardiale Zirrhose), Aszites, Oligurie, Nykturie

Tabelle 3. Klinik der Herzinsuffizienz. (4,18)

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die AST ist die häufigste primäre Klappenläsion und häufigster Grund eines Klappenersatzes. Die Prävalenz einer kalzifizierender AST einer normal trikuspid angelegten Aortenklappe in der Allgemeinbevölkerung wird mit 0,3-0,5 %, bei altersabhängig deutlicher Zunahme auf 2-7 % ab dem 65. Lebensjahr, geschätzt (19,20). Eine Sonderstellung nimmt die sekundäre progressive Aortenklappensklerosierung und folglich -stenose bei kongenital bikuspid angelegter, hämodynamisch fehlbelasteter Aortenklappe dar, welche sich bereits in jüngeren Jahren zwischen dem 40.-70. Lebensjahr symptomatisch demaskiert (4,13).

Der altersabhängige Vorgang ist ein aktiver, proliferativer, entzündlicher Prozess mit unwiderlegbarer Ähnlichkeit zur Arteriosklerose mit ebenso bekannten traditionellen Risikofaktoren (i.e. Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus) (21). Paradoxerweise wird in den letzten Jahrzehnten trotz zunehmend steigender Lebenserwartung und absolut gesehener Prävalenz, ein Rückgang der relativen, altersadaptierten Inzidenz einer schwerer AST und eine Verbesserung des Outcomes kardiovaskulärer Erkrankungen (i.e. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt) in zahlreichen Studien beobachtet (14,22). Die Ursachen hierfür könnten in einer Verbesserung und Ausweitung des medikamentösen wie auch interventionellen minimalinvasiven und chirurgischen

Therapieangebotes, wie auch intensivierteren Kontrolle von Risikofaktoren gefunden werden (16,22). Weitere Ätiologien jüngerer Patientengruppen umfassen – in absteigender Häufigkeit – hereditäre und rheumatoide Formen; letztere sind bei zugrundeliegender Streptokokkeninfektion durch konsequente antibiotische Therapien zur Rarität geworden (4).

1.1.3 Klinik und Diagnostik

1.1.3.1 Patientinnen-/Patientenevaluation

Eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich der Symptome ist essentiell und stellt die Grundlage der weiteren adäquaten Patientinnen-/Patientenversorgung dar (17,23).

Eine Angina pectoris-Symptomatik tritt in 50-70 % der Fälle schwerer Stenosierung auf; eine Einschränkung ergibt sich aus oftmals begleitender koronarer Herzerkrankungen (4). I.d.R. manifestiert sich die AST durch Symptome der Linksherzinsuffizienz (Dyspnoe, paroxysmale Dyspnoe, Orthopnoe, Hämoptysen) und Zeichen zerebrovaskulärer Durchblutungsstörung (i.e. kardiogene Prä-/Synkope bei Herzinsuffizienz oder neurologische Ausfallserscheinung bei Mikroembolisation durch kalzifizierte Thromben) (17).

1.1.3.1.1 Inspektion und Palpation

Bei signifikanter AST und älteren Patientinnen/Patienten findet sich selten ein Pulsus parvus et tardus (i.e. niedrige Pulsdruckamplitude bei langsamen Pulsdruckanstieg), jedoch eventuell ein tastbares systolisches Schwirren über dem Jugulum, über der Aorta und den Karotiden. Palpatorisch lässt sich ggf. mit zunehmender linksventrikulärer Hypertrophie ein kräftiger, verbreiteter, im Verlauf lateralisierter Herzspitzenstoß wahrnehmen. (4,13,24)

1.1.3.1.2 Auskultation

Klassischer Leitbefund einer AST stellt ein raues nieder- bis mittelfrequentes, spindelförmiges, vom 1. Herzton abgrenzbares, eventuell mit einem frühsystolischen Klick (paradoxe Spaltung) beginnendes Systolikum mit einem Punctum maximum im Verlauf der Herzbasis (Projektion der Aortenklappe: 2.ICR parasternal, rechts), sowie einer Fortleitung entlang der Aorta in die Karotiden und – zuweilen – abgeschwächt dem linken Sternalrand (Erb'scher Punkt: 3.ICR parasternal, links), bis zur Herzspitze (5.ICR

medioklavikular links), dar. Die Lautstärke des Geräusches entspricht allgemein lediglich einem klinischen Beobachtungswert und steht konkret in keinem Zusammenhang mit dem tatsächlichen Schweregrad der Stenosierung, sodass bei schweren Klappenveränderungen und reduziertem Herzminutenvolumen – entsprechend einer verminderten Flussrate – die Wahrnehmbarkeit des Geräusches abnimmt. Bei hochgradiger Stenose folgt ggf. eine Abschwächung des Aortenteils des 2. Herztones, eine paradoxe Spaltung, ein vierter Herzton (atrialer Galopp) und bei begleitender Aorteninsuffizienz eine Diastolikum. (4,13,24,25)

1.1.3.2 Nicht-invasive Diagnostik

1.1.3.2.1 Echokardiografie

Eine Indikation zur Echokardiografie besteht bei jeder Patientin und jedem Patienten mit Verdacht auf ein Klappenvitium (17).

Die 2D-Dopplerechokardiografie erlaubt die morphologische Beurteilung der Aortenklappe hinsichtlich Anatomie und Anomalie (uni-, bi-, trikuspidale Veranlagung), Verdickung, Kalzifizierungsgrad und Mobilität der Taschenklappen und somit, in ihrer Schlüsselfunktion nicht-invasiver Diagnostik, die Identifikation und Quantifizierung (Berechnung von Klappenöffnungsfläche, Druckgradienten, Flussgeschwindigkeiten) einer AST sowie anderer eventuell beteiligter Klappenvitien. Zusätzlich lassen sich Informationen zur Analyse des Grades der Linksherzfunktion (i.e. Kontraktilitätsbeurteilung, Bestimmung kardialer Volumina, Ejektionsfraktion) und -hypertrophie (Wandstärke- und Volumenmessung) ableiten. (17,23)

Aus den echokardiographischen erhobenen Parametern lässt sich die AST in Grundzügen wie folgt klassifizieren (siehe Tabelle 4).

	AVA cm ²	AVA/BSA cm ² /m ²	Δp mmHg	V _{max} m/s
Schwere AST	<1	<0,6	>40	>4,0
Mittelgradige AST	1-1,5	0,6-0,85	20-40	3,0-4,0
Leichte AST	>1,5	>0,85	<20	<3,0

AST: Aortenklappenstenose; AVA: Aortic valve area (Klappenöffnungsfläche); BSA: Body surface area (Körperoberfläche); Δp: mittlerer Druckgradient; V_{max}: maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

Tabelle 4. Klassifikation der Aortenklappenstenose. (4)

Eine schrittweise integrative Herangehensweise zur Erhebung und Schweregradbeurteilung einer AST (*mild AS, moderate AS, Severe AS with (a) high-gradient (b) low-flow, low-gradient AS with reduced EF (c) low-flow, low-gradient AS with preserved EF (d) normal-flow, low-gradient AS with preserved EF*) findet sich in den aktuellen Leitlinien zum Management von Klappenerkrankungen der European Society of Cardiology ESC (23).

Sollte eine transthorakale Echokardiografie TTE qualitativ unzureichende oder keine Messergebnisse liefern, oder liegt der Verdacht einer Thrombose, Endokarditis oder Klappenprothesenfehlfunktion vor soll eine transösophageale Echokardiografie TEE erwogen werden (23).

1.1.3.2.2 Weitere Nicht-invasive Diagnostik

1.1.3.2.2.1 EKG

Unspezifische und nicht sensitive EKG-Veränderungen finden sich bei höhergradiger Stenosen durch strukturellen Veränderungen am Herzen: elektrische Herzachsenabweichung (Linksverlagerung), Störungen der Reizbildung (Arrhythmien) sowie der intraatrialen und intraventrikulären Reizleitung, und elektrophysiologische Zeichen der Linksherzhypertrophie (Hypertrophieindizes) und Ischämie (Endstreckenveränderungen). (4,13)

1.1.3.2.2.2 Röntgen

Erst bei Linksherzdilatation bzw. Dekompensation zeigen sich im Thoraxröntgen eine Verbreiterung der Herzsilhouette mit vergrößertem Herz-Thorax-Koeffizient, eine poststenotisch prominente Erweiterung der Aorta ascendens (jedoch ohne Korrelation zur Schwere der Klappenerkrankung), eventuell – am besten im Thoraxseitenbild oder unter Durchleuchtung – der Klappenkalk, und Zeichen der Lungenstauung (Kerley-B-Linien, Manschettenphänomen, Pleuraerguss). (4,13)

1.1.3.2.2.3 Stresstest

Ein unter kontinuierlichem kardiovaskulärem und respiratorischen Monitoring stattfindender Stresstest kann, über Veränderungen des mittleren Druckgradienten und linksventrikulären Funktion unter Belastung, zum Demaskieren subjektiv asymptomatischer oder unspezifisch symptomatischer herangezogen werden.

Eine weitere Empfehlung zur Stressechokardiografie wird im Zuge einer low-flow, low-gradient AST mit reduzierter EF (AVA $<1\text{cm}^2$, mittlerer Gradient $<40\text{mmHg}$, EF $<50\%$, SVi $\leq 35\text{mL/m}^2$) zur Unterscheidung einer „wahren“ schweren AST, mit Gradientenanstieg ohne Änderung der Klappenöffnungsfläche, von einer pseudoschweren AST, mit geringer Gradientenzunahme aber signifikanter Zunahme der Klappenöffnungsfläche $>1\text{cm}^2$ – unter ebenbeschriebener Belastung – gegeben.

Der echokardiographisch unterstützte Dobutamin-Stresstest erlaubt die Evaluierung der myokardialen kontraktiven Reserve, und somit erneut die Klassifizierung der AST sowie eine perioperative Risikoeinschätzung hochgradiger AST mit verringerter linksventrikulärer Funktion. (23,26)

1.1.3.2.2.4 Magnetresonanz- und Computertomografie

Bei Patientinnen/Patienten mit echokardiographisch unzureichender Qualität, insuffizienten oder widersprechenden Ergebnissen wie auch zur Erhebung zusätzlicher präinterventioneller Daten soll eine erweiterte bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. (23)

1.1.3.2.2.5 Biomarker

Die Serumwerte des B-Typ natriuretischen Peptides (BNP) sowie der N-terminalen Vorform (nT-proBNP) korrelieren mit dem Schweregrad und Prognose der Herzinsuffizienz (entsprechend der New York Heart Association NYHA) als Ergebnis hämodynamischer kardialer Druckbelastung bei AST und somit indirekt der Schwere der AST selbst (16,23,27). Alters- und Geschlechtsabhängig gelten Normwerte von BNP $<100\text{pg/ml}$ bzw. nT-proBNP $<300\text{pg/ml}$ (18). Werte darüber hinaus können zur Risikostratifizierung und Interventionsplanung, besonders bei asymptomatischen Patientinnen/Patienten, und im Weiteren zur postinterventionellen Verlaufsbeurteilung herangezogen werden (23,27).

1.1.3.3 Invasive Diagnostik

1.1.3.3.1 Koronarangiografie

Eine Koronarangiografie dient primär dem Ausschluss bzw. der Erkennung einer begleitenden koronaren Herzgefäßerkrankung und wird vor einer geplanten Operation bzw. Intervention empfohlen (23). Sie kann bei jungen Patientinnen/Patienten ohne

atherosklerotische Risikofaktoren, z.B. Männer unter 40 Jahren, prämenopausale Frauen, und bei erhöhtem Eingriffsrisiko nach Nutzen-Risiko-Abwägung optional gesehen werden (17).

1.1.3.3.2 Linksherzkatheter

Der Herzkatheter sollte in Fällen mit inkonklusiven sowie differierenden Messergebnissen nichtinvasiver Tests durchgeführt werden (23). Die retrograde Sondierung erlaubt die Darstellung und Quantifizierung der regionalen und globalen Ventrikelfunktion mit Ejektionsfraktion EF, Spitzen- sowie systolischem und mittleren Klappengradient, die Messung der endsystolischen und -diastolischen Volumina und damit des Schlagvolumens SV, die Bestimmung der ventrikulären Wandstärke und der allgemeinen Ventrikelgeometrie, die Darstellung von Raumforderungen, den Nachweis sowie die Darstellung und Quantifizierung einer Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz, -stenose oder eines Ventrikelseptumdefekts. (4,28)

1.1.3.3.3 Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzsondierung (unabhängig von Einschwemmkatheteruntersuchungen) dient zur Evaluation von Pulmonalkapillarverschlussdruck, Pulmonalarteriendruck, rechtsatrialem und -ventrikulärem Druck, Herzminutenvolumen, Messung von Sauerstoffkonzentrationen bei Shuntvitien und der Morphologie der Druckkurven und bei zusammen stattfindendem Linksherzkatheter zur Bestimmung der Klappenöffnungsflächen bei Aorten- und Mitralstenosen bzw. Regurgitationsfraktion bei Aorten- und Mitralinsuffizienzen, Shuntgrößen und -lokalisationen und zur Berechnung des pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstands (28).

1.1.4 Therapie

1.1.4.1 Indikation zur Intervention

Eine Übersicht der Indikationen und Empfehlungen zur Interventionsmethode wird in Tabelle 5 mit zugehörigen Empfehlungs- und Evidenzgraden zusammengefasst.

Empfehlungen	Empf.-grad	Evid.-grad
Symptomatische AST		
Eine Intervention ist bei symptomatischen Patientinnen/Patienten mit schwerer, high-gradient AST (mittlerer Gradient >40 mmHg oder Jetgeschwindigkeit ≥4,0 m/s) indiziert.	I	B

Eine Intervention ist bei symptomatischen Patientinnen/Patienten mit schwerer low-flow, low-gradient (<40 mmHg) AST mit reduzierter EF und kontraktile (Fluß-)Reserve indiziert. Ausnahme: pseudeschwere AST.	I	C
Eine Intervention sollte bei symptomatischen Patientinnen/Patienten mit low-flow, low-gradient (<40 mmHg) AST mit normaler EF nach Validierung einer hochgradigen AST erwogen werden.	Ia	C
Eine Intervention sollte bei symptomatischen Patientinnen/Patienten mit low-flow, low-gradient (<40 mmHg) AST und reduzierter EF ohne kontraktile (Fluß-)Reserve erwogen werden, insb. wenn das CT-Kalzium-Scoring eine schwere AST bestätigt.	Ia	C
Eine Intervention sollte bei Patientinnen/Patienten mit schweren Begleiterkrankungen und ohne Aussicht auf eine Verbesserung der Lebensqualität trotz Eingriff, nicht durchgeführt werden.	III	C
Interventionswahl bei symptomatischer AST		
Eine Intervention sollte nur in Zentren mit internistisch und chirurgischer Herzabteilung und kollaborierendem Herzteam stattfinden.	I	C
Die Wahl der Intervention solle interindividuell unter Berücksichtigung technischer Mittel und Möglichkeiten, der eigenen Ressourcen und Expertise sowie der Abwägung von Nutzen und Risiko fallen.	I	C
Die chirurgische Intervention (SAVR) wird bei Patientinnen/Patienten mit niedrigem Operationsrisiko (STS oder EuroSCORE II <4 %, oder logistischem EuroSCORE I <10 % ohne weitere nicht inkludierte Risikofaktoren z.B. Porzelanaorta, Frailty etc.) empfohlen.	I	B
Die kathetergeführte Intervention (TAVI) wird bei inoperablen Patientinnen/Patienten nach Evaluierung durch das Herzteam empfohlen.	I	B
Die Wahl der Methode (SAVR oder TAVI) bei Patientinnen/Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko (STS oder EuroSCORE II ≥4 %, oder logistischem EuroSCORE I ≥10 % ohne weitere nicht inkludierte Risikofaktoren z.B. Porzelanaorta, Frailty etc.) sollte abhängig individueller Patientinnen-/Patientencharakteristik durch das Herzteam getroffen werden; eine TAVI sollte bevorzugt bei älteren Patientinnen/Patienten mit Möglichkeit eines transfemorale Zugangs in Betracht kommen.	I	B
Die Ballonvalvuloplastie kann als Übergangslösung (Bridging) bis zur SAVR oder TAVI bei hämodynamisch instabilen Patientinnen/Patienten mit schwerer symptomatischer AST in Betracht gezogen werden.	Iib	C
Die Ballonvalvuloplastie kann als diagnostisches Mittel bei Patientinnen/Patienten mit schwerer AST oder anderen potentiellen Symptomen (i.e. Lungenerkrankungen) und bei Patientinnen/Patienten mit schwerer myokardiale Dysfunktion, prärenale Insuffizienz oder anderer Organdysfunktion, sofern eine Reversibilität durch eine Valvuloplastie gegeben sein kann, eingesetzt werden.	Iib	C
Asymptomatische Patientinnen/Patienten mit schwerer AST (Patientinnen/Patienten mit Operationsmöglichkeit)		
Die SAVR ist bei asymptomatischen Patientinnen/Patienten mit schwerer AST und einer	I	C

systolischen linksventrikulären Dysfunktion (LVEF <50 %), sofern kein anderer Grund vorliegt, indiziert.		
Die SAVR ist bei asymptomatischen Patientinnen/Patienten mit schwerer AST und abnormen Belastungstest mit Symptomprovokation aufgrund einer AST, indiziert.	I	C
Die SAVR soll bei asymptomatischen Patientinnen/Patienten mit schwerer AST und abnormen Belastungstest mit Blutdruckabfall, erwogen werden.	Ila	C
Die SAVR soll bei asymptomatischen Patientinnen/Patienten mit normaler LVEF und ohne den oben erwähnten abnormen Belastungstests, erwogen werden, wenn das Operationsrisiko niedrig ist und eine der folgenden Punkte erfüllt wird: (a) Sehr schwere AST mit $V_{max} > 5,5$ m/s (b) Schwere Klappenkalzifikation und einer V_{max} -Progression um $\geq 0,3$ m/s/Jahr (c) Repetitive validierte, erhöhte BNP-Werte (dreifach über dem alters- und geschlechtskorrigierten Wert) nach Ausschluss möglicher anderer Gründe für erhöhte Werte (d) Schwere pulmonale Hypertonie (systolischer Pulmonalarteriendruck in Ruhe > 60 mmHg invasiv gemessen) nach Ausschluss möglicher anderer Gründe pulmonaler Hypertension	Ila	C
Begleitende Aortenklappenoperation im Zuge anderer Herz- oder Aortenoperation		
Die SAVR ist bei Patientinnen/Patienten mit schwerer AST und begleitender CABG oder Herz- oder Aortenoperation indiziert.	I	C
Die SAVR soll bei Patientinnen/Patienten mit moderater AST im Zuge einer CABG oder Herz- oder Aortenoperation nach Abwägung durch das Herzteam erwogen werden.	Ila	C
AST: Aortenklappenstenose; EF: Ejektionsfraktion; CT: Computertomografie; SAVR: Surgical aortic valve replacement (operativer Aortenklappenersatz); STS: Society of Thoracic Surgeons; TAVI: Transcatheter aortic valve implantation; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CABG: Coronary artery bypass graft;		

Tabelle 5. Indikationen zur Intervention bei AST und Empfehlungen zur Auswahl der Intervention. (23)

1.1.4.1.1 Chirurgischer Klappenersatz

Die frühzeitige Intervention wird bei allen Patientinnen/Patienten mit schwerer symptomatischer AST empfohlen, sofern sie (insb. bei einem mittleren Klappengradienten > 40 mmHg unabhängig der linksventrikulären Ejektionsfraktion) für eine Operation geeignet erscheinen. Ausnahmen sind Patientinnen/Patienten mit geringer Einjahresüberlebens-Wahrscheinlichkeit sowie unwesentlicher Verbesserung der Lebensqualität trotz Intervention. (23)

Ein problematisches Operationsgut stellen Patientinnen/Patienten mit mittleren transvalvulären Druckgradienten < 40 mmHg (low-gradient) dar. (23)

- (a) Bei Patientinnen/Patienten mit low-flow, low-gradient AST und reduzierter, häufig durch die Nachlast (afterload mismatch) erhöhte, EF zeigt sich nach Klappenersatz eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion. Ist die linksventrikulär verminderte Leistung primär kardialer Genese (z.B. nach Myokardinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathie etc.) ist keine wesentliche Verbesserung der Pumpleistung nach Operation zu erwarten. Auch bei Patientinnen/Patienten ohne kontraktile (Fluß-)Reserve kann, jedoch bei erhöhter operativer Mortalität (auch bei TAVI), eine Besserung der Ventrikelfunktion und somit der klinischen Symptomatik erzielt werden.
- (b) Patientinnen/Patienten mit low-flow, low-gradient AST mit normaler EF sollen einer Intervention zugeführt werden, sofern bei entsprechend präsenten Symptomen die Untersuchungen auf eine signifikante Klappenobstruktion ergeben.
- (c) Patientinnen/Patienten mit normal-flow, low-gradient AST und normaler EF sollen reevaluiert und ggf. unter Observanz gestellt werden.

