Antitrombotická léčba po perkutánních a chirurgických intervencích na chlopních

Marian Branny

Kardiocentrum, Fakultní nemocnice Ostrava

Chirurgické i katetrizační intervence na stenotických či nedomykajících chlopních jsou jedinou uznávanou efektivní léčbou nemocných s hemodynamicky významnou vadou. Intervenční léčba chlopní s sebou nese rizika trombotických i krvácivých komplikací. Ačkoliv antitrombotika snižují rizika intervenční léčby, optimální léčebné schéma a délka terapie zůstávají neznámé. Tento článek přináší přehled recentních informací týkajících se této problematiky, stejně tak přehled současné evidence antitrombotické terapie po intervenční léčbě chlopních onemocnění.

Klíčová slova: chlopní vady, antitrombotika, chirurgická náhrada chlopně, katetrizační náhrada chlopně, Mitra Clip.

Antithrombotic therapy after percutaneous and surgical interventions on valves

Surgical and catheter interventions on stenotic or insufficient valves are the only acknowledged effective treatment for patients with a haemodynamically significant defect. Interventional valve repair carries a risk of both thrombotic and bleeding complications. Although antithrombotic drugs reduce the risks of interventional treatment, an optimal therapeutic regimen and treatment duration remain unknown. This article presents an overview of recent information on this issue as well as a review of current evidence on antithrombotic therapy following interventional treatment for valvular heart disease.

Key words: valvular heart disease, antithrombotic drugs, surgical valve replacement, catheter valve replacement, Mitra Clip.

Úvod

Mezi častá srdeční onemocnění patří poruchy funkce srdečních chlopní (2,5 % populace vyspělých zemí), jejich výskyt stoupá s věkem (1), a pokud nejsou léčeny, jejich prognóza je nepříznivá (2). Protože neexistuje účinná farmakoterapie, jedinou kauzální léčbou je chirurgická či katetrizační intervence na chlopně.

Většina pacientů, kteří podstupují náhradu či plastiku chlopně, je ve vyšším riziku krvácení nebo systémové tromboembolie, případně obou rizik naráz. Z toho důvodu je nemocným podávána antitrombotická terapie před i po intervenci. Jejím cílem je předejít tromboembolickým komplikacím v době neintimálního růstu tkáně, než dojde k plné endotelizaci mechanické chlopně, bioprotézy anebo jakéhokoliv jiného cizího implantovaného materiálu.

V tomto článku jsou shrnuty současné názory na antitrombotickou léčbu u nemocných podstupujících intervenci na srdeční chlopně, kteří z jiných důvodů mají nebo nemají indikaci k antikoagulační terapii.

Katetrizační náhrada aortální chlopně (TAVI)

Katetrizační náhrada aortální chlopně (TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) je ověřenou efektivní alternativou chirurgické léčby (SAVR – *Surgical Aortic Valve Replacement*) u nemocných se závažnou aortální stenózou, kteří jsou ve vysokém a středním operačním riziku (3, 4). V současné době jsou dostupná data ze dvou velkých randomizovaných studií dokumentující noninferioritu TAVI ve srovnání se SAVR rovněž u nemocných v nízkém operačním riziku

(5, 6). Skórovací systémy pro výpočet operačního rizika (STS a EUROScore) nezohledňují některé parametry, jako např. polymorbiditu, křehkost, nadváhu, proto je rizikovost nemocných indikovaných k TAVI vyšší než vypočtená.

Pacienti, kteří podstupují intervenci na aortální chlopně, mají ve střednědobém horizontu nezanedbatelné riziko embolických cerebrovasikulárních příhod (7,0 ± 1,7 % pro výskyt mozkové příhody v průběhu prvního roku) a zároveň jsou ve vysokém riziku krvácení (15,95 ± 0,9 % pro závažné či život ohrožující krvácení v prvním roce po TAVI) (7). Riziko mozkové příhody je dáno přítomností přidružených onemocnění jako hypertenze, cukrovka, věk a fibrilace síní, a také velkým množstvím tkáňového faktoru a trombinu ve stenotické chlopně, který je během intervence uvolněn do oběhu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marian Branny, marian.branny@fno.cz

Kardiocentrum, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1 790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2020; 19(1): 48–52

Co se týče krvácivých komplikací, je nejčastější příčinou krvácení z místa vpichu zapříčiněné velkým diametrem zaváděcích systémů chlopní. Méně častou příčinou je krvácení do gastrointestinálního (GIT) nebo močového traktu. Manifestuje se jako opakované drobné krvácení v časném poimplantačním období (8) nebo jako závažné pozdní krvácení do GIT (5,7 % nemocných mezi 30. dnem a 1. rokem po TAVI) (9).