1.1.4.1.2 Interventioneller Aortenklappenersatz

1.1.4.1.2.1 Indikationen und Kontraindikationen

Derzeit ist die Indikation zum perkutan kathetergeführten Aortenklappenersatz im Wesentlichen auf chirurgische Hochrisikopatientinnen/-patienten beschränkt und sollte nur an Zentren mit herzchirurgischer Interventionsmöglichkeit nach Beschluss durch ein eigens ernanntes *Herzteam* durchgeführt werden. Das multiprofessionelle, interdisziplinäre *Herzteam* umfasst Kernkompetenzen auf dem Gebiet der Kardiologie, Herzchirurgie und Speziellen (Herz-bzw. Thorax-) Anästhesie, eingebettet in eine adäquate Infrastruktur (heart valve centres) mit kontinuierlicher Fort- und Weiterbildungsmöglichkeit. Die operative Risikoevaluierung geschieht durch den logistischen EuroSCORE, EuroSCORE II (siehe Tabellen 6, 7) und dem STS Adult cardiac surgery risk score mittels offline und online (29,30) erhältlicher Kalkulatoren unter Bewertung der individuellen Operationstauglichkeit.

Kontraindikation zur TAVI ergeben sich aufgrund fehlender organisatorischer und technischer Ressourcen, Equipment und Expertise (Herzchirurgie, Herzteam), sowie patientinnen-/patientenbezogenen Faktoren, i.e. geringe Lebenserwartung <1 Jahr, unwesentliche Aussicht auf Verbesserung der Symptomatik trotz Intervention und ungeeigneter Herz-, Klappen-, Aorten- oder Gefäßanatomie (Kurze Distanz zwischen

koronaren Ostien und Aortenklappenannulus, kein passender Klappenersatzdurchmesser für TAVI verfügbar, Klappenanatomie ungeeignet für TAVI bei z.B. bikuspidale Anlage, hohem Kalzifizierungsgrad, oder asymmetrischen Kalzifizierungsmuster), Thromben in Aorta oder linken Ventrikel).

Variable	Erklärung
Alter	
Weibliches Geschlecht	
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Dauerhafter Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden
Arteriopathie	Klaudikation, Karotisverschluss oder Stenose >50 %, vorangegangene oder geplante Intervention an Beinen, Aorta oder Karotiden
Neurologische Dysfunktion	Erkrankung mit Beeinträchtigung im Alltag
Kardiale Voroperation	
Kreatinin >200 µmol/l	
Aktive Endokarditis	Patient zum Operationszeitpunkt unter antibiotischer Therapie
Kritischer präoperativer Zustand	Ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern oder verhinderter plötzlicher Herztod, präoperative Herzdruckmassage, Beatmung, Inotropika, intraaortale Ballongegenpulsation, akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie <10 ml/h)
Instabile Angina pectoris	Ruheangina mit Bedarf an Nitro i.v. bis zur Operationseinleitung
Linkventrikuläre Funktion	Ejektionsfraktion normal (>50%), mäßig (31–50%), schwer beeinträchtigt (<30%)
Stattehabter Myokardinfarkt	Infarkt innerhalb der letzten 90 Tage
Pulmonale Hypertonie	Systolischer pulmonalarterieller Druck >60 mmHg
Notfalleingriff	Operation vor Beginn des nächsten Arbeitstags
Jeder Eingriff außer einer isolierten Bypass-Operation	
Operation an der thorakalen Aorta	
Postinfarktseptumruptur	

Tabelle 6. EuroSCORE I (31)

Variable	Erklärung
Alter	
Geschlecht	
Renale Funktionseinschränkung	Normal (GFR >85 ml/min), mäßig (GFR 50–84

	ml/min), schwer (GFR <50 ml/min), Dialyse
Eingeschränkte Mobilität	Schwere Beeinträchtigung durch muskuloskeletale oder neurologische Dysfunktion
Arteriopathie	Klaudikation, Karotisverschluss oder Stenose >50 % vorangegangene oder geplante Intervention an Beinen, Aorta oder Karotiden
Kardiale Voroperation	
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Dauerhafter Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden
Aktive Endokarditis	Patient zum Operationszeitpunkt unter antibiotischer Therapie
Kritischer präoperativer Zustand	Ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern oder verhinderter plötzlicher Herztod, präoperative Herzdruckmassage, Beatmung, Inotropika, intraaortale Ballongegenpulsation, akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie <10 ml/h)
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	
NYHA Klasse	
Angina pectoris CCS 4	
Linksventrikuläre Funktion	Ejektionsfraktion normal (>50%), mäßig (31–50 %), schwer (21–30 %), sehr schwer beeinträchtigt (<20 %)
Stattehabter Myokardinfarkt	Infarkt innerhalb der letzten 90 Tage
Pulmonale Hypertonie	Keine, moderat (31–55 mmHg), schwer (>55 mmHg)
Dringlichkeit des Eingriffs	Elektiv, dringlich (Patient kann nicht entlassen werden), Notfall (Operation vor Beginn des nächsten Arbeitstags), „salvage“ (kardiopulmonale Reanimation vor Operationseinleitung)
Gewichtung des Eingriffs	Isolierte Bypass-Operation, jeder Eingriff außer isolierter Bypass-Operation, 2 Prozeduren, 3 Prozeduren
Operation an der thorakalen Aorta	

Tabelle 7. EuroSCORE II (31)

1.1.4.1.2.2 Untersuchungen zur Klappen- und Zugangswahl

Im Falle der Indikationsstellung zum perkutanen kathetergestützten Klappenersatz muss die technische Durchführbarkeit überprüft werden (28,31) sowie die Klappen- und Zugangswahl erfolgen – die wichtigsten Parameter umfassen:

- (a) die Anatomie und Morphologie der Aortenklappe (bikuspid, trikuspid) sowie Schweregraduierung der AST (Klappenöffnungsfläche, transvalvuläre Gradientenmessung, Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe)
- (b) die Diagnose eventueller Begleitvitien sowie Evaluierung der Morphologie und Funktion der Mitralklappe
- (c) die Anatomie und Beschaffenheit des Klappenhalteapparates
- (d) die kardiale Pumpleistung und Graduierung kardial kompensatorischen Umbauvorgänge (i.e. Ausmaß und Lokalisation der kardialen Hypertrophie, Weite des linksventrikulären Ausflusstraktes)
- (e) die Anatomie der Aortenwurzel, des Aortenbogens und der Aorta ascendens und thoracica)
- (f) die Lage und Anatomie der Koronarostien, sowie das Vorliegen und Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung
- (g) Anatomie der Iliakal- und Femoralarterien

1.1.4.1.2.3 Klappentypen

Wenngleich eine Vielzahl an Klappenprothesen weltweit zugelassen sind, so beschränkt sich das Groß an Evidenz und Erfahrung auf die ersten und somit ältesten Implantate mit Zulassung im Jahre 2007 (1. Generation): CoreValve® (Fa. Medtronic, Minneapolis, MN, USA) und Edwards SAPIENT™ und Sapien™ XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) (32). Die Sicherheit und Effektivität wie auch Überlegenheit der TAVI gegenüber des konventionellen Klappenersatzes sind durch zahlreiche Studien und Register in den letzten Jahren belegt worden. Mit zunehmendem Bedeutungsgewinn und daraus resultierenden Empfehlungen aktueller Leitlinien bei gegebener Indikation, schritt in den letzten Jahren die Entwicklung der Endoprothesen (2. und 3. Generation) stetig voran. Ziel sind Flexibilität, Benutzerfreundlichkeit, sowie *Recapturability*, *Repositionability*, *Retrievability* (R^3) und folglich eine Minimierung bis Vermeidung potentieller prothesenbedingter Komplikationen (i.e. Dislokation, paravalvuläre Leckage, Schrittmacherimplantation) (33).

1.1.4.1.2.3.1 CoreValve®, Engager™, Evolut™ R (Fa. Medtronic, Minneapolis, MN, USA)

Die CoreValve® ist eine selbstexpandierende und nur eingeschränkt repositionierbare Klappenprothese (26mm und 29mm erhältlich) bestehend aus einem ummantelten konusförmigen Nitinolstent mit drei im Rahmen fixierten Klappen; versiegelnder Mantel

und Klappen sind aus Schweineperikard (32-35). Die Engager™ ist eine transapikal angewandte, selbstexpandierende Klappenprothese (23mm, 26mm) aus einem Nitinolstent, drei Segeln und einem Kleid aus Rinderperikard (33,34). Die Weiterentwicklung der CoreValve®, die Evolut™ R (2. Generation), besitzt ein kleineres *Delivery*-System, eine geringere Rahmenhöhe, und entspricht teilweise dem *R³*-Konzept (32). Bis heute sind vier Größen (23mm, 26mm, 29mm, 34mm) erhältlich und bei transfemoralem, direkt aortalem und subklavikulärem Zugang zugelassen (33).

1.1.4.1.2.3.2 Edwards SAPIEN™, Sapien™ XT, Sapien™ 3 (Fa. Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)

Die SAPIEN™ ist eine ballonexpandierte Prothese mit einem Stent aus rostfreiem Stahl, drei Taschenklappensegeln aus Rinderperikard und innerer Gewebefassung (32). Die Sapien™ XT (20mm, 23mm, 26mm, 29mm) besteht aus einem Nickel-Kobalt-Chrom Gerüst mit ebengleichem Klappenapparat, und einem Polyethylenterephthalat Mantel (36). Die Sapien™ 3 (23mm, 26mm, 29mm) ist eine weitere ballonexpandierte Klappenprothese, zugelassen für den transfemorale und direkt aortale Zugang mit einem zusätzlichen äußeren Mantel zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen (32,34).

1.1.4.1.2.3.3 Lotus™, LOTUS Edge™ Valve (Fa. Boston-Scientific, Natick, MA, USA)

Das Lotus™ System ist ein vollständig *R³* konzipiertes Kombinationssystem aus *Delivery*-Einheit und vorinstalliertem selbstexpandierendem Nitinolstent mit drei Klappen aus Rinderperikard (32) und zusätzliche Adaptive-seal Technologie zur Minimierung paravalvulärer Lecks (34). Zugelassen für den transfemorale und direkt aortale Zugang sind drei Größen (23mm, 25mm, 27mm) erhältlich (33).

Die Boston-Scientific Lotus™ und die 3. Generation der Edwards Lifesciences Sapien™ 3 zeigten, - nach Ausschluss einer moderaten oder schwere Klappeninsuffizienz-, entsprechend der VARC-2-Kriterien, ein besseres 1- und 12-Monats Outcome auf, als die Medtronic CoreValve® und Edwards Sapien™ XT. Die Lotus™ Valve ging allerdings mit einer höheren Schrittmacherimplantationsrate einher (37,38).

1.1.4.1.2.3.4 Direct Flow™ (Fa. Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA, USA)

Die Direct Flow™ ist eine transfemorale eingebrachte, per definitionem nicht selbstexpandierende *R³*-Prothese (23mm, 25mm, 27mm, 29mm) mit metallfreiem Doppelring-Design mit zwei unabhängig insuffizierbaren Dacronpolyesterringen und

Rinderperikardklappen. Die Ringe werden bis zur endgültigen optimalen Positionierung mit saliner Kontrastmittellösung und folglich mit einem Polymer befüllt (33,34). Die Direct Flow™ benötigt bei Implantation kein *rapid pacing* (32). (Anmerkung: Mit Insolvenz der Fa. Direct Flow Medical im Dezember 2016 können keine korrekten Angaben zu Produkt und -verfügbarkeit gewährleistet werden)

1.1.4.1.2.3.5 Acurate TA™, Acurate neo™ (Fa. Symetis SA, Ecublens, Switzerland)

Die Acurate ist eine selbstexpandierende Klappenprothese der 2. Generation auf Basis eines Nitinolstents mit drei Klappen sowie einer inneren und äußeren Einfassung aus Schweineperikard (32). Zunächst nur transapikal (Acurate TA™) in 3 Dimensionen (Anulusdiameter AD klein: 20-23mm, AD mittel: 23-25mm, AD groß: 25-27mm), ist sie nun auch transfemoral (Acurate neo™) zertifiziert und erhältlich (33,34). Bei der Implantation ist ähnlich der Direct Flow™ kein *rapid pacing* notwendig, erleichtert jedoch die Positionierung.

1.1.4.1.2.3.6 JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany)

Die JenaValve™-Prothese (23mm, 25mm, 27mm) ist ein transapikal eingebrachter, kronenförmiger, selbstexpandierender Klappenersatz im R^3 -Design mit einem Nitinolstent und drei Schweineklappen (32,33). *Rapid pacing* ist nicht erforderlich (33).

1.1.4.1.2.4 Durchführung

Die folgende Darstellung gibt einen kurzen Überblick über das Prozedere der Intervention. Die Implantation einer perkutan kathetergestützten Klappe erfolgt in der Regel in Allgemeinanästhesie. Der Zugang erfolgt – aufgrund zahlreicherer Erfahrungen bevorzugt – i.e.L. präferenziert transfemorale (via A. femoralis) oder alternativ, bei jedoch erhöhter Invasivität, transapikal (via Minithoraktomie durch den Apex cordis); weitere Möglichkeiten umfassen die Aa. subclavia und die Aorta (direct aortic) selbst. Zusätzlich zum anästhesiologischen kardiorespiratorischen und hämodynamischen Monitoring wird bei Bedarf eine TEE-Sonde zum periprozeduralen Monitoring und zur Bildgebung eingeführt. (28,31,34)

Transfemorale Aortenklappenimplantation. Es wird die entsprechende arterielle Zugangspforte punktiert und kanüliert oder seltener chirurgisch freigelegt, sowie kontralateral ein venöser Zugang mit rechtsatrial platzierten Führungsdraht als „safety-line“ bei Komplikationen und notwendiger extrakorporaler Zirkulation (31) etabliert. Ein transvenöser über die V. cava sup. in die Spitze des rechten Ventrikels gelegter passagerer Schrittmacher wird zur tachykarden Stimulation während der Valvuloplastie und ggf. Klappenimplantation sowie bei Schrittmacherpflichtigem Herzrhythmus nach Intervention, eingeführt.

Ein retrograd geführter Ballonkatheter wird während einer kurzfristigen tachykarden Schrittmacherstimulation (rapid pacing) über der Klappe exakt positioniert, sodass die anschließende Valvuloplastie Raum für die folgende Implantation schafft. Es wird die Klappe mithilfe des Delivery-Systems retrograd vorgeschoben, unter angiografischer und TEE-gestützter Kontrolle wiederum positioniert und die Klappe, in einem vom Hersteller und Klappentyp abhängigen Prozess (z.B. unter erneutem rapid pacing und Ballonexpansion, oder bei regulärem Herzrhythmus und Selbstexpansion), implantiert. (28,31,34)

Transapikale Aortenklappenimplantation. Nach einer Minithoraktomie im Bereich der Herzspitze erfolgt die Anlage eines epikardialen Schrittmachers. Der Apex cordis wird punktiert und kanüliert und ein Führungsdraht antegrad bis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Die anschließende Ballonvalvuloplastie sowie Klappenimplantation erfolgt analog zum vorher genannten transfemorale Prozedere. (28,31,34)

Kontrolle und Nachsorge. Nach erfolgter TAVI erfolgt die erneute Lage- und Funktionskontrolle des Implantates zum Ausschluss eines paravalvulären Lecks (leakage) und zur Überprüfung der koronaren Perfusion. Nach Entfernung der Schleusen, und Verschießen der Punktionsstellen bzw. Wundverschluss, folgt postinterventionelle intensivmedizinische Überwachung unter vorübergehendem belassen des transvenös oder epikardial gesetzten Schrittmachers. (28,31,34)

1.1.4.1.2.5 Komplikationen

Zahlreiche Studien belegen den Erfolg der TAVI bzw. bezeugen die Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem traditionellen SAVR hinsichtlich schwerwiegender Komplikationen mit den primären Vergleichspunkten Insult, Myokardinfarkt und Tod (39).

Die Rate neurologischer Zwischenfälle wird mit 1,6-4,6 % beschrieben und ist vergleichsweise niedrig bis nicht signifikant gegenüber des chirurgischen Aortenklappenersatzes mit 6,2 % erniedrigt (40-42). Die periprozedurale Sterblichkeit liegt zwischen 5,7-7 %, wobei die Mortalität bei transfemoralem Zugang signifikant geringer ist als bei transapikalem Eingriff (42-44). Die Einjahresmortalität beträgt, wiederum in Abhängigkeit vom gewählten Prozedere, zwischen 20,7-28,0 % (43) bzw. 14,2 % vs. OP 19,1 % ($p=0,04$) (42).

Paravalvuläre Lecks (PVL) wurden insbesondere nach den ersten Klappenimplantationen beschrieben: leichtgradige Leckagen mit 15-20 % und abnehmend (45), während sich die Raten mittelgradiger bis schwerer Insuffizienzen zwischen 0,3-0,6 % bei transfemoralem, und 3,4-7,0 % bei transapikalem Zugang bewegen (42). Lerakis et al. (46) sowie Dworakowski et al. (47) beschreiben einen direkten Zusammenhang zwischen PVL und erhöhter Mortalität und betonen, wenn möglich, die Wichtigkeit des Versuches der Minimierung oder gar Vermeidung einer PVL; zunehmenden Fortschritte dahingehend werden durch technische Weiterentwicklungen dreidimensionaler Bildgebung, genauerer Vermessungsmethoden und der Klappenherstellung unterstützt.

Wesentlich häufiger werden mit 4-13 % postprozedurale Blutungen im Bereich des vaskulären Zuganges (minor bleedings) in Abhängigkeit von der verwendeten Schleußengröße beschrieben (28); eine Differenz bzgl. des verwendeten Klappentyps (selbstexpandierend oder ballonexpandiert) konnte nicht festgestellt werden (48). Heute finden hauptsächlich zwei Vascular closure devices VCD (ProStar® XL, PerClose

ProGlide®) der Fa. Abbott (Santa Clara, CA) Anwendung. Die Sicherheit und Effektivität bei einfacher Anwendung in erfahrenen Händen wird in mehreren interventionellen radiologischen Studien belegt und ist gegenüber einem chirurgischen Verschluss, diesem in der PEVAR-Trial (49) nicht unterlegen.