Tromboembolické i krvácivé komplikace zvyšují morbiditu i mortalitu nemocných po TAVR. Za účelem snížení výskytu tromboembolických příhod je nemocným v průběhu TAVI i po ní podávána antitrombotická léčba, která na druhé straně zvyšuje výskyt krvácivých komplikací. Optimální schéma antitrombotické terapie po TAVI je nadále předmětem diskuzí; je založeno více na empirických zkušenostech než vědeckých datech.

Antitrombotická léčba v průběhu TAVR

S cílem snížit výskyt tromboembolických komplikací je v běžné praxi používán nefrakcionovaný heparin (UFH – *Unfractionated Heparin*), který se podává ihned po zavedení prvního tepenného pouzdra v odpovídající dávce. Cílem je dosažení hodnoty aktivovaného srážecího času (ACT – *Activated Clotting Time*) ≥ 300 sekund. Hodnotu ACT kontrolujeme každých 30 minut, při poklesu je podána doplňující dávka UFH. Bezprostředně po ukončení procedury TAVI je u nemocných s nízkým rizikem tromboembolie doporučeno vyvážení účinku heparinu protaminem sulfátem za účelem snížení rizika krvácivých komplikací v místě vpichu (10).

Antitrombotická léčba po TAVR – pacienti bez indikace k perorální antikoagulační terapii

V souladu s doporučenými postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC – *European Society of Cardiology*) je u nemocných po TAVI, kteří nejsou kandidáty (OAC – *Oral Anticoagulation*), podávána duální protidestičková terapie (DAPT – *Dual Antiplatelet Therapy*) po dobu 3–6 měsíců, následovaná antiagregační monoterapií (SAPT – *Single Antiplatelet Therapy*) po celou dobu života. Z důvodů absence dat z randomizovaných klinických studií (RCT – *Randomized Clinical Trial*) je doporučení založeno

Obr. 1. Rozdíly mezi TAVI centry v délce antitrombotické terapie u nemocných bez indikace k OAC (12)

DAPT – duální protidestičková terapie; M – měsíc; ASA – kyselina acetylsalicylová; OAC – perorální antikoagulační léčba

na empirických zkušenostech s antitrombotickým managementem u koronárních stentů (třída doporučení IIa, úroveň znalostí C) (4).

V běžné klinické praxi naprostá většina center v poimplantačním období používá DAPT, existuje však velká variabilita délky trvání léčby (obrázek 1) (12). Část nemocných podstupujících TAVI je ve vysokém riziku krvácení, které DAPT podstatně zvyšuje.

V současné době máme k dispozici data ze tří menších RCT, které zkoumaly účinnost a bezpečnost SAPT po TAVI. Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly ve výskytu tromboembolických příhod (úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u nemocných užívajících SAPT a DAPT (13, 14, 15). V metaanalýze 421 pacientů ze všech tří studií byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt závažných cévních komplikací a velkého či život ohrožujícího krvácení u nemocných užívajících DAPT (17,6 vs. 10,9 %; $p = 0,050$ a 11,4 vs. 5,2 %; $p = 0,022$). Mezi skupinami DAPT a SAPT nebyl v metaanalýze zaznamenán rozdíl ve výskytu infarktu myokardu, mozkové příhody (CMP) a úmrtí (16). Evropská kardiologická společnost tato data zohlednila ve svých doporučených postupech a umožňuje v poimplantačním období léčbu SAPT u nemocných s vysokým rizikem krvácení (4).

V současné době probíhá jedna velká RCT porovnávající SAPT a DAPT u nemocných po TAVI – POPular-TAVI (Cohort A) (17). Primárním cílem studie je výskyt krvácení v průběhu jednoho roku. Sekundárním cílem je výskyt CMP, infarktu myokardu, krvácení a úmrtí v průběhu jednoho roku. Druhá velká RCT – studie CLOE, která má podobný design jako studie POPular-TAVI, je ve

fázi příprav. Výsledky studie POPular-TAVI lze očekávat v roce 2020.