Eine weitere Komplikation stellt das Auftreten von AV-Überleitungsstörungen mit höhergradigen Blockierungen (vermutlich aufgrund der unmittelbar anatomischen Nähe und Irritation des AV-Knotens) und der Notwendigkeit zur permanenten Schrittmacherimplantation dar. Während bei chirurgischem Klappenersatz die Rate benötigter permanenter Schrittmacher bei 3-10 % liegt (43), wird diese abhängig vom Zugangsweg und verwendeten Klappentyp bei TAVI mit 5-33 % (28) angegeben; Abdel-Wahab et al. (48) zeigten eine geringere Implantationsrate bei ballonexpandierten Klappentypen (17,3 % vs. 37,6 %). Weitere positive Prädiktoren einer Schrittmacherimplantation sind Alter und vorbekannte Reizleitungsstörungen, hier besonders der Rechtsschenkelblock (50-53). Eine Schrittmacherimplantation ist mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und, bei widersprüchlichen Angaben in der Literatur, ohne oder mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (52,53).

1.1.4.1.3 Ballonvalvuloplastie

Wenngleich sich durch den minimalinvasiven Eingriff eine Gradientenreduktion um 30-50% (<30 mmHg) bzw. eine Klappenöffnungsfläche >0,8 cm² und somit eine signifikante Symptombesserung erzielen lässt, so liegt die Restenosierungsrate nach sechs bis zwölf Monaten bei ca. 50 %, die 30-Tage-Mortalität bei ca. 14 % und die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei ca. 25 %, wodurch auch keine sichtliche Besserung der Prognose gegeben ist (25). Unumstritten ist der Einsatz der Ballonvalvuloplastie bei hereditären AST junger im Wachstum befindlicher Erwachsener. Die Valvuloplastie kann somit nur als Übergangslösung (Rescue-Intervention, Bridging) bis zur SAVR oder TAVI bei hämodynamisch instabilen Patientinnen/Patienten mit schwerer symptomatischer AST, bei chirurgischen Hochrisikopatientinnen/-patienten sowie als elektive individuelle palliative Therapieoption bei Patientinnen/Patienten für welche weder eine SAVR noch TAVI in Frage kommt, in Betracht gezogen werden (17,23).

1.1.4.2 Wahl der Intervention

Eine jeweilige Entscheidungshilfe für das Herzteam bzgl. chirurgischem oder interventionellem Aortenklappenersatz wird mit Tabelle 8 gegeben. Die jeweilige

Indikation sowie Wahl der Intervention soll von qualifizierten Herzteams (heart teams) in spezialisierten Zentren (heart valve centres) – mit der Intention der Bereitstellung bestmöglicher medizinischer Versorgung durch Konzentrierung von Kapazitäten, Ressourcen und Expertise – gestellt werden.

	TAVI	SAVR
Klinische Charakteristika		
STS/EuroSCORE II <4 % (logistischer EuroSCORE I <10 %)		+
STS/EuroSCORE II ≥4 % (logistischer EuroSCORE I ≥10 %)	+	
Schwere Begleiterkrankungen	+	
Alter <75 Jahre		+
Alter ≥75 Jahre	+	
Vorangegangene Herzoperation	+	
Frailty	+	
Eingeschränkte Patientinnen-/Patientenmobilität und Konditionen welche den folgenden Rehabilitierungsprozess beeinflussen	+	
Endokarditisverdacht		+
Anatomische und technische Aspekte		
Bevorzugter femoraler Zugang für TAVI möglich	+	
Anderer als bevorzugter femoraler Zugang für TAVI möglich		+
Spätkomplikation thorakaler Radiatio	+	
Porzelanaorta	+	
CABG Risiko bei Sternotomie	+	
Erwarteter Patientinnen-/Patienten-Prothese-Mismatch	+	
Schwere Brustdeformation oder Skoliose	+	
Kurze Distanz zwischen koronaren Ostien und Aortenklappenannulus		+
Kein passender Klappenersatzdurchmesser für TAVI verfügbar		+
Aortenwurzelanatomie ungeeignet für TAVI		+
Klappenanatomie ungeeignet für TAVI (bikuspide Anlage, Kalzifizierungsgrad, -muster)		+
Thromben in Aorta oder linken Ventrikel		+
Weitere Herzerkrankungen		
Schwere KHK mit Indikation zur Revaskularisierung durch CABG		+
Schwere Mitralklappenerkrankung mit Operationsindikation		+
Schwere Trikuspidalklappenerkrankung		+
Aortenaneurysma		+
Septale Hypertrophie mit Indikation zur Myektomie		+

SAVR: Surgical aortic valve replacement (operativer Aortenklappenersatz); TAVI: Transcatheter aortic valve implantation; STS: STS: Society of Thoracic Surgeons; CABG: Coronary artery bypass graft (Bypass); KHK: Koronare Herzerkrankung

Tabelle 8. Entscheidungshilfe für das Herzteam zwischen TAVI und SAVR. (23)

1.1.4.3 Medikamentöse Therapie

Keine medikamentöse Therapie verbesserte das Outcome bei AST. Randomisierte Studien zeigten keinen Effekt von Statinen bei der Progression der AST, und sollen daher bei fehlender Indikation vermieden werden. Eine Modifikation und Reduktion proatherosklerotischer Risikofaktoren wird empfohlen (siehe European Society of Cardiology ESC 2012 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (54)). Weiters ist eine Rhythmuskontrolle (i.e. Erhalt eines hämodynamisch günstigeren Sinusrhythmus) angezeigt. Patientinnen/Patienten welche weder für eine SAVR noch TAVI geeignet sind, sollen entsprechend der aktuellen Leitlinien zur Herzinsuffizienz behandelt werden (siehe European Society of Cardiology ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (18)). (23)

1.1.4.3.1 Thrombembolieprohylaxe

Indikationen und Empfehlungen zur Thrombembolieprohylaxe bei Patientinnen/Patienten mit Klappenrekonstruktion oder -ersatz durch mechanische oder biologische Prothesen finden sich in den aktuellen 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease und werden in Tabelle 9 zusammengefasst dargestellt. Hinsichtlich des allgemeinen antithrombotischen Managements bei Patientinnen/Patienten nach TAVI wird die valide Kombination aus niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin®) zu 75-100mg/d und einem Thienopyridin (Clopidogrel Plavix® zu 75mg/d, Prasugrel Efient® zu 10mg/d), unmittelbar der Intervention anschließend genannt; drei bis sechs Monate dualer Plättchenaggregationshemmung DAPT erfolgt, sofern kein Grund einer weiteren oder verlängerten OAK besteht, die Therapie mit Aspirin® alleine. Rezente Studien suggerieren einen besseren Therapieerfolg hinsichtlich subklinischer Thrombosen durch OAK vs. DAPT- jedoch sind weitere statistische, aussagekräftigere Studien zur Empfehlung notwendig. (23)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evid.-grad
--------------	------------	------------

Mechanische Prothese		
Eine OAK mit VKA wird für alle Patientinnen/Patienten empfohlen.	I	B
Ein Bridging mit UFH oder NMH in therapeutischen Dosen wird bei notwendiger Unterbrechung der VKA Therapie empfohlen.	I	C
Additiv zum VKA soll, nach einem thrombembolischen Geschehen, ein niedrig dosiertes Aspirin® (75-100mg/d) unabhängig der INR in Erwägung gezogen werden.	Ila	C
Additiv zum VKA soll, bei Arteriosklerose, ein niedrig dosiertes Aspirin® (75-100mg/d) in Erwägung gezogen werden.	Iib	C
INR Selbstkontrollen sind möglich, sofern adäquate Trainings- und Kontrollmöglichkeiten bestehen.	I	B
Bei Patientinnen/Patienten mit Stentimplantation soll, unabhängig des Stent-Typs oder der klinischen Präsentation, eine Triple-Therapie mit Aspirin® (75-100mg/d), Plavix® (75mg/d) und einem VKA für 1 Monat in Erwägung gezogen werden.	Ila	B
Die Triple-Therapie soll bis zu 6 Monate nach Intervention bei Ischämie-Hochrisikopatientinnen/-patienten fortgeführt werden, sofern der Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt.	Ila	B
Eine Duale-Therapie mit VKA und Plavix® (75mg/d) soll als Alternative zur einmonatigen Triple-Therapie bei Patientinnen/Patienten mit zu hohem Blutungsrisiko gesehen werden.	Ila	A
Bei Patientinnen/Patienten nach PCI soll ein Abbruch der Thrombozytenaggregationshemmung nach 12 Monaten erwogen werden.	Ila	B
Patientinnen/Patienten, die Aspirin® und/oder Plavix® mit einem VKA benötigen, sollen unter strenger Observanz der INR (unterer empfohlener therapeutischer Bereich) und TTR >65-70% stehen.	Ila	B
Die Verwendung von NOAK ist kontraindiziert.	III	B
Biologische Prothese		
Eine lebenslange OAK ist bei allen Patientinnen/Patienten nach SAVR oder TAVI mit weiteren Indikationen (VHFA, Thrombembolie, Hyperkoaguabilität, LV Dysfunktion) empfohlen.	I	C
Eine OAK mit VKA wird für 3 Monate nach biologischem Mitral- der Trikuspidalklappenersatz oder -rekonstruktion empfohlen.	Ila	C
Niedrig dosiertes Aspirin® (75-100mg/d) soll bis 3 Monate nach SAVR oder Aortenklappenrekonstruktion in Erwägung gezogen werden.	Ila	C
DAPT soll für 3 bis 6 Monate nach TAVI, gefolgt von einer einfachen Aggregationshemmung bei Patientinnen/Patienten ohne Notwendigkeit einer OAK in Betracht gezogen werden.	Ila	C
Eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung kann bei hohem Blutungsrisiko erwogen werden.	Iib	C
Eine OAK kann für die ersten 3 Monate nach SAVR erwogen werden.	Iib	C

OAK: Orale Antikoagulation; VKA: Vitamin-K-Antagonist; UFH: Unfraktioniertes Heparin; NMH: Niedermolekulares Heparin; INR: International normalized ratio; TTR: Time of therapeutic range; NOAK: Neues orales Antikoagulant; SAVR: Surgical aortic valve replacement; TAVI: Transcatheter aortic valve implantation; VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie; LV: Linksventrikulär;

Tabelle 9. Indikationen zur antithrombotischen Therapie bei Patientinnen/Patienten nach Klappenrekonstruktion oder -ersatz. Modifiziert nach Baumgartner et al. (23)

1.2 Vorhofflimmern (VHFA)

1.2.1 Definition, Ätiologie und Pathogenese

Vorhofflimmern (VHFA) definiert sich aus einer hochfrequenten unorganisierten Vorhofdepolarisation ohne effektiver Kontraktion mit irregulärer atrioventrikulärer Überleitung und ebengleicher asynchronen Ventrikeldepolarisation (13). Obgleich eine VHFA ohne jegliches morphologisches Korrelat entstehen kann, bezeugen zahlreiche epidemiologische Studien den unmittelbar kausalen Zusammenhang der VHFA mit strukturellen und elektrophysiologischen kardialen Komorbiditäten, welche ihrerseits selbst strukturelle morphologische und histopathologische fassbare Veränderungen hervorrufen und Substrat für eine VHFA sind.

1.2.1.1 Mechanismen

Über den elektrophysiologischen Pathomechanismus der VHFA herrschen im Wesentlichen zwei Theorien, welche sich durch die Kenntnisse der letzten Jahre ergaben. Sie sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

1.2.1.1.1 Atriales Remodeling

Genetische Prädisposition, kardiovaskuläre Grunderkrankungen (i.e. strukturelle Herzerkrankungen, arterieller Hypertonus), Endokrine Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes), der Lebensstil (Adipositas, Nikotin- und Alkoholabusus), Ausdauersport, obstruktive Schlafapnoe und das Vorhofflimmern selbst induzieren den atrialen Umbau mit (a) inflammatorischer Infiltration, Bindegewebsumbau, Amyloid- und Fettablagerung, Fibrosierung und somit Veränderungen der extrazellulären Matrix (b) Ionenkanalalterationen mit elektrischen Remodeling (c) myozytäre Apoptose, Nekrose sowie Hypertrophie (d) mikrovaskuläre Veränderung und endokardiale Umstrukturierung (12) und stellen damit das Substrat der VHFA.

Any process that infiltrates, irritates, inflames, scars or stretches the atria may cause them to fibrillate. (55)

Die vorausgehend erwähnten strukturellen Veränderung der Vorhöfe bedingen eine elektrische Entkoppelung zwischen Herzmuskel und der lokalen Reizleitung zugunsten der Ausbildung kreisender Erregung und Arrhythmie (56).

1.2.1.1.2 Elektrophysiologische Mechanismen der VFHA

1.2.1.1.2.1 Ektope atriale Impulsbildung

Die, durch Haissaguerre et al. (57) vorgebrachte und heute noch vorherrschende Hypothese besagt, dass eine VFHA durch eine hochfrequente ektope atriale Impulsbildung, die ihrerseits kreisende Depolarisationswellen innerhalb der vorgeschädigten und somit vulnerablen Vorhöfe bildet, entsteht. Ursprung des auslösenden Reizes sind Pulmonalvenen mit ihrer teils einzigartigen histologischen Zellarchitektur aus Schrittmacher-, Übergangs- und Purkinjezellen (57,58).

Der initiale Reiz verliert in an Relevanz, da sich die Arrhythmie mit fortschreitendem Umbau und folglich struktureller und elektromechanischer Instabilität lokal selbst unterhält.

1.2.1.1.2.2 Reentry

Zwei kontrovers diskutierte Hypothesen stellen die mögliche Grundlage eines Vorhof-Reentry-Mechanismus zum Erhalt des Vorhofflimmerns: die *Multi-wavelet*- und die *Rotoren*-Theorie.

Die Multi-wavelet-hypothese von Moe und Abildskov (59) beschreibt die elektrische Vorhofaktivität durch das Auftreten zahlreicher unabhängiger elektrischer Wellenfronten. Aufgrund verschiedener intraatrialer Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten interferieren diese Wellenfronten; addieren, reduzieren oder annihilieren sich und können so selbst wieder Ausgangspunkt einer weiteren Wellenfronten sein. Wird eine kritische Refraktärzeit und eine kritische Zahl an Fronten nicht unterschritten, etabliert und unterhält sich ein Vorhofflimmern.

Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. (60)

1.2.2 Epidemiologie und Prognose

1.2.2.1 Inzidenz und Prävalenz

Die VFHA ist die häufigste Rhythmusstörung (61) mit einer altersabhängigen, steigenden Prävalenz von 3-15 % aller Erwachsenen ab der zweiten bis siebten Lebensdekade und darüber (4,12), und bei Patientinnen/Patienten mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Koronarer Herzerkrankung, Chronischer Niereninsuffizienz und Nierenversagen (62-65).

2010 lag die Zahl der Menschen mit VHFA weltweit bei 12,6 (Frauen) bzw. 20,9 Mio. (Männer). Bis 2030 prognostiziert man eine ähnliche Zahl alleine in Europa (14-17 Mio.) bei 120-225 Tsd. Neuerkrankungen jährlich (12).

Die von Jahr zur Jahr tendenziell steigende Prävalenz mag sich, entsprechend zahlreicher Studien, teilweise aus einem demografischen Übergang mit zunehmend höherer Lebenserwartung (61) und der damit einhergehenden Zunahme altersabhängiger idiopathischer VHFA, der Häufung VHFA begünstigender Begleiterkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren, wandelnden Lebensstiländerungen und der verbesserten und engmaschigeren VHFA Detektion erklären (12,61,66).

1.2.2.2 Morbidität und Mortalität

Die Tabelle 10, übernommen aus den Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern der European Society of Cardiology (12), zeigt einen Überblick über Morbidität und Mortalität von VHFA-Patientinnen/-Patienten.

Die VHFA birgt ein geschlechterabhängiges eineinhalb- bis zweieinhalbfaches Mortalitätsrisiko (65,67) und ist, wenngleich auch leitliniengerecht patientinnen-/patientenadaptiert therapiert, assoziiert mit einer erhöhten Morbidität (i.e. Herzinsuffizienz bis 50 %, Schlaganfallrisiko 3 bis 5-fach erhöht) (63,67,68), verminderten Lebensqualität (63,69), kognitive Beeinträchtigung (70-72) mitunter Depressionen. Zwar ist die Inzidenz und Prävalenz einer VHFA bei Frauen geringer, jedoch das Sterberisiko (Mortalität) bei i.d.R. höherer Lebenserwartung und altersbedingter Begleiterkrankungen sowie die Morbidität aufgrund zusätzlicher Risikofaktoren u.a. für Schlaganfälle, erhöht (12,61).

Ereignis	Verbindung mit Vorhofflimmern
Tod	Erhöhte Mortalität, insbesondere kardiovaskuläre Mortalität durch plötzlichen Tod, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall.
Schlaganfall	20-30 % aller Schlaganfälle sind durch VHFA bedingt. Bei einer wachsenden Zahl von Patientinnen/Patienten mit Schlaganfall wird ein ‚stilles‘ paroxysmales Vorhofflimmern diagnostiziert.
Krankenhausaufenthalte	Jährlich werden 10-40 % der VHFA-Patientinnen/-Patienten ins Krankenhaus aufgenommen.
Lebensqualität	Die Lebensqualität von VHFA-Patientinnen/-Patienten ist unabhängig vom Vorliegen anderer Herz-Kreislaufkrankungen beeinträchtigt
LV-Dysfunktion und	Bei 20-30 % der VHFA-Patientinnen/-Patienten wird eine linksventrikuläre

Herzinsuffizienz	Dysfunktion beobachtet. Bei vielen VHFA-Patientinnen/-Patienten verursacht oder verschlimmert VHFA eine LV-Dysfunktion, während andere trotz langjähriger VHFA eine vollständige erhaltene LV-Funktion haben.
Kognitive Defizite und vaskuläre Demenz	Kognitive Defizite und vaskuläre Demenz können sich auch bei antikoagulierten VHFA-Patientinnen/-Patienten entwickeln. Läsionen der weißen Substanz kommen bei VHFA-Patientinnen/-Patienten häufiger vor als bei Patientinnen/Patienten ohne VHFA.
VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie; LV: Linksventrikulär;	

Tabelle 10. Mit VHFA assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. (12)

1.2.3 Risikofaktoren

Bezüglich einer vollständigen Listung aller Risikofaktoren sowie einer genaueren Darstellung der zugrundeliegenden Pathophysiologien welche eine VHFA begünstigt, möge auf zahlreiche Lehrbücher und mitunter frei zugänglichen Studien verwiesen werden (4,12,62,65,73-79). Hier folgt lediglich ein überblicksmäßiger Auszug aller bekannten Risikofaktoren.

1.2.3.1 Unabhängige Risikofaktoren

1.2.3.1.1 Genetische Prädisposition

In Studien (73,74) wurde eine familiäre Häufung des Risikos für das Auftreten einer VHFA von bis zu 40 % bei erstgradiger Verwandtschaft beobachtet. Der pathophysiologische Mechanismus beruht auf Mutationen codierender Genloci für u.a. K^+ , Ca^{2+} und Na^+ Ionenkanälen mit konsequenter *Gain- or Loss-of-function* und folglich Verkürzung der Aktionspotentialdauer und Refraktärzeiten, Verzögerung der Repolarisation und Erregungsleitung, sowie Hyperexzitabilität (75).

1.2.3.1.2 Alter, Geschlecht und Rasse

Die VHFA ist eine Rhythmusstörung mit einer altersabhängigen, steigenden Prävalenz von 3-15 % (4,12) bzw. 0,12-0,16 % bis 10-17 % (62) aller Erwachsenen ab der zweiten bis siebten Lebensdekade und darüber und weist eine rasse- sowie geschlechterdifferente Verteilung von 1,2:1 (62) zwischen Männer und Frauen auf.

1.2.3.2 Modifizierbare Risikofaktoren

1.2.3.2.1 Körperliche Aktivität, Adipositas

Ein unспортlicher, bewegungsarmer Lebensstil ist oft unmittelbar kausal mit weiteren Risikofaktoren (i.e. Nikotinabusus, Fettleibigkeit) und somit kardiovaskulären (i.e. Arterieller Hypertonus, Koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Myokardhypertrophie) und endokrinologischen (Diabetes mellitus) Erkrankungen assoziiert und bedingt konsequent den strukturellen Umbau und die funktionellen Veränderungen des gesamten Herzens.

Paradoxerweise steigt auch bei exzessiver sportlicher Aktivität das Risiko einer VHFA auf das Zwei- bis Fünffache (4,76,77). Ein erhöhter Vagotonus und dadurch erhöhte Wahrscheinlichkeit ektopter atrialer Impulsgebung, sowie belastungsabhängige fortschreitende morphologische Veränderungen (Remodeling) des Herzens mögen die zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursachen sein.

1.2.3.2.2 Nikotinabusus

Die Nebenwirkungen des Rauchens sind durch die bekannten pathophysiologischen Vorgänge bedingt: myokardiale Ischämie durch Erhöhung systemisch wirksamer Katecholamine und kardialer Arbeit, koronare Vasokonstriktion und reduzierte Sauerstofftransportkapazitäten, proarterogene Effekte auf Lipide, endotheliale Funktion, oxidativer Stress, Unterhaltung lokaler und systemischer schwelender Entzündungsreaktionen und Thrombose. Erneut kommt es zur kardialen Umstrukturierung (Remodeling) welche ihrerseits, oft durch pulmonal-/vaskuläre Begleiterkrankungen unterstützt, eine VHFA begünstigen.

1.2.3.2.3 Diabetes mellitus

Eine Glukosetoleranzstörung ist mit einem 34 %, ein Diabetes mellitus mit einem 40-60 % erhöhten Risiko einer VHFA verbunden (64,78). Die Glukoseintoleranz und Insulinresistenz mediiieren durch komplexe Prozesse – wie einer gestörten Mitochondrienfunktion, oxidativen Stress, veränderten genetischen Transkriptions- und Translationsprozessen – kardiale Umbauvorgänge (Remodeling) und die Entwicklung einer VHFA.

1.2.3.2.4 Arterieller Hypertonus

Die unmittelbar durch den arteriellen Hypertonus, aufgrund mechanischer Belastung des Herzens, bedingten Veränderungen sind eine ventrikuläre wie auch atriale

Linksherzhypertrophie und eine eingeschränkte diastolische Herzfunktion. Beide tragen ihrerseits zur Risikoerhöhung einer VHFA bei (OR 1,4-1,5 bei Frauen bzw. Männer) (79).

1.2.4 Diagnose

Die Diagnose einer VHFA geschieht durch ein EKG, welches als einzig zuverlässiges Merkmal absolut unregelmäßige Kammeraktionen, eine absolute Arrhythmie im Sinne unregelmäßiger RR-Intervalle, und keine erkennbaren eindeutigen P-Wellen über ein Zeitintervall über 30 Sekunden aufweist (4,12,80). Am besten wären P-Wellen in den Ableitungen V₁, III, avF zu erkennen, welche bei Auftreten unweigerlich den Ausschluss der Diagnose einer VFHA darstellen.

Schwierigkeiten bei der EKG-Interpretation ergeben sich ggf. (a) bei einer tachykarden VHFA- es kann der aufgezeichnete Rhythmus annähernd regelmäßig sein (Pseudoregularisierung) (b) einer VHFA in Kombination mit einem kompletten AV-Block (i.e. AV-Block III°) mit atrioventrikulärer Dissoziation und Kammerersatzrhythmus- die Ventrikelaktion ist hierbei regelmäßig (c) Kammer-Schrittmacher.

Es werden grobe und feine Flimmerwellen (F-Wellen) unterschieden, welche in bestimmten Situationen ggf. nicht sichtbar sein können i.e. (a) bei sehr hohen Kammerfrequenzen mit Verschwinden der F-Wellen in den QRS-Komplexen bzw. den Endstrecken (b) Maskierung durch Schenkelblöcke (c) bei fibrotischen Vorhöfen und sehr kleinen bis zur Unkenntlichkeit verschwindenden F-Wellen. Bei all diesen Bedingungen wird die Diagnose aufgrund der ventrikulären Arrhythmie gestellt (80).

Detektion

Das Diagnose-EKG kann einmalig oder, zur Erhöhung der Detektionsrate, kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von 72 Stunden und länger, sowie diskontinuierlich repetitiv erfolgen. Ein weiteres EKG-Monitoring ist angezeigt bei neu aufgetretener oder veränderter Symptomatik bei bekannter VHFA, bei vermeintlicher Progression der VHFA, zur Beobachtung der Kammerfrequenz bei allgemeiner Medikamententherapie und zum Monitoring nach medikamentöser antiarrhythmischer Therapie sowie Katheterablation zur Rhythmuskontrolle, sowie bei Schlaganfallpatientinnen/-patienten als Folge einer möglichen VHFA (12).

Ein EKG-Screening erscheint entsprechend aktueller Studien insb. bei der älteren Bevölkerungsgruppe mit einem Alter >65-75 Jahre (81,82), bei Patientinnen/Patienten mit Herzinsuffizienz (83) und anderen Risikogruppen zur Diagnose einer asymptomatischen chronischen oder paroxysmalen VHFA sinnvoll, wenngleich eine weitere Abklärung und formale Evaluation zum VHFA-Screening noch ausständig ist.

1.2.5 Klassifikation

1.2.5.1 Einteilung nach zeitlichem Verlauf

Die VHFA zeigt üblicherweise im zeitlichen Verlauf eine Progression von initial kurzen, seltenen unregelmäßigen Episoden zu längerdauernden und häufiger auftretenden Attacken (12). Nur 2-3 % der Patientinnen/Patienten verbleiben in den Folgejahrzenten nach Diagnosestellung bei einem paroxysmalen Vorhofflimmern (84), oder zeigen gar eine Regression von einer persistierenden zur paroxysmalen VHFA (85). Traditionsgemäß werden fünf Typen des Vorhofflimmerns entsprechend ihres zeitlichen Verlaufes unterschieden (siehe Tabelle 11): (a) Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern (b) Paroxysmales Vorhofflimmern (c) Persistierendes Vorhofflimmern (d) Lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern (e) Permanentes Vorhofflimmern. (12)

VHFA-Typ	Definition
Erstmals diagnostizierte VHFA (ggf. einmalige Episode)	VHFA, die bisher noch nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer der Rhythmusstörung oder von Vorliegen und Schwere mit VHFA verbundener Symptome.
Paroxysmales Vorhofflimmern	Endet von allein (i.e. spontane Terminierung), meist binnen 48 Stunden. VHFA-Episoden, die binnen 7 Tagen zum Sinusrhythmus zurückkehren oder in diesem Zeitraum kardiovertiert werden, sollten als paroxysmal bezeichnet werden.
Persistierendes Vorhofflimmern	VHFA, die länger als 7 Tage anhält, einschließlich von Episoden, die frühestens nach 7 Tagen durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet werden. Keine spontane Konvertierung.
Langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern	Ununterbrochene VHFA, die mindestens 1 Jahr angehalten hat, bevor die Entscheidung zu einer Rhythmus-erhaltenden Behandlung getroffen wird.
Permanentes Vorhofflimmern	VHFA, deren Vorliegen von Patientin und vom Patienten (und Arzt/Ärztin) akzeptiert wird. Definitionsgemäß werden Rhythmus-erhaltende Maßnahmen bei Patientinnen/Patienten mit permanenter VHFA nicht durchgeführt. Sollte eine Rhythmus-erhaltende Maßnahme erfolgen, würde die Rhythmusstörung, neu, als langanhaltende persistierende VHFA bezeichnet.

Tabelle 11. Einteilung der VHFA nach zeitlichem Verlauf. (4,12)

1.2.5.2 Einteilung nach zugrundeliegenden Mechanismen

Wenngleich die Verlaufseinteilung des Vorhofflimmerns dieselbe sein kann, so kann der ihr zugrundeliegende Mechanismus interindividuell variieren. Eine Einteilung nach dem zugrundeliegenden pathologischen Mechanismus des Vorhofflimmerns, unter Einbezug u.a. kardialer und anderer (z.B. Diabetes mellitus, Adipositas) Vorerkrankungen, des Lebensstiles (Körperliche Aktivität, Rauch- und Alkoholverhalten), Anzeichen struktureller kardialer Erkrankungen (z.B. Fibrose) oder genetische Prädisposition, scheint – auch hinsichtlich des Managements und der Therapie – sinnvoll (12). Bislang basiert eine derartige Unterscheidung lediglich auf einem Expertenkonsens ohne ausreichender Evidenz klinisch praktischen Nutzen (81,86,87).

VHFA-Typ	Klinisches Erscheinungsbild	Mögliche Pathophysiologie
VHFA als Folge einer strukturellen Herzerkrankung	VHFA bei Patientinnen/Patienten mit systolischer oder diastolischer LV-Dysfunktion, langjähriger Hypertonie mit LVH, und/oder einer anderen strukturellen Herzerkrankung. Das Auftreten einer VHFA bei diesen Patientinnen/Patienten ist eine häufige Ursache für Krankenhausaufenthalte und ein Prädiktor für eine schlechte Prognose.	Erhöhter Vorhofdruck und strukturelles Remodeling des Vorhofs, zusammen mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Systems.
Fokale VHFA	Patientinnen/Patienten mit häufigen, kurzen Episoden einer paroxysmalen VHFA. Oft hochsymptomatische, jüngere Patientinnen/Patienten mit unterscheidbaren Vorhofwellen (grobe VHFA), atrialer Extrasystolie und/oder Vorhoftachykardien.	Lokalisierte Trigger, meist von den Pulmonalvenen ausgehend, lösen VHFA aus. VHFA infolge eines oder weniger lokalisierter Reentry-Mechanismen wird ebenfalls als Teil dieser Art von VHFA betrachtet.
Polygenes VHFA	VHFA bei Trägern gängiger Genvarianten, die mit früh einsetzender VHFA assoziiert sind.	Das Vorliegen ausgewählter Genvarianten kann im Einzelfall die Behandlungsergebnisse beeinflussen.
Postoperative VHFA	Neu aufgetretene VHFA nach größerer Operation (typischerweise am Herzen) bei Patientinnen/Patienten, die vor der Operation im Sinusrhythmus waren und keine VHFA in der Vorgeschichte hatten.	Akutfaktoren: Entzündung, oxidativer Stress im Vorhof, hoher Sympathikotonus, Elektrolytveränderungen und Volumenbelastung, die möglicherweise mit einem

		vorbestehenden Substrat wechselwirken.
VHFA bei Patientinnen/Patienten mit Mitralstenose oder Herzklappenprothese	VHFA bei Patientinnen/Patienten mit Mitralstenose, nach Mitralklappenchirurgie und in manchen Fällen anderer Klappenerkrankungen.	Der Druck im linken Vorhof (Stenose) und die Volumenbelastung (Regurgitation) sind die Haupttreiber der Vorhofvergrößerung und des strukturellen atrialen Remodelings bei diesen Patientinnen/Patienten.
VHFA bei Sportlern	Meist paroxysmal, mit Bezug zur Dauer und Intensität des Trainings.	Erhöhung des Vagotonus und des Vorhofvolumens.
Monogenes VHFA	VHFA bei Patientinnen/Patienten mit erblichen Kardiomyopathien, einschließlich Kanalopathien.	Die für einen plötzlichen Tod verantwortlichen arrhythmogenen Mechanismen tragen wahrscheinlich zum Auftreten einer VHFA bei diesen Patientinnen/Patienten bei.
VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie; LV: Linksventrikulär; LVH: Linksventrikelhypertrophie;		

Tabelle 12. Einteilung der VHFA nach zugrundeliegendem Mechanismus. (12)

1.2.5.3 Einteilung nach Symptomen

Die European Heart Rhythm Association (EHRA) empfiehlt die eigene, modifizierte Symptom-Skala mEHRA (Tabelle 13, analog zur Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale, Tabelle 14, und selbst Derivat bekannter Skalen zur symptomatischen Schweregradbeurteilung und -einteilung z.B. nach NYHA, CCS und ATS) zur Schweregradbeschreibung der Patientinnen-/Patientensymptomatik (i.e. Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel, Prä-/Synkope, Thorakodynien, Schwäche, Müdigkeit, Erschöpfung etc.). (12)

mEHRA	Symptome	Beschreibung
I	Keine	VHFA verursacht keinerlei Beschwerden
IIa	Leicht	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHFA-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt
IIb	Mittelschwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHFA-bezogene Symptome nicht beeinträchtigt, aber Patientinnen/Patienten sind durch die Symptome beunruhigt
III	Schwer	Normale Alltagstätigkeit ist durch VHFA-bezogene Symptome beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagstätigkeit ist nicht mehr möglich

mEHRA: modifizierter EHRA-Score; EHRA: European Heart Rhythm Association; VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie

Tabelle 13. Modifizierte EHRA-Klassifikation. (88)

CCS-SAF	Beschreibung
Klasse 0	VHFA verursacht keinerlei Beschwerden
Klasse 1	VHFA-bezogene Symptome haben nur minimalen Einfluss auf die Lebensqualität. Minimale, kurze und/oder selten Symptome, oder einzelne VHFA-Episode ohne Synkope
Klasse 2	VHFA-bezogene Symptome haben geringen Einfluss auf die Lebensqualität. Geringe Symptome bei persistierender/permanenter VHFA oder seltene Episoden bei Patientinnen/Patienten mit paroxysmaler oder intermittierender VHFA.
Klasse 3	VHFA-bezogene Symptome haben moderaten Einfluss auf die Lebensqualität. Moderate Symptome an den meisten Tagen bei persistierender/permanenter VHFA oder häufigerer oder schwerere Episoden bei Patientinnen/Patienten mit paroxysmaler oder intermittierender VHFA.
Klasse 4	VHFA-bezogene Symptome haben schweren Einfluss auf die Lebensqualität. Häufige und hochsymptomatische Episoden bei Patientinnen/Patienten mit paroxysmaler/intermittierender VHFA und/oder Synkope durch VHFA und/oder Herzinsuffizienz durch VHFA.

CCS-SAF: Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale; VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie

Tabelle 14. Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale. (89)

1.2.6 Therapie

Die Therapie der VHFA bedingt im Wesentlichen zwei Behandlungsstrategien mit entsprechend prognostischem (Antikoagulation und therapeutische Intervention bei kardialen Grunderkrankungen) sowie symptomorientiertem Benefit (Frequenz- und Rhythmuskontrolle). Grundlagen und ausführliche Erläuterung zur Therapie werden von der European Society of Cardiology ESC in den *2016 ESC Guidelines for management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS* (12) sowie im Folgenden Abschnitt kurz erläutert.

1.2.6.1 Thrombembolieprophylaxe und Schlaganfallprävention

Zur Risikostratifizierung eines Schlaganfalles und als wesentliche Entscheidungshilfe zur möglichen Einleitung einer oralen Antikoagulation (OAK) zur Schlaganfallprophylaxe hat sich über die Jahre unter verschiedenen Schemata der CHA₂DS₂-VASc score (siehe Tabelle 15) etabliert.

CHA₂DS₂-VASc Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz: Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz oder objektiver Nachweis für verminderte LVEF	+1
Hypertonie: Ruhe-Blutdruck >140/90 mmHg bei mindestens 2 Messungen oder aktuelle antihypertensive Therapie	+1
Alter 75 Jahre oder älter	+2
Diabetes mellitus: Nüchtern-Blutzucker >125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	+1
Früherer Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder Thrombembolie	+2
Gefäßerkrankung: Früherer Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder aortale Plaque	+1
Alter 65–74 Jahre	+1
Geschlechtskategorie (weiblich)	+1
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion;	

Tabelle 15. Klinische Risikofaktoren für Schlaganfall, transiente ischämische Attacke und systemische Thrombembolien im CHA₂DS₂-VASc. (12)

Bei Männer und Frauen mit einem Risiko Score gleich null ist keine Prophylaxe angezeigt. Eine OAK ist bei Männern mit einem Score größer eins bzw. bei Frauen mit einem Score größer zwei empfohlen und einzuleiten. Eine OAK ist individuell unter Abwägung von Nutzen und Risiko (i.e. Blutungsrisiko und -komplikation) bei genau einem Punkt (Männer) bzw. zwei Punkten (Frauen) zu empfehlen. Zur Einschätzung des Blutungsrisikos wurden analog zahlreiche Risikoscores entwickelt (HAS-BLED, ORBIT, ABC) wobei sich Schlaganfalls- und Blutungsrisiko oftmals überschneiden. Ein hohes Blutungsrisiko soll – wenn korrigierbar – therapiert und eine OAK zur Schlaganfallprophylaxe eingeleitet werden. (12)

Zur OAK stehen hierzu Vitamin-K-Antagonisten (VKA), i.e. Warfarin (Coumadin®), Phenprocoumon (Marcoumar®) und Acenocoumarol (Sintrom®), sowie Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK, NOAC), i.e. Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®), in handelsüblicher Dosierung zur Verfügung. Alternativ stehen interventionelle oder chirurgische Eingriffe zur Option, welche das linke Herzohr als Thrombemboliequelle okkludieren bzw. exkludieren; die Einleitung einer zusätzlichen OAK wird dennoch empfohlen.