První studii testující účinnost a bezpečnost nových (přímých) perorálních antikoagulancií (NOACs – *Novel Oral AntiCoagulants*) u nemocných po TAVI se sinusovým rytmem (bez indikace k OAC) byla GALILEO. Ta porovnávala skupinu s rivaroxabanem (10 mg denně) plus kyselinou acetylsalicylovou (ASA; 75–100 mg) po dobu tří měsíců následovaných podáváním rivaroxabanu samotného se skupinou nemocných užívajících DAPT (75–100 mg ASA + klopidogrel 75 mg) po dobu tří měsíců s následným užíváním ASA samotné. Studie musela být po 17 měsících z bezpečnostních důvodů zastavena. Skupina nemocných s rivaroxabanem vykazovala statisticky významně vyšší výskyt úmrtí, cerebrovaskulárních i krvácivých komplikací, než skupina s DAPT (18).

Antitrombotická léčba po TAVI – pacienti s indikací k OAC

Nemocní indikovaní k dlouhodobé OAC, nejčastěji z důvodu preexistující fibrilace síní (FS), tvoří třetinu populace podstupující TAVI (19). Dalších 8,4 % nemocných má nově vzniklou postprocedurální FS (4,4 % po transfemorálním přístupu a 16,5 % po transapikálním přístupu) (20). Přítomnost preexistující a nově vzniklé FS je spojena s horší dlouhodobou prognózou a zároveň znamená složitější management antitrombotické léčby (21). Dle doporučení ESC je indikované celoživotní podávání OAC (třída doporučení I, úroveň důkazů C). V současné době není známo jednoznačné doporučení (doložené daty z RCT) týkající se kombinované antikoagu-

Obr. 2. Rozdíly mezi TAVI centry v délce a skladbě antitrombotické léčby u nemocných s indikací k OAC (12)

Rozdíly v délce a skladbě léčby u nemocných po TVR s indikací k OAC (%)

VKA – antagonista vitamínu K; DAPT – duální protidestičková terapie; ASA – kyselina acetylsalicylová

Tab. 1. Indikace antitrombotické léčby u nemocných s mechanickou chlopenní náhradou dle doporučených postupů ESC 2017 (4)

Doporučení	Třída	Úroveň důkazů
Perorální antikoagulační léčba VKA celoživotně	I	B
Přidání ASA (75–100 mg/den) k VKA v případě tromboembolismu při adekvátním INR	IIa	C
U nemocných s implantovaným stentem zvážit triple terapii pomocí ASA (75–100 mg/den), klopidoagrelu (75 mg/den) a VKA po dobu jednoho měsíce v závislosti na typu stentu a klinické prezentaci (AKS vs. stabilní ICHS)	IIa	B
Duální terapie ASA (75–100 mg/den) nebo klopidoagrel (75 mg/den) a VKA po dobu jednoho měsíce jako alternativa k triple terapii u osob s vysokým krvácivým rizikem	IIa	A
Užití NOACs je kontraindikované	III	B

VKA – antagonisté vitamínu K; ASA – kyselina acetylsalicylová; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; AKS – akutní koronární syndrom; ICHS – ischemická choroba srdeční; NOACs – nová perorální antikoagulační

lační + antiagregační léčby. Konsensus expertů ESC z roku 2017 uvádí, že i přes nedostatek důkazů zvyšuje kombinace antagonistů vitamínu K (VKA) s ASA či klopidoagrelem účinnost léčby, avšak snižuje její bezpečnost, proto by měla být pečlivě zvážena (4).

Odpověď na tuto otázku by mohly dát tři probíhající RCT. Studie AVATAR by měla ukázat, zda je kombinace VKA + ASA lepší než monoterapie VKA (22). Studie ATLANTIS porovnává užívání NOAC apixabanu s běžně doporučenými postupy (VKA) u nemocných s fibrilací síní nebo jinou indikací k trvalé OAC (23). Studie ENVISAGE-TAVI AF porovnává účinnost a bezpečnost NOAC edoxabanu se standardní léčbou VKA (24). Tyto studie by měly pomoci nalézt optimální protokol antitrombotické léčby u pacientů s indikací k OAC, kteří podstoupili TAVR. Aktuální preference pracovišť v běžné klinické praxi u nemocných s FS po TAVI prezentuje graf na obrázku 2 (12).