Empfehlung	Empf.-grad	Evid.-grad

Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention wird für alle männlichen VHFA-Patientinnen/-Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASc- Score von 2 oder höher empfohlen.	I	A
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention wird für alle weiblichen VHFA-Patientinnen/-Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score von 3 oder höher empfohlen.	I	A
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention sollte bei männlichen VHFA-Patientinnen/-Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score von 1 erwogen werden, unter Berücksichtigung individueller Merkmale und Patientinnen-/Patientenpräferenzen.	IIa	B
Eine orale Antikoagulation zur Thrombembolie-Prävention sollte bei weiblichen VHFA-Patientinnen/-Patienten mit einem CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score von 2 erwogen werden, unter Berücksichtigung individueller Merkmale und Patientinnen-/Patientenpräferenzen.	IIa	B
Vitamin K-Antagonisten (INR 2,0–3,0 oder höher) werden zur Schlaganfall-Prävention bei VHFA-Patientinnen/-Patienten mit mittelgradiger schwerer Mitralklappenstenose oder mechanischen Herzklappen empfohlen.	I	B
Wenn eine orale Antikoagulation bei VHFA-Patientinnen/-Patienten eingeleitet wird, die für ein NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) infrage kommen, wird ein NOAK gegenüber Vitamin K-Antagonisten bevorzugt empfohlen.	I	A
Wenn Patientinnen/Patienten mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, sollte die Zeit im therapeutisch wirksamen Bereich (TTR) so groß wie möglich gehalten und genau überwacht werden.	I	A
Bei VHFA-Patientinnen/-Patienten, die bereits mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, konnten NOAK erwogen werden, wenn die TTR trotz Therapie-Adhärenz nicht stabil ist, oder der Patient bei fehlenden Kontraindikationen (z.B. Klappenprothese) ein NOAK bevorzugt.	IIb	A
Kombinationen von oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern erhöhen das Blutungsrisiko und sollten bei VHFA-Patientinnen/-Patienten ohne andere Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung vermieden werden.	III	B
Bei männlichen oder weiblichen VHFA-Patientinnen/-Patienten ohne zusätzliche Schlaganfall-Risikofaktoren wird eine Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung zur Schlaganfall-Prävention nicht empfohlen.	III	B
Eine Thrombozytenaggregationshemmer-Monotherapie zur Schlaganfall-Prävention wird bei VHFA-Patientinnen/-Patienten, ungeachtet des Schlaganfall-Risikos, nicht empfohlen.	III	A
NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban) werden bei Patientinnen/Patienten mit mechanischer Herzklappe (Evidenzgrad B) oder mittelgradiger bis schwerer Mitralklappenstenose (Evidenzgrad C) nicht empfohlen.	III	B/C
VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie; NOAK: Neues orales Antikoagulanzen; TTR: Time in therapeutic range;		

Tabelle 16. Empfehlungen zur Thrombembolieprophylaxe bei VHFA. (12)

1.2.6.2 Frequenzkontrolle

Feste Zielfrequenzen werden seitens der Leitlinie nicht festgeschrieben, sollen aber mit Beginn der Therapie Ruhewerte von unter 110 bpm aufweisen. Zur pharmakologischen

Frequenzmodulierung stehen Medikamente zur Auswahl, welche primären Einfluss auf die Refraktärperioden und Überleitungsgeschwindigkeiten am AV-Knoten nehmen: β -Blocker, Digitalispräparate (Digoxin, Digitoxin), Kalziumantagonisten (Verapamiltyp, Diltiazemtyp) sowie Amiodaron. Eine Bradykardie soll wenn möglich vermieden werden. (12)

1.2.6.3 Rhythmuskontrolle und Kardioversion

Die alleinige Rhythmuskontrolle zeigt gegenüber der Frequenzkontrolle keine Vorteile, und sollte bei persistierender VHFA-bezogener Symptomatik in Kombination mit der Frequenzkontrolle in Erwägung gezogen werden. Eine Kardioversion in einen Sinusrhythmus ist medikamentös (siehe Tabelle 17) sowie mittels elektrischer, EKG-getriggter Kardioversion möglich. Letztere bei höheren Erfolgsraten und kürzeren Hospitalisationszeiten, jedoch der Notwendigkeit (und damit auch Risiken) einer Analgosedierung oder ggf. Kurzzeitnarkosen. Eine absolute Indikation stellen Instabilitätskriterien dar (i.e. kardiogener Schock, Zeichen akuter Herzinsuffizienz, Synkope, Bewusstseinsverlust, Zeichen myokardialer Ischämie), als relative Indikation kann das Versagen einer medikamentösen Therapie gesehen werden (4).

Bei einer VHFA die länger als 48 Stunden besteht, soll, sofern nicht mittels TEE ausgeschlossen, eine dreiwöchige OAK vor, sowie auf jeden Fall eine vierwöchige OAK nach erfolgter elektrischer Kardioversion angeschlossen werden (12). Die Rezidivraten betragen abhängig vom gewählten Verfahren 30-50 %, sodass bei entsprechender Symptomatik eine pharmakologische Rezidivprophylaxe (siehe Tabelle 18) erforderlich wird (4).

Substanz	Dosierung	Risiken
Flecainid (Aristocor®)	200-300 mg p.o. oder 1,5-2 mg/kg i.v. über 10 min.	Hypotonie, Vorhofflattern mit 1:1-Überleitung, QRS-Verbreiterung. Nicht bei Patientinnen/Patienten mit KHK und/oder signifikanter struktureller Herzerkrankung.
Amiodaron (Sedacoron®)	5-7 mg/kg i.v. über 1-2 h Zweitdosis: 50 mg/h bis max. 1,0 g über 24 h	Phlebitis, Hypotonie, Bradykardie/ AV-Block. Verzögerte Rückkehr zum SR (8–12 h).
Propafenon (Rytmonorm®)	1,5-2 mg/kg i.v. über 10 min. oder 450-600 mg p.o.	Hypotonie, Vorhofflattern mit 1:1-Überleitung, QRS-Verbreiterung. Nicht bei Patientinnen/Patienten mit KHK und/oder signifikanter struktureller Herzerkrankung.
Ibutilid	1 mg i.v. über 10 min.	QT-Verlängerung, polymorphe ventrikuläre

(Corvert®)	Zweitdosis: Nach 10 min. wiederholt 1 mg i.v. über 10 min.	Tachykardie/Torsade de pointes (3–4% der Patientinnen/Patienten). Bradykardien. Nicht bei Patientinnen/Patienten mit QT-Verlängerung, Hypokaliämie, schwerer LVH oder niedriger Ejektionsfraktion.
Vernalakant (Brivanness®)	3 mg/kg i.v. über 10 min. Zweitdosis: Nach 15 min. wiederholt 2 mg/kg i.v. über 10 min.	Hypotonie, nicht-anhaltende ventrikuläre Arrhythmien, QRS-Verbreiterung. Nicht bei Patientinnen/Patienten mit SBP < 100 mmHg, frischem (< 30 Tage) ACS, NYHA-Klasse III und IV Herzinsuffizienz, QT-Intervall-Verlängerung (unkorrigierte QT > 440 ms) oder schwerer Aortenklappenstenose.

Tabelle 17. Antiarrhythmika zur pharmakologischen Kardioversion. (12)

Substanz	Dosierung	KI und Vorsichtsmaßnahmen
Flecainid	200-300 mg/d oder SR 200 mg/d	Kontraindiziert bei CrCl < 50 mg/ml, Lebererkrankung, KHK oder reduzierter LV-Ejektionsfraktion. Vorsicht bei Vorliegen von Sinus- oder AV-Knoten- und Erregungsleitungs-Störungen. CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Fluoxetin oder trizyklische Antidepressiva) erhöhen die Plasmakonzentration.
Amiodaron	600 mg/d in geteilten Dosen über 4 Wochen, 400 mg/d für 4 Wochen, dann 200 mg/d	Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von QT-verlängernden Medikamenten und bei Patientinnen/Patienten mit Sinus- oder AV-Knoten- und Erregungsleitungs-Störungen. Die Dosierung von VKA und Digitalis sollte reduziert werden. Erhöhtes Myopathie-Risiko mit Statinen. Vorsicht bei Patientinnen/Patienten mit bestehender Lebererkrankung.
Propafenon	450-900 mg/d oder SR 450-950 mg/d	Kontraindiziert bei KHK oder reduzierter LV-Ejektionsfraktion. Vorsicht bei Vorliegen von Sinus- oder AV-Knoten- und Erregungsleitungs-Störungen, Nieren- oder Leberfunktionsstörung und Asthma. Erhöht die Konzentration von Digitalis und Warfarin.
Dronedaron	800 mg/d	Kontraindiziert bei NYHA-Klasse III oder IV oder instabiler Herzinsuffizienz, während Begleittherapie mit QT-verlängernden Medikamenten oder starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Diltiazem, Azol-Antimykotika), und bei CrCl < 30 ml/min. Die Dosierung von Digitalis, Betablockern und einigen Statinen sollte reduziert werden. Erhöhungen des Serum-Kreatinins von 0,1–0,2 mg/dl sind häufig und zeigen keine Abnahme der Nierenfunktion an. Vorsicht bei Patientinnen/Patienten mit bestehender Lebererkrankung.

Sotalol	160-320 mg/d	Kontraindiziert bei Bestehen einer relevanten LV-Hypertrophie, systolischen Herzinsuffizienz, Asthma, vorbestehender QT-Verlängerung, Hypokalämie, CrCl < 50 mg/ml. Bereits eine moderate Nierenfunktionsstörung erfordert eine sorgfältige Anpassung der Dosierung.
---------	--------------	--

Tabelle 18. Orale Antiarrhythmika zum Erhalt eines Sinusrhythmus nach Kardioversion. (12)

Alternativ stehen invasive Verfahren (i.e. Katheterablation, Maze-Prozedur) als mögliche kurative Therapieoption zur Verfügung. Bei der Katheterablation werden mittels eines Hochfrequenzstroms oder Kryoverfahren nach einer computergestützten dreidimensionalen elektrophysiologischen Vorhofrekonstruktion (*Mapping*) die vorhofnahe Pulmonalvenenmuskulatur bzw. atriale ektope Foki verödet und die VHFA mit einer Erfolgsrate bis zu 80 % (4) terminiert. Eine alleinige thorakoskopisch geführte Maze-Operation mit iatrogen zugeführten, multiplen Inzision im Vorhofendokard und nachfolgender Fibrosierung und Unterbindung des Mikro-Reentrys, mag wirksamer sein, ist aber mit einer umso höheren Komplikationsrate verbunden.

2009 wurde durch Marrouche et al. in der Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF)-Study (90), die Hochfrequenz-Katheterablation der konventionellen Therapie, entsprechend damals aktueller Leitlinien zum Management chronischer Herzinsuffizienz HI und VHFA gegenübergestellt und 2017 veröffentlicht. Die randomisierte, kontrollierte Studie schloss 397 Patientinnen/Patienten mit symptomatischer paroxysmaler oder persistierender VHFA und linksventrikulärer Dysfunktion mit LVEF $\leq 35\%$ und NYHA-Klasse ≥ 2 ein. Die bisherige Aussage, dass sämtlichen Therapieformen äquivalent und gleichberechtigt sind, wird bei deutlicher Reduktion der Sterblichkeit oder einer HI bedingten Rehospitalisierung (28,5% vs. 44,6%) und Gesamtsterblichkeit (20,7% vs. 35,9%) bei primärer Katheterablation relativiert, und dieser somit bei Patientinnen/Patienten mit VHFA und HI der Vorzug gegeben.

Die Indikation zur Schlaganfallprophylaxe mit OAK wird nach Rhythmuskonversion Gleich gestellt. (12)

1.3 AST und VHFA

1.3.1 Prävalenz von VHFA bei AST

Die AST wie auch VHFA sind Erkrankungen welche einzeln wie auch in Kombination mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergehen (65,91-93).

Basierend auf ähnlichen Risikofaktoren (u.a. arterieller Hypertonus, Geschlecht, Diabetes mellitus, KHK), bei altersabhängiger Zunahme der Inzidenz, sowie des wechselseitigen Einflusses aufgrund linkskardialer Kompensationsmechanismen bei AST mit letztendlich linksatrialer Dilatation und erhöhtem Risiko einer VHFA, tragen sie gemeinsam aufgrund der atrialen Dysfunktion und linksventrikulären Hypertrophie und erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken zur diastolischen und systolischen kardialen Dysfunktion bei (4,93-95). Die Prävalenz einer VHFA bei Patientinnen/Patienten mit AST reicht hierbei von 9 % bei moderater, bis 27 % bei low-flow, low LVEF AST (96-98) bzw. unabhängig der Schwere der AST 7-43 % vor SAVR und 22-42 % vor TAVI (99). Levy et al. (95) sowie Thomas et al. (100) betonen die prognostische Wichtigkeit der VHFA bei AST im Rahmen der klinischen Routine aufgrund der genannten, erhöhten Morbidität und Mortalität.

1.3.2 Einfluss der VHFA auf den Aortenklappenersatz

Die VHFA ist mit einer kumulativen Inzidenzrate von >40 % (101) eine häufige Komplikation im Rahmen des chirurgischen (vermutlich unabhängig des konventionellen oder minimalchirurgischen Zuganges(102)) oder interventionellen Aortenklappenersatzes bei Patientinnen/Patienten mit degenerativer AST; sie wird als unabhängiger Faktor mit dem Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen (i.e. Schlaganfall), Tod und verlängerten Krankenhausaufenthalten assoziiert. Eine Übersicht über die Risiken bzw. Komplikationen einer VHFA nach Aortenklappenersatz wird in Tabelle 19 aufgezeigt.

Studie	AKE	VHFA assoziiert mit erhöhtem Risiko für:	HR	VHFA unabhängig des Risikos für:
Stortecky	TAVI	- Tod (Allgemein)	2,36	- Schwere oder lebens-bedrohliche Blutungen - Schlaganfall
		- Tod (Kardial)	2,37	
		- Mortalität steigend mit CHA ₂ DS ₂ -Vasc Score		
		- 4-5	2,03	
		- 6-8	4,12	

Nuis	TAVI	- Schlaganfall	4,4 (OR)	
Nombela-Ranco	TAVI	- NOAF erhöht Risiko eines subakuten Schlaganfalles oder TIA postprozedural innerhalb 30 Tage	2,76 (OR)	
		- Chronische VHFA erhöht das Risiko eines Schlaganfalles oder TIA postprozedural später als 30 Tage	2,84 (OR)	
Amat-Santos	TAVI	- Schlaganfall/Thromb-embolie (binnen 30 Tage)	4,79 (OR)	- Tod
		- kumulatives Schlaganfall-/Thrombembolierisiko (binnen eines Jahres)	5,00	
		- längerer Krankenhausaufenthalt	NR	
Filarado	SAVR	- 10-Jahres-Sterberisiko	1,48	
Ruel	SAVR	- Schlaganfall (Ø 5,7 Jahre)	2,21	
Saxena	SAVR	- Nierenversagen	NR	- erhöhte Mortalität binnen 7 Jahre
		- Gastrointestinale Blutung	NR	- erhöhte Schlaganfallrate binnen 30
		- Rehospitalisierung innerhalb 30 Tage	NR	Tage
		- längerer Krankenhausaufenthalt	NR	
AKE: Aortenklappenersatz; VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie; HR: Hazard ratio; TAVI: Transcatheter aortic valve implantation; NOAF: New-onset atrial fibrillation; TIA: Transient ischemic attack; OR: Odds ratio; NR: Not reported;				

Tabelle 19. Risiko von Komplikationen infolge von VHFA nach TAVI und SAVR. Modifiziert nach Jorgensen et al. (99)

1.4 Ziel der Studie

Trotz der bestehenden Evidenz in Bezug auf TAVI und VHFA bedarf es weiterer Studien zur Therapieoptimierung in Abhängigkeit bestehender Vorerkrankungen und Reduktion von Komplikationen. Somit wird in dieser Studie der Einfluss von vorbestehendem VHFA auf die TAVI, das Neuauftreten von VHFA (NOAF) und der Einfluss von vorbestehendem VHFA bzw. NOAF auf das Outcome untersucht.

2 Material und Methoden

Im Jahr 2015 erfolgte durch die Arbeitsgruppe der klinischen Abteilung für Kardiologie des Grazer Universitätsklinikums (TAVI-Zentrum und Leitung des nationalen österreichischen TAVI-Registers (103)) im Rahmen einer monozentrischen Studie (10) die Auswertung der Datensätze von 398 TAVI-Patientinnen/-Patienten im Zeitraum von Mai 2007 bis 2014 unter Beachtung primärer Endpunkte (erfolgreiche Implantation und Überleben) sowie sekundäre Endpunkte entsprechend den VARC-2-Kriterien (11) peri- und postprozedural innerhalb eines Jahres (10). Das Studiendesign und die -auswertung werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

2.1 Definitionen

Ein VHFA wurde entsprechend aktueller Guidelines (12) definiert. Eine vorbestehende VHFA (*pre-existing AF*) wurde als jegliche Episode einer VHFA vor der therapeutischen Intervention (TAVI) im Zuge eines archivierten oder preprozeduralen erhobenen EKG, oder der ärztlichen Diagnosestellung und entsprechendem Vermerk im handschriftlich geführten wie auch elektronischen Patientinnen-/Patientenakt bzw. -archiv definiert. Eine neu aufgetretene VHFA (*NOAF*) wurde durch das Auftreten einer VHFA-Episode innerhalb des restlichen Patientenkollektivs, vor hospitaler Entlassung festgelegt. Der Rest wurde als *no NOAF* klassifiziert.

2.2 Grundmerkmale und Basisdaten

Im Rahmen der monozentrischen Studien erfolgte die Auswertung der Datensätze von 398 TAVI-Patientinnen/-Patienten. Das mittlere Alter der Patientinnen/Patienten lag bei 82 Jahren (78-85), der Anteil weiblicher Patientinnen überwog mit 63 %. Das Groß der Komorbiditäten entfiel auf den arteriellen Hypertonus (83 %), KHK (71 %), sowie zentral- (27 %) und peripherarteriellen (20 %) Erkrankungen, gefolgt vom Diabetes mellitus Typ 2 (DMII, 29 %). Eine vorbestehende Herzinsuffizienz entsprechend NYHA III, IV wurde in 75 %, eine Angina pectoris bei CCS III, IV in 27 % dokumentiert. Ein vorangegangene kardiale perkutane transluminale Intervention (PCI) bzw. Operation wurde in 34 % bzw. 18 % nachgewiesen. Eine präexistente VHFA zeigte sich bei 43 % der Patientinnen/Patienten. Entsprechend der erhobenen Krankengeschichte und möglichen Therapieoptionen – insbesondere bei vorab diagnostizierter VHFA – nahmen 63 %

Antikoagulantien (OAK) und 61 % Thrombozytenaggregationshemmer ein. Eine Dauermedikation mit Antiarrhythmika wurde in 62 % aller Patientinnen/Patienten erhoben – Klasse II β -Blocker (60 %), Herzglykoside (15 %), Klasse III Ca-Kanal-Blocker (2 %), Klasse I-Na-Kanal-Blocker (0,5 %). 10 % waren bereits vor dem Aortenklappenersatz durch TAVI schrittmacherpflichtig, davon wiesen 16 % bereits eine VHFA und nur 5 % einen regelrechten Sinusrhythmus (SR) auf. Einen Überblick aller erhobenen Basisdaten gibt Tabelle A1 (siehe Anhang).

Entsprechend gaben die Risikobewertungen etablierter Scores (Logistic EuroSCORE, EuroSCORE II, German AV score, STS Adult cardiac surgery risk score) eine wesentlich erhöhte Mortalitätsrate ($p < 0,01$ für alle) für diese Patientinnen/Patienten wieder.

2.3 Intervention und Prozedere

Alle Patientinnen/Patienten erhielten via Katheter einen Aortenklappenersatz mit dem Produkt CoreValve® der Fa. Medtronic (Minneapolis, MN, USA). Die Klappe besteht aus einem selbstexpandierenden Stent mit fixierten xenotransplantierbaren biologischen Klappenapparat (i.e. Schweine) (104); der Zugangsweg erfolgte in 94 % transfemoral, 6 % transaortal und in 1 % transsubklavikulär. Die Patientinnen/Patienten wurden nach erfolgtem Ersatz kontinuierlich während ihres ICU Aufenthaltes und über weitere 24-48 Stunden auf Normalstation überwacht. Hierbei wurden alle periprozeduralen Komplikationen entsprechend den Empfehlungen der Valve Aortic Research-2 Kriterien *VARC* (11) aufgezeichnet.

2.4 Follow-up

Nach erfolgter Intervention wurde das gesamte Patientenkollektiv im Abstand von jeweils drei, sechs und zwölf Monaten mit Erhebung u.a. des klinischen Status, wiederholter EKG Aufzeichnung und echokardiografischer Kontrolle ambulant reevaluiert.

2.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im genannten Zeitraum bis Ende des Jahres 2015 unter Auswertung aller Patientinnen/Patienten – nach erfolgter Studienaufklärung und schriftlicher Zustimmung – bei erfolgter TAVI zwischen Mai 2007 bis 2014. Für die retrospektive Studie wurden in der Folge sämtliche analog dokumentierten und digital gespeicherten, wie auch archivierten, ambulant und stationär geführten Patientinnen-

/Patientenakten zusammenerfasst und hinsichtlich individueller Krankengeschichte und bereits erfolgter Diagnose- und Befunderhebung bis einem Jahr nach TAVI statistisch ausgewertet.

Die Analyse und Befundung der EKG Daten erfolgte, auch unter Beachtung bereits erstellter Befundkonstellationen kardialer Arrhythmien, in jedem Einzelfall durch die Studienbetreiber.

2.6 Statistische Analyse

Alle Daten werden als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung, als Median (Zentralwert) +Streuung oder als Relativwert in Prozent angegeben. Zur Prüfung der Gleichheit zentraler Tendenzen einer zugrundeliegender, möglich verbundener, Grundgesamtheit zweier gepaarter Stichproben (105) wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt; zur Signifikanzauswertung parameterfreier Proben kamen der Exakte Fisher-Test (*Fisher-Yates-Test, exakter χ^2 -Test*) sowie der Mann-Whitney-U-Test (*Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, U-Test, Wilcoxon-Rangsummentest*) zum Tendenzvergleich zweier unabhängiger Stichproben (105) zur Anwendung. Der empirische Vergleich der Patientengruppen mit (*pre-existing AF*) und ohne präexistenter VHFA, sowie neu aufgetretener VHFA (*NOAF*) und Gruppen ohne VHFA Nachweis (*no NOAF*) erfolgte durch eine Bivariate Analyse. Sämtliche univariablen Prädiktoren mit $p < 0,1$ wurden bei im Rahmen multivariabler Analysen als empirisch erhobene Confounder (Drittvariablen, Störfaktoren) betrachtet.

Sofern keine weiteren oder anderen Angaben gemacht werden, belief sich die Zahl fehlender, einzelner Patientinnen-/Patientenparameter auf unter 5 %; der Ausgleich erfolgte durch Interpolation mit den erhobenen Mittel- oder Medianwerten.

Die statistische Kalkulation und Auswertung erfolgte durch die proprietäre Statistik- und Analysesoftware IBM® SPSS® der Fa. IBM® Statistics, IBM® (Armonk, NY) in der Version 20 (2011).

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Intervention, In-hospital Progress und Outcome

Ein erfolgreicher Aortenklappenersatz durch TAVI konnte entsprechend den VARC-2-Kriterien (11) in 91 % aller Fälle nachgewiesen werden. Bei 37 Patientinnen/Patienten zeigte sich nach bzw. bei Klappenimplantation eine insuffiziente Klappenfunktion (n =21) bzw. intraprozedurale Implantationskomplikation (i.e. *Rescue*, Fehlpositionierung *Malposition* oder *Valve-in-valve*; n =19); drei Patientinnen/Patienten (n =3) verstarben im Rahmen der Intervention.

Der prozentuelle Anteil katecholaminpflichtig gewordener Patientinnen/Patienten belief sich auf 8 %, eine elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation aufgrund des Auftretens maligner Arrhythmien musste bei 3 % der Patientinnen/Patienten durchgeführt werden.

Ein Wechsel vom kathetergestützten zum chirurgischen Klappenersatz wurde in 4 % der Fälle durchgeführt.

Nur 16 (7 %) der 226 Patientinnen/Patienten ohne Historie kardialer Arrhythmien entwickelten nach erfolgter TAVI im Rahmen ihrer Hospitalisation eine VHFA (*NOAF*), einen kompletten Linksschenkelblock (*LBBB*; n =90,23 %) oder wurden arrhythmiebedingt Schrittmacherpflichtig (n =61,15 %).

Die intrahospitale Komplikationsrate (siehe Tabelle A2 im Anhang) war innerhalb der zuvor definierten Gruppen 34 % (*pre-existing AF*), 44 % (*NOAF*) und 30 % (*no NOAF*). Die darunter häufigste Komplikation innerhalb aller Gruppen war die notwendige Schrittmacherimplantation (17 %, 25 %, 13 %). Ein akutes Nierenversagen zeigte sich ausschließlich innerhalb der *pre-existing AF* Gruppe (n=7, p <0,01). Bezüglich weiterer intrahospital postinterventioneller Komplikationen wie auch Mortalität (4 % *pre-existing AF*, 0 % *NOAF*, 5 % *no NOAF*) konnte zwischen den einzelnen genannten Patientengruppen keine statistisch signifikante Differenz festgestellt werden. Ein signifikant verlängerter Aufenthalt auf Intensivstationen konnte innerhalb der *NOAF* im Vergleich zur *no NOAF* Gruppe (Median 2 [2-6] vs. 2 [1-2] Tage, p =0,07), sowie eine allgemein verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen *pre-existing AF* und *no AF* Gruppe (Median 10 [8-14] vs. 8 [7-10] Tage, p <0,01) festgestellt werden.

3.2 Follow-up

Tabelle A3 (siehe Anhang) zeigt die Komplikationen wie auch Komplikationsraten innerhalb des verfolgten, einjährigen Beobachtungszeitraumes auf. Die häufigsten Komplikationen waren Rehospitalisation und Tod- letztere im Vergleich häufiger innerhalb der Patientengruppe mit bereits bekannter VHFA (*pre-existing AF*) als zum restlichen Patientengut (19,8 % vs. 11,5 %, $p < 0,01$); ein statistisch relevanter Unterschied zwischen *NOAF*- (11,9 %) und *no NOAF*-Gruppe (6,3 %) konnte nicht aufgezeigt werden. Eine erhöhte Rehospitalisierungsrate ergab sich, im Vergleich, in der *NOAF*-Gruppe vs. *no NOAF*-Gruppe (63 % vs. 35 %, $p = 0,03$). Sieben Patientinnen/Patienten (44 %) entwickelten periprozedural und im Rahmen des Follow-ups klinisch validiert eine permanente VHFA, während es bei den restlichen Patientinnen/Patienten innerhalb der *NOAF*-Gruppe binnen drei Monaten ($n = 7,44$ %) bzw. sechs bis zwölf Monaten ($n = 2,13$ %) zur Remission mit Konversion in einen Sinusrhythmus kam. Eine neue VHFA konnte im Beobachtungszeitraum desweiteren bei vier Patientinnen/Patienten (2 %) der *no NOAF*-Gruppe festgestellt werden.

Das Einjahresüberleben war in der *pre-existing AF*-Gruppe signifikant geringer als in der *NOAF*- bzw. *no NOAF*-Gruppe (siehe Abbildung 3).

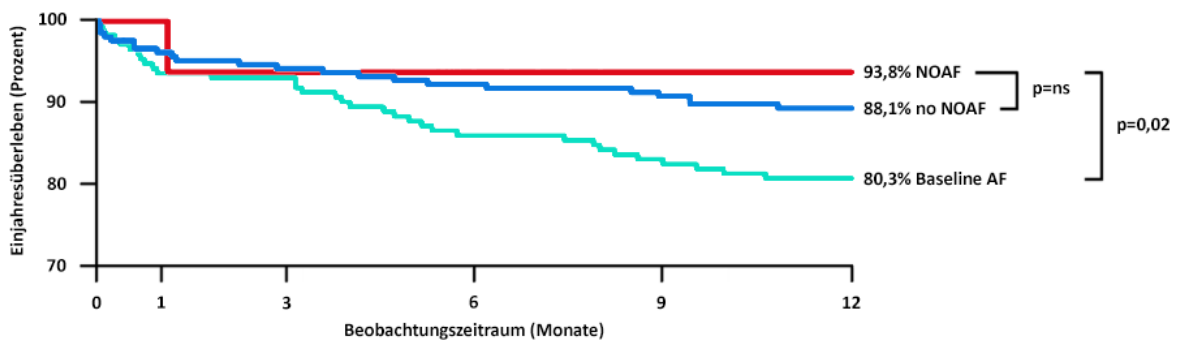


Abbildung 3. Vergleich des Einjahresüberleben der einzelnen Patientenkollektive. (NOAF: new-onset atrial fibrillation; AF: atrial fibrillation). Modifiziert nach Zweiker et al. (10)

3.3 NOAF Prädiktoren

In einer univariaten Analyse zeigten sich lediglich vorangegangene kardiale Interventionen bzw. Operationen ($p = 0,08$) sowie niedrige Hämoglobinwerte ($p = 0,06$) als insignifikante Prädiktoren für das Auftreten einer de novo VHFA (siehe Tabelle A4 im Anhang). Keine Variable erhobener Basisdaten, keine Parameter dokumentierter EKGs oder durchgeführter Echokardiografien, und kein invasiv gemessener Wert hämodynamischer Parameter

zeigten eine relevante und signifikante Korrelation bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer neu aufgetretenen VHFA.

In einer multivariablen Analyse demaskierte sich einzig eine in der Patientinnen-/Patientenhistorie vorausgegangene Herzklappenoperation als signifikante prädiktiver Faktor (HR 5.86 [CI 1,04-32,94], $p < 0,05$).

3.4 Prädiktoren zur Langzeitmortalität

In einer multivariaten Analyse konnten ein präinterventionell befundetes Vorhofflimmern (HR 1,90 [CI 1,07-3,38], $p = 0,03$), die Dialysepflichtigkeit bei chronischer Niereninsuffizienz bzw. chronischem Nierenversagen (HR 5,54 [CI 1,03-29,87], $p < 0,05$) und eine Kardiomyopathie (HR 2,64 [CI 1,40-4,95], $p < 0,01$) als signifikante Prädiktoren mit direkter Korrelation einer erhöhten Einjahresmortalität aufgezeigt werden (siehe Tabelle A4 im Anhang). Eine peripher arteriovenöse Erkrankung ($p = 0,02$), niedrige Albuminwerte ($p = 0,04$), erhöhte nT-proBNP- ($p < 0,01$) und Kreatininwerte erschienen in einer bivariaten Auswertung als weitere Faktoren mit vorhersehbarem Stellenwert bei erhöhter Mortalität.

4 Diskussion

Aufgrund des Studiendesigns mit genauen Definition der auszuwertenden Parameter, der hohen Zahl eingeschlossenen Patientengutes sowie der beinahe vollständigen und detailliert dokumentierten Patientinnen-/Patientendaten im Krankheitsverlauf, lassen sich aus dieser retrospektiven Studie lassen sich nunmehr zwei Ergebnisse zusammengefasst ableiten: (a) eine präinterventioneller VHFA (*pre-existing AF*) kann als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Einjahresmortalität herangezogen werden, (b) die Inzidenz einer neu aufgetretenen VHFA (*NOAF*) zeigte sich mit 7 % innerhalb des untersuchten Patientenkollektives als gering (c) wobei, bei erhöhter Morbidität, jedoch keine erhöhte Mortalität im Vergleich zur *no NOAF*-Gruppe nachgewiesen werden konnte.

4.1 Das Patientenkollektiv

Mit einem mittleren Alter von 82 Jahren (78-85), der Multimorbidität und einem mittleren EuroSCORE II von 5,9 % (3,2-10,8) repräsentiert das untersuchte Patientenkollektiv im Allgemeinen der Patientinnen/Patienten, welche sich bei hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose einer TAVI unterziehen. Diese Grundmerkmale sind vergleichbar mit den erhobenen Daten anderer TAVI Register (106,107). Die Prävalenz einer VHFA vor TAVI (*pre-existing AF*) war mit 43 % wider Erwarten wesentlich höher als in der Standardpopulation (108) oder im Vergleich anderer Studien, z.B. von Sannino et al. (109), mit ähnlicher Problemstellung; dies lässt sich in erster Linie auf die klinische Datenerhebung und das extensive Monitoring zurückführen, welche sich die Patientinnen/Patienten vor der Zulassung zur Intervention, unterziehen mussten.

4.2 Risikoscores

Seit der Einführung und Durchführung der ersten kathetergestützten Interventionen zum Aortenklappenersatz, wird das Patientinnen-/Patientenrisiko anhand von Scoringsystemen abgeschätzt, welche Derivate bis heute empfohlener (3,110) und etablierter Risikoscores bei chirurgischer Intervention waren (i.e. EuroSCORE, STS Adult cardiac surgery risk score). In den letzten Jahren wurden bereits weitere Scores (5,111,112), welche TAVI-Patientinnen/-Patienten inkludieren, vorgeschlagen; es mangelte jedoch an evidenzbasierter Validierung und (mitunter dadurch) an der Anwendung derselben. Der German AV score

wurde auch in dieser Studie inkludiert, konnte aber keinen Zusammenhang mit der Einjahresmortalität im eingeschlossenen und verfolgten Patientenkollektiv erbringen.

4.3 Outcome

Tabelle 20 zeigt einen Überblick über die Komplikationsraten wie sie in einzelnen Studien und Registern aufgeführt werden.

	Zerebrovaskuläres Ereignis %	Schrittmacher-Implantation %	Vaskuläres Ereignis %	Blutung %	ANV %
Studie					
PARTNER B (113)	6,7	3,4	30,7	16,8	0
PARTNER A (44)	5,5	3,8	17	9,3	1,2
CoreValve Extreme Risk (42)	4	21,6	8,2	12,7	11,8
CoreValve High Risk (114)	4,9	19,8	5,9	13,6	6
PARTNER II (115)	6,4	8,5	7,9	10,4	1,3
NOTION (39)	2,8	34,1	5,6	11,3	0,7
Register					
FRANCE II (116)	4,1	15,6	4,7	1,2	
UK TAVI (117)	2,6	10,2	3,5		
STS/ACC (118)	2,2	11	4,2	4,3	2,2
GARY (119)	1,5	17,5	4,1	26,3	
Asian (120)	3,8	9,5	5	6,4	3,3
Australian-New Zealand (121)	5,3	28,4	7,6	7	6,5
ANV: Akutes Nierenversagen					

Tabelle 20. Komplikationsraten entsprechend verfügbarer Studien und Register. Adaptiert nach Aldalati et al. (32)

Die Zahl erfolgreicher TAVI entsprechend VARC-2-Kriterien stimmt mit 91 % den Angaben der STS/ACC mit 92 % (122) nahezu überein und liegt weit über den Erfolgsraten (70-80 %) der ersten Jahre nach Einführung dieser Methode (123). Hinsichtlich Komplikationsraten, so wie sie im Rahmen dieser Studie beobachtet wurden, zeigt sich die TAVI als Interventionsverfahren, sicher und effizient. Die Zahlen zerebrovaskulärer Ereignisse (1,8 %), vaskulärer Ereignisse (2 %), schwacher bis bedrohlicher Blutungen (1,3-3,7 %), akuten Nierenversagens (1,8 %) sowie der Schrittmacherimplantationen (15,3 %) in Relation zum untersuchten gesamten Patientenkollektiv, stehen denen im internationalen Vergleich um nichts nach.

Die 30-Tages-Überlebenswahrscheinlichkeit (94,2 %) ist vergleichbar mit Studien von Gilard et al. (124) bzw. Tamburino et al. (125) (90,8 % bzw. 94,6 %); ähnlich verhält es sich mit der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (84,9 %) im Vergleich zu internationalen Registern (76-89,8 %) (116-121).

4.4 Prädiktoren zur Langzeitmortalität

Wie eingangs dieses Kapitels angemerkt, ist eine pre-existente VHFA (*pre-existing AF*) ein wesentlicher Risikofaktor aller eingeschlossenen TAVI-Patientinnen/-Patienten; immerhin hatte sich die Einjahresmortalität innerhalb dieser Gruppe, nach Korrektur und Ausschluss möglicher Confounder, beinahe verdoppelt. Es ist jedoch unklar, ob die erhöhte Sterblichkeit eine direkte kardiale Auswirkung der VHFA (mit Reduktion des Cardiac Output (*CO*), kardial chronotrope Insuffizienz) oder die VHFA als Marker anderer kardialer Erkrankungen einzustufen ist. Unabhängig dessen erscheinen, entsprechend vorangegangener Studienergebnissen, die kardiovaskulären Komplikation den zerebrovaskulären Ereignissen (107,126), wie allgemein auch die Gesamtmortalität (109) zu überwiegen.

Obgleich eine persistente im Vergleich zu einer paroxysmalen VHFA einen ungleich größeren Risikofaktor darzustellen scheint, empfiehlt sich pauschal ein striktes periinterventionelles Rhythmusmonitoring zur Risikostratifizierung vor TAVI (Anm.: der German AV score und STS Adult cardiac surgery risk score inkludieren bereits eine VHFA in ihrer Risikobewertung).

Weiters zeigten sich in der durchgeführten Studie, neben der VHFA, die Hämodialyse und Kardiomyopathien als unabhängige Risikofaktoren bezüglich der Einjahressterblichkeit; sämtliche Todesfälle dialysepflichtiger Patientinnen/Patienten wurden innerhalb von 70 Tagen nach TAVI registriert. Kardiomyopathien zeigten sich durch eine erhöhte Komplikationsrate während des Krankenhausaufenthaltes, wie auch einer erhöhten Einmonatsmortalität.

4.5 NOAF

Die Inzidenz neu aufgetretenen Vorhofflimmerns (*NOAF*) innerhalb des untersuchten Kollektives lag mit gerade 7 % unerwarteterweise unter den Raten von Vergleichsstudien (109). Ein möglicher Grund könnte die transfemorale Herangehensweise in 94 % der Fälle sein. So beschrieben Tanawuttiwat et al. (127) erhöhte *NOAF*-Raten bei perikardialem

Zugang, vermutlich als Folge eines erheblicheren Entzündungsvorganges. Eine andere Studie von Chopard et al. (107) bezeugte wiederum eine geringere *NOAF*-Inzidenz, vergaß jedoch auf eine ausführliche Beschreibung der postinterventionell durchgeführten Rhythmusanalysen, sodass eine mögliche paroxysmale VHFA undetektiert und unbehandelt blieb; kontinuierliches Rhythmusmonitoring und -analysen scheinen somit essentiell.

Eine vorangegangene Herzklappenoperation zeigte sich als wesentlicher Faktor für eine de novo VHFA (*NOAF*). Wenngleich gibt es, bei möglicher multifaktorieller Genese, nur unzureichend Daten ob dieser Effekt auch postoperativ nach Jahren persistiert. Zahlreiche Studien definierten und dokumentierten eine postoperative VHFA lediglich während der Patientinnen-/Patientenhospitalisation (128).

Obleich der Vorhofdurchmesser in bei Patientinnen/Patienten mit neu aufgetretener VHFA (*NOAF*) tendenziell größer vermessen wurde, konnte entgegen Amat-Santos et al. (129) kein signifikanter Unterschied zwischen der *NOAF*- und *no NOAF*-Gruppe gezeigt werden (56 mm [52-61] vs. 54 mm [51-60], $p=0,34$). Zwei Prozent der *no NOAF*-Gruppe zeigte binnen eines Jahres nach Krankenhausentlassung eine VHFA, sodass erneut auf die Sinnhaftigkeit der Durchführung repetitiver elektrokardiografischer Untersuchung nach TAVI hingewiesen werden kann.