U nemocných s vysokým krvácivým rizikem může být alternativou k chronické OAC

uzávěr ouška levé síně (LAAC). Vhodnými kandidáty jsou nemocní s permanentní FS, kontraindikací k OAC a/nebo s vysokým krvácivým rizikem. Tento postup byl prokázán jako účinný a bezpečný v několika malých studiích (25, 26).

Antitrombotická léčba po chirurgické intervenci (operaci) na chlopni

Tromboembolie a antikoagulační léčbou provokované krvácení tvoří většinu komplikací u nemocných po chirurgických intervencích na chlopni. Cílem antitrombotické léčby je kontrola všech ovlivnitelných rizikových faktorů tromboembolie při zachování maximální bezpečnosti pacienta.

Pokud je u nemocného po operaci chlopně indikována dlouhodobá perorální antikoagulační léčba, má být zahájena v prvních dnech po výkonu. Do doby, než je docíleno plného účinku OAC, je podáván UHF v účinné dávce monitorované pomocí aktivovaného parciálního trom-

boplastinového času (aPTT – *activated Partial Thromboplastin Time*) tak, aby bylo dosaženo 1,5–2násobku kontrolní hodnoty (28). Jako alternativu je možno použít nízkomolekulární heparin (LMWH – *Low Molecular Weight Heparin*), jeho použití však není doloženo výsledky velkých RCT (29). Přehled doporučené antitrombotické léčby je uveden v tabulce 1.

Antitrombotická léčba u pacientů s mechanickou chlopenní protézou

VKA jsou jedinou ověřenou a doporučenou perorální antikoagulační léčbou u nemocných s mechanickou chlopenní protézou. Doporučená délka léčby je celoživotní (třída doporučení I, úroveň důkazů B) (30, 31). Antikoagulační léčba pomocí NOACs je u nemocných s mechanickou chlopenní kontraindikována (třída doporučení III, úroveň důkazů B) (32). Přidání ASA navíc k OAC snižuje riziko tromboembolických příhod, je však doprovázeno zvýšeným rizikem krvácení a nemělo by být rutinně doporučováno (33). Kombinace VKA + ASA je doporučena v případě, kdy dojde k tromboembolické příhodě i přes účinnou hladinu antikoagulační léčby (tabulka 1).

Antitrombotická léčba u pacientů s biologickou chlopenní protézou

VKA jsou preferovanou perorální antikoagulační léčebnou modalitou u nemocných v prvních třech měsících po chirurgické náhradě mitrální a trikuspidální chlopně bioprotézou (třída doporučení IIa, úroveň důkazů C). U nemocných s chirurgicky implantovanou aortální bioprotézou je v prvních třech měsících upřednostněna antitrombotická léčba ASA v dávce 75–100 mg denně (třída doporučení IIa, úroveň důkazů C) (34) oproti VKA (třída doporučení IIb, úroveň důkazů C). Přidání ASA navíc k OAC terapii snižuje riziko tromboembolických příhod, je však doprovázeno zvýšeným rizikem krvácení a nemělo by být rutinně doporučováno (34). Použití NOACs jako alternativy k VKA je možné pouze u nemocných, kteří mají jinou indikaci k OAT, než je samotná bioprotéza, a to až po uplynutí tří měsíců od operace (35). Dlouhodobé podávání ASA jako náhrada OAC po více než třech měsících od operace u nemocných, kteří nemají jinou indikaci k této léčbě, nemá racionální opodstatnění (tabulka 2).

Tab. 2. Indikace antitrombotické léčby u nemocných s chirurgicky implantovanou biologickou chlopní náhradou a po plastikách srdečních chlopní dle doporučených postupů ESC 2017 (4)

Doporučení	Třída	Úroveň důkazů
Perorální antikoagulace pomocí VKA po dobu prvních tří měsíců u nemocných s mitrální a trikuspidální bioprotézou	Ila	C
Perorální antikoagulace pomocí VKA po dobu prvních tří měsíců u nemocných s mitrální a trikuspidální plastikou	Ila	C
ASA (75–100 mg/den) po dobu tří měsíců u nemocných s aortální bioprotézou nebo po záchovné operaci aortální chlopně	Ila	C
Perorální antikoagulace pomocí VKA po dobu prvních tří měsíců u nemocných s aortální bioprotézou	IIb	C

VKA – antagonisté vitamínu K; ASA – kyselina acetylsalicylová

Obr. 3. Přirozený průběh vývoje subklinické trombózy chlopně HALT a HAM u nemocných po katetrizační a chirurgické náhradě aortální chlopně (44)

Antitrombotická léčba u pacientů s plastikou mitrální a trikuspidální chlopně

U těchto nemocných v prvních třech měsících po operaci by měla být zvážena anti-koagulační terapie VKA (třída doporučení IIa, úroveň důkazů C).