Kürzlich durchgeführte Studien und Metaanalysen (8,107,109) bezüglich neu aufgetretener VHFA (*NOAF*) als Risikofaktor zur Langzeitmortalität kamen zu teils widersprechenden Erkenntnissen: *NOAF* korrelierte mit höherer Langzeitmortalität, jedoch nicht -mortalität (130,131). In der durchgeführten Studie zeigte sich bei *NOAF* ein Trend hinsichtlich längerer Aufenthalte auf Intensivstationen, erhöhte Rehospitalisierungsraten und zerebrale Schlaganfälle nach Krankenhausentlassung ($p=0,07$). Komplikationen während des Patientinnen-/Patientenaufenthaltes zeigten sich in der *NOAF*-Gruppe häufiger als in der *pre-existing AF*- bzw. *no NOAF*-Gruppe (44 % vs. 34 % vs. 30%, $p=0,26$). Es soll erneut betont werden, dass eine neu aufgetretene VHFA (*NOAF*), unabhängig zahlreicher teils divergierender Studienaussagen zu Einfluss auf Langzeitmortalität und -mortalität, pauschal gesehen einen Risikofaktor darstellt und eben jenes Patientenkollektiv einer gesonderten und besonderen Observanz bedingt. Ob und inwieweit eine persistierende ($n=7,44$ %) oder intermittierende ($n=9,56$ %) VHFA Unterschiede im Einfluss auf

Erkrankung und Sterblichkeit haben, lässt sich aufgrund der niedrigen Zahl eingeschlossener Patientinnen/Patienten im Zuge dieser Studie nicht sagen.

Hinsichtlich anderer, durch die VARC-2-Kriterien (11) definierte, sekundäre Endpunkte konnte keine Differenz gefunden werden.

4.6 Orale Antikoagulation

Bislang gibt es nur unzulänglich Daten welche den bevorzugten Einsatz zweier grundlegend pharmakodynamisch konkurrierender Behandlungsstrategien, Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktionshemmung, bei nach wie vor fehlenden Wissen um die pathophysiologischen Umstände thrombembolischer Geschehnisse nach TAVI, empfehlen und somit eine optimale antithrombotische Therapie, empfehlen (132,133). Eine orale Antikoagulation (OAK) bei VHFA vermag jedoch sinnvoll zu erscheinen.

Auch in der hier durchgeführten retrospektiven Studie konnte mangels Information keine Aussage gestellt werden. Eine asymptomatische Klappenthrombosierung ist mit einer erhöhten zerebralen Schlaganfallsinzidenz assoziiert (134), und kann durch OAK erfolgreich verhindert werden (135).

	ACC/AHA/STS	ESC	ACCP
TAVI			
Während Intervention	UFH (ACT >300s)	UFH (ACT >300s)	
	Alternativ Bivalirudin* bei HIT oder Heparin Kontraindikation		
Nach Intervention	ASS 75-100mg/d, lebenslang Clopidogrel (Plavix®) 75mg/d, für 6 Monate Wenn VKA, dann kein Clopidogrel (Plavix®)	ASS oder Clopidogrel (Plavix®), lebenslang ASS und Clopidogrel (Plavix®) 75mg/d nach TAVI Wenn VKA indiziert, keine Plättchenaggregationshemmung	ASS 50-100mg/d, lebenslang (2C) Clopidogrel (Plavix®) 75mg/d, für 3 Monate (2C)
Biologische Klappen			
Niedriges Risiko	ASS 75-100mg/d (IIaB) VKA INR 2,0-3,0 (IIbB)	Niedrigdosiertes ASS (IIaC) VKA INR 2,0-3,0 (IIbC)	ASS 50-100mg/d, lebenslang (2C)
Hohes Risiko	ASS 75-100mg/d (IIaB) VKA INR 2,0-3,0 (I)	VKA INR 2,0-3,0 (IC)	
ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; STS: Society of Surgeons; ESC:			

European Society of Cardiology; ACCP: American College of Chest Physicians; TAVI: Transcatheter aortic valve implantation; UFH: Unfraktioniertes Heparin; ASS: Acetylsalicylsäure (Aspirin®); VKA: Vitamin-K-Antagonist; INR: International normalized ratio;

*Effect of Bivalirudin on Aortic Valve Intervention Outcomes 2/3 (BRAVO 2/3)-Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Ischämie- oder Blutungsrisiko

AHA Risikofaktoren: Vorhofflimmern, linksventrikuläre Dysfunktion, anamnestische Thrombembolie, Hyperkoaguabilität; ERC Risikofaktoren: Vorhofflimmern, anamnestische Thrombembolie, Hyperkoaguabilität und, bei niedriger Evidenz, linksventrikuläre Dysfunktion mit Ejektionsfraktion $\leq 35\%$

Tabelle 21. Aktuelle Empfehlungen zur Antikoagulation nach TAVI. (133)

Die Empfehlungen zur Antikoagulation nach TAVI können der Tabelle 21 entnommen werden. Aktuell laufende Studien zum Einsatz von NOAKs (Neuen oralen Antikoagulantien) nach TAVI sind POPular-TAVI, ATLANTIS, GALILEO, ENVISAGE-TAVI AF, deren Ergebnisse in den nächsten Jahren erwartet werden können:

Die AntiPlatelet Therapy fOr Patients undergoing Transcatheter aortic valve implantation POPular-TAVI (136) untersucht die Hypothese, dass eine alleinige Thrombozyteninaktivierung durch ASS (Aspirin©) oder Gerinnungshemmung einer initial für drei Monate mit Clopidogrel ergänzten Antikoagulation in ihrer Wirksamkeit bei geringerem Blutungsrisiko nicht unterlegen ist.

Die Anti-Thrombotic strategy to Lower All cardiovascular and Neurologic ischemic and hemorrhagic events after Trans-aortic valve Implantation for aortic Stenosis ATLANTIS (137) untersucht die Überlegenheit der FXa-Hemmung durch dosisadaptierte Verabreichung von Apixaban (Eliquis©) versus Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombozytenhemmung.

Die Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve rEplacement to Optimize Clinical Outcomes GALILEO (138) untersucht, ob eine Rivaroxaban (Xarelto©)-basierte Antikoagulation der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie mit Acetylsalicylsäure (Aspirin©) hinsichtlich Langzeitmorbidity und -mortality, bei Patientinnen/Patienten nach TAVI, überlegen ist. Eine Limitation stellt hierbei der explizite Ausschluss von Patientinnen/Patienten mit u.a. anamnestischer VHFA unter OAK

oder allgemein die aktuelle Medikation mit OAK oder DAPT unabhängig des Einnahmegrundes, dar.

Die Edoxaban Versus standard care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone transcatheter aortic valve implantation – Atrial Fibrillation ENVISAGE-TAVI AF (139) evaluiert die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban (Lixiana©) versus Vitamin-K-Antagonisten bei Patientinnen/Patienten mit VHFA nach TAVI unabhängig der Einnahme zusätzlicher plättchenaggregationshemmender Medikamente.

4.7 Studieneinschränkung

Eine retrospektive Studie im Rahmen klinischer Forschung birgt entsprechend ihrer Art allgemeine erkenntnistheoretische Nachteile: (a) sie liefert per se keine Kausalzusammenhänge, sie kann lediglich zur Bildung oder Stärkung einer Hypothese beitragen (b) Confounding (Störfaktoren, Drittvariablen) (c) Information bzw. Recall Bias. Trotz sorgfältiger Patientinnen-/Patientendokumentation und Fallerhebung kann dennoch kein absolut sicherer Ausschluss einer Fehler- oder Störquelle gegeben werden.

Eine Limitation hinsichtlich Vergleichbarkeit mit anderen Studien ergab sich aus der Überzahl der durchgeführten TAVI bei transfemoralem Zugang (94 %), wohingegen sich alternative Applikationswege (transapikal, transsubklavial, transaortal) sich im Rest aller Fälle (6 %) in der Minderzahl befand.

Eine weitere Einschränkung resultierte durch die Verwendung eines Aortenklappenersatzes eines singulären Herstellers: CoreValve® der Fa. Medtronic (Minneapolis, MN, USA).

Weiters fehlte ein kontinuierliches elektrokardiografisches Monitoring nach initial postinterventioneller 48h-Telemetrie.

5 Schlussfolgerung

Eine pre-existente (*pre-existing AF*) wie auch neu aufgetretene VHFA (*NOAF*) ist ein wesentlicher und signifikanter Faktor zur Risikoabschätzung hinsichtlich Morbidität und Mortalität. Innerhalb des beobachteten Zeitraumes über sieben Jahre ergab die Studie an zuvor definierten Patientengruppen, dass eine bereits bestehende VHFA (*pre-existing AF*), verglichen mit dem Patientengut ohne jegliche Arrhythmie, ein wesentlicher Prädiktor hinsichtlich eines geringeren Einjahresüberlebens und einer beinahe doppelten Rehospitalisierungsrate war. Eine neu aufgetretene VHFA (*NOAF*) war assoziiert mit einer erhöhten postinterventionellen Komplikationszahl und konsekutiv einem verlängerten intensivmedizinischen Aufenthalt.

Literaturverzeichnis

- (1) Genereux P, Head SJ, Wood DA, Kodali SK, Williams MR, Paradis JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(19):2388-2398.
- (2) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002 Dec 10;106(24):3006-3008.
- (3) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017 Aug 26.
- (4) Herold Gea. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2016th ed. Köln: Herold G.; 2016.
- (5) Kotting J, Schiller W, Beckmann A, Schafer E, Dobler K, Hamm C, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013 May;43(5):971-977.
- (6) Villablanca PA, Mathew V, Thourani VH, Rodes-Cabau J, Bangalore S, Makkiya M, et al. A meta-analysis and meta-regression of long-term outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2016 Dec 15;225:234-243.
- (7) Lopez-Marco A, Miller H, Youhana A, Ashraf S, Zaidi A, Bhatti F, et al. Low-flow low-gradient aortic stenosis: surgical outcomes and mid-term results after isolated aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016 Jun;49(6):1685-1690.
- (8) Jorgensen TH, Thygesen JB, Thyregod HG, Svendsen JH, Sondergaard L. New-onset atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation: a concise review. *J Invasive Cardiol* 2015 Jan;27(1):41-47.
- (9) Girerd N, Magne J, Pibarot P, Voisine P, Dagenais F, Mathieu P. Postoperative atrial fibrillation predicts long-term survival after aortic-valve surgery but not after mitral-valve surgery: a retrospective study. *BMJ Open* 2011 Jan 1;1(2):e000385-2011-000385.
- (10) Zweiker D, Froschl M, Tiede S, Weidinger P, Schmid J, Manninger M, et al. Atrial fibrillation in transcatheter aortic valve implantation patients: Incidence, outcome and predictors of new onset. *J Electrocardiol* 2017 Jul - Aug;50(4):402-409.
- (11) Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(19):2403-2418.

- (12) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
- (13) Arastèh Kea. *Innere Medizin*. 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
- (14) Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 1 July 2014;63(25, Part A):2852-2861.
- (15) Gharacholou SM, Karon BL, Shub C, Pellikka PA. Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. *Am J Med* 2011 Feb;124(2):103-110.
- (16) Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. *Circulation* 2015 Mar 17;131(11):969-971.
- (17) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. 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). *G Ital Cardiol (Rome)* 2013 Mar;14(3):167-214.
- (18) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 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 Heart J* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
- (19) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006 Sep 16;368(9540):1005-1011.
- (20) Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 Jul;24(13):1231-1243.
- (21) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol* 1997 Mar 1;29(3):630-634.
- (22) Martinsson A, Li X, Andersson C, Nilsson J, Smith JG, Sundquist K. Temporal trends in the incidence and prognosis of aortic stenosis: a nationwide study of the Swedish population. *Circulation* 2015 Mar 17;131(11):988-994.
- (23) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017 Sep 21;38(36):2739-2791.
- (24) Neurath MF, Lohse Aea. *Anamnese und klinische Untersuchung: Checklisten der akutellen Medizin, Begründet von F. Largiadèr, A. Sturm, O. Wicki*. 3. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.

- (25) Erdmann E, Flesch M. Erworbene Herzklappenfehler. In: Erdmann E, editor. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8. ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2011. p. 425-452.
- (26) Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, et al. Aortic stenosis. *Clin Res Cardiol* 2006 Nov;95(11):620-641.
- (27) Bergler-Klein J, Gyongyosi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol* 2014 Sep;30(9):1027-1034.
- (28) Lapp H, Krakau I. *Der interventionelle Herzkatheter. Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. 4. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 264-419.
- (29) QxMD. Euroscore II: Estimate risk of in-hospital death after cardiac surgery. Available at: https://qxmd.com/calculate/calculator_285/euroscore-ii. Accessed 10/29, 2017.
- (30) The Society of Thoracic Surgeons. Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator. Available at: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>. Accessed 10/29, 2017.
- (31) Mollmann H, Kim WK, Walther T, Hamm C. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Internist (Berl)* 2013 Dec;54(12):1469-81; quiz 1482-3.
- (32) Aldalati O, MacCarthy P, Dworakowski R. Trans-catheter aortic valve implantation: Contemporary practice and the future. *Cardiol J* 2017;24(2):206-215.
- (33) Gomes B, Katus HA, Bekeredjian R. Repositionable self-expanding aortic bioprosthesis. *Expert Rev Med Devices* 2017 Jul;14(7):565-576.
- (34) Gaede L, Mollmann H. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Current perspectives. *Herz* 2015 Aug;40(5):742-751.
- (35) Al-Lamee R, Godino C, Colombo A. Transcatheter aortic valve implantation: current principles of patient and technique selection and future perspectives. *Circ Cardiovasc Interv* 2011 Aug;4(4):387-395.
- (36) Schymik G, Lefevre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015 Apr 27;8(5):657-669.
- (37) Pilgrim T, Stortecky S, Nietlispach F, Heg D, Tueller D, Toggweiler S, et al. Repositionable Versus Balloon-Expandable Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* 2016 Nov 17;5(11):e004088.
- (38) Seeger J, Gonska B, Rottbauer W, Wohrle J. New generation devices for transfemoral transcatheter aortic valve replacement are superior compared with last generation devices with respect to VARC-2 outcome. *Cardiovasc Interv Ther* 2017 Jun 22.

- (39) Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015 May 26;65(20):2184-2194.
- (40) Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Jun 20;385(9986):2477-2484.
- (41) Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Jun 20;385(9986):2485-2491.
- (42) Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014 May 20;63(19):1972-1981.
- (43) Mohr FW, Holzhey D, Mollmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 Nov;46(5):808-816.
- (44) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011 Jun 9;364(23):2187-2198.
- (45) Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, et al. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2013 Jul 2;62(1):11-20.
- (46) Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge. *Circulation* 2013 Jan 22;127(3):397-407.
- (47) Dworakowski R, Wendler O, Halliday B, Ludman P, DeBelder M, Ray S, et al. Device-dependent association between paravalvar aortic regurgitation and outcome after TAVI. *Heart* 2014 Dec;100(24):1939-1945.
- (48) Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tolg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Apr 16;311(15):1503-1514.
- (49) Nelson PR, Kracjer Z, Kansal N, Rao V, Bianchi C, Hashemi H, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *J Vasc Surg* 2014 May;59(5):1181-1193.

- (50) Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012 Apr;23(4):391-397.
- (51) Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, Jeilan M, Spyt T, Ng GA, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J* 2009 May;157(5):860-866.
- (52) Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015 Jan;8(1 Pt A):60-69.
- (53) Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, Li Z, Vora AN, Vemulapalli S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016 Nov 14;9(21):2189-2199.
- (54) Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016 Jul;23(11):NP1-NP96.
- (55) Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998 Oct 16;82(8A):18N-28N.
- (56) Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 Dec;3(6):606-615.
- (57) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998 Sep 3;339(10):659-666.
- (58) Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Aug;14(8):803-809.
- (59) MOE GK, ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959 Jul;58(1):59-70.
- (60) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation* 1995 Lippincott Williams & Wilkins;92(7):1954-1968.

- (61) Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014 Feb 25;129(8):837-847.
- (62) Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014 Jun 16;6:213-220.
- (63) Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013 Sep 1;167(5):1807-1824.
- (64) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994 Mar 16;271(11):840-844.
- (65) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998 Sep 8;98(10):946-952.
- (66) Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015 Jul 11;386(9989):154-162.
- (67) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002 Oct 1;113(5):359-364.
- (68) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991 Aug;22(8):983-988.
- (69) Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006 May;119(5):448.e1-448.19.
- (70) Knecht S, Oelschlaeger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008 Sep;29(17):2125-2132.
- (71) Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013 Apr;99(8):542-547.
- (72) Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012 Apr 3;184(6):E329-36.
- (73) Fox CS, Parise H, D'Agostino RB S, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2851-2855.
- (74) Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J* 2006 Mar;27(6):708-712.

- (75) Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Hum Genet* 2016 Jan;61(1):61-70.
- (76) Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009 Sep;11(9):1156-1159.
- (77) Mohanty S, Mohanty P, Tamaki M, Natale V, Gianni C, Trivedi C, et al. Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016 Sep;27(9):1021-1029.
- (78) Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011 Jul 1;108(1):56-62.
- (79) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N.
- (80) Gertsch M. Arrhythmien: Vorhofflimmern (VoFl). *Das EKG*. 2. ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. p. 381-389.
- (81) Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009 Dec;30(24):2969-77c.
- (82) Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013 Feb 26;127(8):930-937.
- (83) Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Iles R, Lip GY, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012 Nov;14(11):1553-1559.
- (84) Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007 Jun 19;115(24):3050-3056.
- (85) Veasey RA, Sugihara C, Sandhu K, Dhillon G, Freemantle N, Furniss SS, et al. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? *J Interv Card Electrophysiol* 2015 Oct;44(1):23-30.
- (86) Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013 Nov;15(11):1540-1556.
- (87) Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from

the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016 Jan;18(1):37-50.

(88) Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014 Jul;16(7):965-972.

(89) Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, et al. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol* 2006 Apr;22(5):383-386.

(90) Marrouche NF, Brachmann J, CASTLE-AF Steering Committee. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) - study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009 Aug;32(8):987-994.

(91) Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009 Jul;11(7):676-683.

(92) Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988 Apr;9 Suppl E:57-64.

(93) Caldwell JC, Mamas MA. Heart failure, diastolic dysfunction and atrial fibrillation; mechanistic insight of a complex inter-relationship. *Heart Fail Rev* 2012 Jan;17(1):27-33.

(94) Steine K, Rossebo AB, Stugaard M, Pedersen TR. Left ventricular systolic and diastolic function in asymptomatic patients with moderate aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2008 Oct 1;102(7):897-901.

(95) Levy F, Rusinaru D, Marechaux S, Charles V, Peltier M, Tribouilloy C. Determinants and prognosis of atrial fibrillation in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2015 Nov 15;116(10):1541-1546.

(96) Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008 Apr 15;51(15):1466-1472.

(97) Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Nienaber CA, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Int J Cardiol* 2013 Jun 5;166(1):72-76.

(98) Saxena A, Dinh DT, Reid CM, Smith JA, Shardey GC, Newcomb AE. Does preoperative atrial fibrillation portend a poorer prognosis in patients undergoing isolated aortic valve replacement? A multicentre Australian study. *Can J Cardiol* 2013 Jun;29(6):697-703.

- (99) Jorgensen TH, Thygesen JB, Thyregod HG, Svendsen JH, Sondergaard L. New-onset atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation: a concise review. *J Invasive Cardiol* 2015 Jan;27(1):41-47.
- (100) Thomas KL, Jackson LR, 2nd, Shrader P, Ansell J, Fonarow GC, Gersh B, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of Valvular Heart Disease in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc* 2017 Dec 22;6(12):10.1161/JAHA.117.006475.
- (101) Tanawuttiwat T, O'Neill BP, Cohen MG, Chinthakanan O, Heldman AW, Martinez CA, et al. New-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement: comparison of transfemoral, transapical, transaortic, and surgical approaches. *J Am Coll Cardiol* 2014 Apr 22;63(15):1510-1519.
- (102) Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, Darzi A, Athanasiou T. Does minimal-access aortic valve replacement reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation? *Tex Heart Inst J* 2008;35(4):428-438.
- (103) Zweiker D, Maier R, Lamm G, Maurer E, Heigert M, Neunteufl T, et al. The Austrian transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Registry--3 years' data. *Int J Cardiol* 2014 Nov 15;177(1):114-116.
- (104) Fa. MedTronics (Minneapolis M. CoreValve Platform, The Product- an advanced TAVI design
. Available at: <http://www.corevalve.com/intl/index.htm>. Accessed 10/17, 2017.
- (105) Bortz J, Lienert GA, Boehnke K. Tests für Unterschiedshypothesen bei abhängigen Stichproben, Vorzeichentest. *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. 3rd ed. Bremen: Springer Verlag; 2008. p. 256-259.
- (106) Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kottling J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015 May 26;65(20):2173-2180.
- (107) Chopard R, Teiger E, Meneveau N, Chocron S, Gilard M, Laskar M, et al. Baseline Characteristics and Prognostic Implications of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the FRANCE-2 Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015 Aug 24;8(10):1346-1355.
- (108) Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006 Apr;27(8):949-953.
- (109) Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, Perrino C, Stabile E, Losi MA, et al. A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2016 Oct 10;12(8):e1047-e1056.

- (110) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP,3rd, Guyton RA, et al. 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* 2014 Jun 10;63(22):2438-2488.
- (111) Iung B, Laouenan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevreul K, Donzeau-Gouge P, et al. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart* 2014 Jul;100(13):1016-1023.
- (112) Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, et al. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 2014 Aug;103(8):631-640.
- (113) Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010 Oct 21;363(17):1597-1607.
- (114) Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014 May 8;370(19):1790-1798.
- (115) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016 Apr 28;374(17):1609-1620.
- (116) Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012 May 3;366(18):1705-1715.
- (117) Ludman PF, Moat N, de Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation* 2015 Mar 31;131(13):1181-1190.
- (118) Holmes DR,Jr, Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, et al. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015 Dec 29;66(25):2813-2823.
- (119) Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kotting J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015 May 26;65(20):2173-2180.
- (120) Yoon SH, Ahn JM, Hayashida K, Watanabe Y, Shirai S, Kao HL, et al. Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement in Asian Population. *JACC Cardiovasc Interv* 2016 May 9;9(9):926-933.
- (121) Meredith IT, Walton A, Walters DL, Pasupati S, Muller DW, Worthley SG, et al. Mid-term outcomes in patients following transcatheter aortic valve implantation in the CoreValve Australia and New Zealand Study. *Heart Lung Circ* 2015 Mar;24(3):281-290.

- (122) Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013 Nov 20;310(19):2069-2077.
- (123) Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 3;50(1):69-76.
- (124) Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, et al. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016 Oct 11;68(15):1637-1647.
- (125) Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- (126) Biviano AB, Nazif T, Dizon J, Garan H, Fleitman J, Hassan D, et al. Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016 Jan;9(1):e002766.
- (127) Tanawuttiwat T, O'Neill BP, Cohen MG, Chinthakanan O, Heldman AW, Martinez CA, et al. New-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement: comparison of transfemoral, transapical, transaortic, and surgical approaches. *J Am Coll Cardiol* 2014 Apr 22;63(15):1510-1519.
- (128) Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2005 Sep-Oct;20(5):425-431.
- (129) Amat-Santos IJ, Rodes-Cabau J, Urena M, DeLarochelliere R, Doyle D, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jan 10;59(2):178-188.
- (130) Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Moelker A, van der Boon RM, van Geuns RJ, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2012 Jun 1;109(11):1637-1643.
- (131) Salinas P, Moreno R, Calvo L, Jimenez-Valero S, Galeote G, Sanchez-Recalde A, et al. Clinical and prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *World J Cardiol* 2012 Jan 26;4(1):8-14.
- (132) Rodes-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 24;62(25):2349-2359.
- (133) Vranckx P, Windecker S, Welsh RC, Valgimigli M, Mehran R, Dangas G. Thromboembolic prevention after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2017 Jul 25.

(134) Makkar RR, Fontana G, Sondergaard L. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med* 2016 Apr 21;374(16):1591-1592.

(135) Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016 Jul 21;37(28):2263-2271.

(136) Ten Berg JM, Stella PR. NCT02247128 Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (POPular-TAVI). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247128>. Accessed 11/27, 2017.

(137) Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Action Research Group, Bristol-Meyers Squibb & Pfizer. NCT02664649 Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ATLANTIS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02664649>. Accessed 11/27, 2017.

(138) Bayer, Janssen Research & Development, LLC. NCT02556203 Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556203>. Accessed 11/27, 2017.

(139) Daiichi Sankyo I, Chiltern International Inc. NCT02943785 Edoxaban Compared to Standard Care After Heart Valve Replacement Using a Catheter in Patients With Atrial Fibrillation (ENVISAGE-TAVI AF). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943785>. Accessed 11/27, 2017.

Anhang -Tabellen

Tabelle A1. Grundmerkmale und Basisdaten. (10)

	Alle Patientinnen und Patienten	<i>pre AF</i> (n=172)	<i>NOAF</i> (n=16)	<i>no NOAF</i> (n=210)	p <i>pre AF vs Rest</i>	p <i>NOAF vs no NOAF</i>
Epidemiologie						
Alter, Jahre	82 (78-85)	82 (78-85)	84 (79-87)	82 (78-86)	0,72	0,52
Body mass index, kg m ⁻²	25 (23-28)	25 (22-28)	25 (21-27)	25 (23-28)	0,94	0,60
Weibliches Geschlecht	249 (63)	65 (62)	9 (56)	133 (63)	0,92	0,60
Begleiterkrankungen						
Arterieller Hypertonus	330 (83)	143 (83)	14 (88)	173 (82)	1,00	1,00
KHK	283 (71)	124 (72)	9 (56)	150 (71)	0,74	0,26
Extrakardiale Arteriopathie	161 (40)	76 (44)	5 (31)	80 (38)	0,22	0,79
zAVK	106 (27)	49 (29)	5 (31)	52 (25)	0,49	0,56
pAVK	81 (20)	38 (22)	1 (6)	42 (20)	0,45	0,32
Vorausgegangene PCI	137 (34)	60 (35)	4 (25)	73 (35)	0,92	0,59
DM II	117 (29)	60 (35)	2 (12)	55 (26)	0,04*	0,37
Vorausgegangene Herz-OP	73 (18)	32 (19)	3 (19)	38 (18)	1,00	1,00
Vorausgegangene CABG	60 (15)	22 (13)	3 (19)	35 (17)	0,26	0,74
Vorausgegangene Herzklappen-OP	20 (5)	13 (8)	2 (13)	5 (2)	<0,05*	0,08
Kardiomyopathie	69 (18)	36 (21)	3 (19)	30 (14)	0,09	0,71
Konzentrische LV-Hypertrophie	22 (6)	11 (6)	1 (6)	10 (5)	0,52	0,56
Kardiomyopathie mit reduzierter EF	47 (12)	25 (15)	0	20 (10)	0,16	0,66

Tabelle A1. Grundmerkmale und Basisdaten. (Fortsetzung)

	Alle Patientinnen und Patienten	<i>pre AF</i> (n=172)	<i>NOAF</i> (n=16)	<i>no NOAF</i> (n=210)	p <i>pre AF vs Rest</i>	p <i>NOAF vs no NOAF</i>
COPD	63 (16)	25 (15)	1 (6)	21 (10)	0,16	0,72
Neurologische Erkrankung	56 (14)	22 (13)	1 (6)	33 (16)	0,56	0,48
Porzellanaorta	54 (14)	21 (12)	1 (6)	32 (15)	0,45	0,48
Dialysepflichtig	6 (2)	1 (0,6)	1 (6)	4 (2)	0,16	0,31
Risikoscores						
Logistic EuroSCORE, %	13.3 (7,8–23,8)	15.3 (9,3–24,7)	12.2 (8,1–25,6)	11.2 (7,3–22,6)	<0,01*	0,61
EuroSCORE II, %	5.9 (3,2–10,8)	7.2 (4,4–12,8)	7.3 (3,0–9,6)	4.5 (2,8–9,6)	<0,01*	0,36
German AV score, %	6.4 (3,8–10,3)	6.8 (4,7–12,7)	5.0 (4,1–8,1)	5.7 (3,3–8,0)	<0,01*	0,64
STS score, %	6.3 (3,8–9,6)	6.6 (4,5–11,0)	5.1 (3,9–13,5)	6.0 (4,0–8,8)	<0,01*	0,90
CHA2DS2-VASc score	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (4–6)	5 (5–6)	0,70	0,16
Medikation						
Thrombozytenfunktionshemmer oder Antikoagulation	342 (86)	158 (92)	15 (94)	169 (81)	<0,01*	1,00
Thrombozytenfunktionshemmer	241 (61)	69 (40)	13 (81)	159 (76)	<0,01*	0,77
Antikoagulation	143 (36)	120 (70)	2 (13)	21 (10)	<0,01*	0,67
Antiarrhythmika	246 (62)	124 (72)	9 (56)	113 (54)	<0,01*	0,32
Klasse II	238 (60)	121 (70)	8 (50)	109 (52)	<0,01*	1,00
Digoxin	59 (15)	52 (30)	0	7 (3)	<0,01*	1,00
Klasse III	7 (2)	2 (1)	1 (6)	4 (2)	0,70	0,31
Klasse I	2 (0,5)	1 (0,6)	0	1 (0,5)	1,00	1,00
Andere	5 (1)	4 (2)	0	1 (0,5)	0,17	1,00
Labor						

Tabelle A1. Grundmerkmale und Basisdaten. (Fortsetzung)

	Alle Patientinnen und Patienten	<i>pre AF</i> (n=172)	<i>NOAF</i> (n=16)	<i>no NOAF</i> (n=210)	p <i>pre AF vs Rest</i>	p <i>NOAF vs no NOAF</i>
Kreatinin, mg/dl	1,11 (0,91-1,39)	1,21 (1,01-1,51)	1,03 (0,92-1,44)	1,02 (0,86-1,27)	<0,01*	0,59
Troponin T ^a	246 (62)	96 (64)	6 (67)	82 (44)	<0,01*	0,30
Hämoglobin, g dL ⁻¹	12 (11-13)	12 (11-13)	11 (10-13)	12 (11-13)	0,23	0,06
GFR, ml min ⁻¹	53 (39-66)	47 (36-61)	52 (35-76)	56 (43-72)	<0,01*	0,61
nT-proBNP, pg ml ⁻¹ (n =368)	1443 (578-2930)	3297 (1678-5770)	1558 (363-3470)	1603 (625-4302)	<0,01*	0,80
Albumin, g dL ⁻¹ (n =290)	4,1 (3,8-4,4)	4,1 (3,7-4,4)	4,2 (3,9-4,3)	4,2 (3,9-4,4)	0,07	0,95
EKG						
ICD	40 (10)	28 (16)	0	12 (6)	<0,01*	1,00
Vorhofsonde	20 (5)	10 (6)	0	10 (5)	0,37	1,00
CRT	1 (0.3)	1 (0.6)	0	0	0,33	1,00
Hämodynamik						
Systolischer pulmonalarterieller Druck, mmHg (n =302)	45 (33-60)	53 (41-65)	42 (29-56)	30 (30-50)	<0,01*	0,79
Mittlerer pulmonalarterieller Druck, mmHg (n =302)	29 (21-37)	34 (26-41)	28 (19-36)	25 (19-33)	<0,01*	0,57
PCWP, mmHg (n =299)	18 (12-24)	21 (26-41)	19 (10-23)	15 (10-20)	<0,01*	0,37
LV enddiastolischer Druck, mmHg (n =326)	18 (13-23)	17 (13-21)	20 (15-28)	19 (13-24)	0,02*	0,35
Aortenklappen Spitzengradient, mmHg (n =334)	52 (36-72)	47 (31-64)	62 (44-81)	57 (40-78)	<0,01*	0,62
Aortenklappen mittlerer Gradient, mmHg (n =335)	45 (32-60)	41 (28-52)	56 (42-65)	48 (34-62)	<0,01*	0,44
AVA, cm ² /1.72 m ² (n =296)	0,53 (0,41-0,66)	5,53 (0,40-0,69)	0,46 (0,32-0,67)	0,54 (0,41-0,66)	0,71	0,27
Echokardiographie						
Linksatrialer 2D Durchmesser, mm (n =314)	57 (52-64)	61 (56-68)	56 (52-61)	54 (51-60)	<0,01*	0,34
Rechtsatrialer 2D Durchmesser, mm (n =315)	54 (49-60)	60 (53-67)	51 (49-58)	52 (47-55)	<0,01*	0,54

Tabelle A1. Grundmerkmale und Basisdaten. (Fortsetzung)

	Alle Patientinnen und Patienten	<i>pre AF</i> (n=172)	<i>NOAF</i> (n=16)	<i>no NOAF</i> (n=210)	p <i>pre AF</i> vs Rest	p <i>NOAF</i> vs <i>no NOAF</i>
LV enddiastolischer Durchmesser, mm (n =188)	49 (43–54)	48 (43–53)	53 (46–55)	49 (43–54)	0,87	0,64
LVEF (n =303)					<0,01*	0,42
>50 %	189 (62)	67 (52)	10 (71)	112 (70)		
31 %–50 %	41 (14)	22 (17)	0	19 (12)		
20 %–30 %	54 (18)	24 (19)	4 (29)	26 (16)		
≤20 %	19 (6)	16 (12)	0	3 (2)		
<p>Pre AF: Pre-existing atrial fibrillation; NOAF: New-onset atrial fibrillation; no NOAF: No new-onset atrial fibrillation; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS: Society of Thoracic Surgeons; CRT: Cardiac resynchronization therapy; ICD: Implantable cardioverter defibrillator;</p> <p>a Troponin oder hsTroponin T >95% oberes Referenzlimit;</p> <p>* p <0,05;</p>						

Tabelle A2. Komplikationen, Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität. (10)

	<i>Pre-existing AF</i> (n = 172)	<i>NOAF</i> (n = 16)	<i>No NOAF</i> (n = 210)	p (<i>pre-AF</i> vs. Rest)	p (<i>NOAF</i> vs. <i>no NOAF</i>)
Komplikationen	58 (34)	7 (44)	62 (30)	0,52	0,26
Schrittmacherimplantation	29 (17)	4 (25)	28 (13)	0,49	0,25
Tod (Allg.)	9 (5)	1 (6)	12 (6)	1,00	1,00
Tod (Kardial)	7 (4)	0 (0)	10 (5)	1,00	1,00
Starke Blutung	5 (3)	0 (0)	10 (5)	0,60	1,00
Schwache Blutung	4 (2)	1 (6)	5 (2)	1,00	0,36
Bedrohliche Blutung	5 (3)	1 (6)	2 (1)	0,30	0,20
Vaskuläre Komplikation	3 (2)	0 (0)	5 (2)	1,00	1,00
Herzbeutelamponade	3 (2)	1 (6)	4 (2)	1,00	0,31
Schlaganfall	2 (1)	0 (0)	5 (2)	0,70	1,00
Konversion zu OP	1 (1)	1 (6)	5 (2)	0,15	0,36
Akutes Nierenversagen	7 (4)	0 (0)	0 (0)	<0,01*	1,00
Kardiopulmonaler Bypass	1 (1)	1 (6)	2 (1)	0,64	0,20
Dialyse	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0,03*	1,00
Pneumonie	2 (1)	0 (0)	1 (0)	0,58	1,00
Multiorganversagen	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0,51	1,00
Myokardinfarkt	1 (1)	0 (0)	1 (0)	1,00	1,00
Schwere Klappeninsuffizienz	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1,00	1,00
Aufenthaltsdauer					
ICU, Tage	2 (1-2)	2 (2-6)	2 (1-2)	0,86	0,07
Allgemein, Tage	10 (8-14)	9 (7-14)	8 (7-10)	<0,01*	0,46

Mortalität					
30-Tage-Mortalität	12 (7)	0	11 (5)	0,39	1,00
1-Jahres-Mortalität	34 (20)	1 (6)	25 (12)	0,02*	0,70
Pre AF: Pre-existing atrial fibrillation; NOAF: New-onset atrial fibrillation; no NOAF: No new-onset atrial fibrillation; ICU: Intensive care unit;					
* p <0.05					

Tabelle A3. Komplikationen im Verlauf und Endpunkte. (10)

	<i>Pre-existing AF</i> (n = 172)	<i>NOAF</i> (n = 16)	<i>No NOAF</i> (n = 210)	p (<i>pre-AF</i> vs. Rest)	p (<i>NOAF</i> vs. <i>no NOAF</i>)
Komplikationen					
Rehospitalisation	81 (47)	10 (63)	73 (35)	0,04*	0,03*
Rehospitalisation (Kardial bedingt)	36 (21)	5 (31)	28 (13)	0,11	0,07
Tod (Allg.)	24 (14)	0	13 (6)	b0,01*	0,61
Tod (Kardial)	14 (8)	0	4 (2)	b0,01*	1,00
Schrittmacherimplantation	30 (17)	4 (25)	34 (16)	0,79	0,31
Myokardinfarkt	3 (2)	0	3 (1)	1,00	1,00
Schlaganfall	3 (2)	1 (6)	0	0,32	0,07
Akutes Nierenversagen	2 (1)	0	1 (0,5)	0,58	1,00
Endokarditis	0	0	2 (0,9)	0,51	1,00
Endpunkte entsprechend VARC-2					
Early safety (30 Tage)	151 (88)	15 (94)	191 (91)	0,32	1,00
Clinical efficacy (365 Tage)	135 (78)	11 (69)	182 (87)	0,08	0,07
Time-related valve safety (365 Tage)	147 (85)	12 (75)	178 (85)	0,78	0,29
Pre AF: Pre-existing atrial fibrillation; NOAF: New-onset atrial fibrillation; no NOAF: No new-onset atrial fibrillation; VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2;					
* p <0.05					

Tabelle A4. Multivariable Analyse. (10)

	Univariate Analyse	Multivariate Analyse	No NOAF (n = 210)
	p	HR (95 % CI)	p
Prädiktoren NOAF (n =226)			
Vorausgegangene Klappen-OP	0,08	5,86 (1,04-32,94)	<0,05*
Hämoglobin	0,06		
Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität (n =398)			
Pre AF	0,02*	1,90 (1,07-3,38)	0,03*
pAVK	0,02*		
Dialyse	0,05*	5,54 (1,03-29,87)	<0,05*
Kardiomyopathie	<0,01*	2,64 (1,40-4,95)	<0,01*
Linksschenkelblock	0,08		
Albumin (n =290)	0,04*		
nT-proBNP (n =368)	<0,01*		
Kreatinin	0,05		
NOAF: New-onset atrial fibrillation; no NOAF: No new-onset atrial fibrillation; Pre AF: Pre-existing atrial fibrillation			
* p <0.05			