Antitrombotická léčba u pacientů po implantaci MitraClipu

MitraClip (MC) představuje metodu katetrizační léčby chronické mitrální regurgitace. Je indikována u nemocných se středním a vyšším operačním rizikem, se středně závažnou až závažnou symptomatickou mitrální regurgitací, která přetrvává i přes maximální medikamentózní terapii (včetně resynchronizační léčby, je-li indikována). Podmínkou indikace je vhodná anatomie mitrální chlopně (třída doporučení IIb, úroveň důkazů C).

Dle současných znalostí léčba MC vede ke zlepšení symptomů, funkční třídy a kvality života nemocných (36), avšak zůstává inferiorní ve srovnání s chirurgickými výkony, co se týče efektivity redukce závažnosti mitrální regurgitace (37). Recentní data z francouzské a americké RCT (MITRA-FR a COAPT) jsou na

jedné straně nadějná, avšak zároveň nekon- zistentní (38, 39).

Stejně jako u všech strukturálních interven- cí dovede i v tomto případě volba, načasování a délka trvání antitrombotické léčby snížit riziko tromboembolie a krvácivých komplikací. V sou- časné době však nemáme k dispozici přesvěd- čivé klinické důkazy, které by umožnily vydání doporučených postupů stran antitrombotické léčby během implantace MC a po ní. Výrobce ponechal management léčby na rozhodnutí operátora. V běžné medicínské praxi nemocní, kteří jsou před výkonem na antitrombotické te- rapii (ASA či klopido-grel), tuto léčbu nepřerušují. Po výkonu pak užívají kombinaci ASA 100 mg/ den po dobu tří měsíců a klopido-grel 75 mg/den jeden měsíc (36). Pacienti, kteří před výkonem neužívají antiagregační terapii, začnou užívat DAPT ihned po implantaci MC. Nemocní, kteří před výkonem užívají OAC, tuto léčbu přeruší, stejně jako před většinou katetrizačních výkonů, a znovu ji zahájí v prvních dnech po výkonu. Periprocedurálně je standardně podáván UHF.

Trombóza cípů bioprotézy

Trombóza katetrizačně i chirurgicky implan- tovaných aortálních bioprotéz se vyskytuje čas- těji, než bylo dosud známo (40) (obrázek 3). Riziko

trombózy je vyšší v prvních třech měsících po implantaci, tedy v době, než dojde k endotelizaci bioprotézy (41). Přibývá prací, které dokumentují, že časná trombóza cípů může být prvním stup- něm degenerace bioprotézy (42). Časná trombó- za cípů bývá ve většině případů bezpříznaková (SLT – *Subclinical Leaflet Thrombosis*), kdy echo- kardiograficky není zvýšený gradient, trombózu lze prokázat pomocí CT vyšetření, kdy typickým nálezem je hypodenzní ztlustění jednoho nebo více cípů bioprotézy (HALT – *Hypo-Attenuated Leaflet Thickening*). HALT může, ale taky nemusí, být doprovázen hypomobilitou cípů bioproté- zy (HAM – *Hypo-Attenuation Affecting Motion*). Informace o incidenci se různí, pohybují se mezi 10 % až 20,2 % (40, 43), variabilita je zčásti dána nejednoznačnou definicí HAM. Recentně publi- kovaná data ze SAVORY registru dokumentují, že použití antikoagulační terapie v období po TAVI statisticky významně snižuje riziko výskytu HALT a HAM ve srovnání s duální antiagregační léčbou (43). Paušální podávání antikoagulační terapie v časném poimplantačním období, zejména u osob se sinusovým rytmem a vyšším rizikem krvácení, není indikováno.

Závěr

Antitrombotická léčba nemocných s im- plantovanými srdečními chlopněmi se liší podle způsobu intervence a typu chlopně. S výjimkou mechanických chlopní jsou expertní doporučení založena více na empirických zkušenostech než vědeckých datech.

Po TAVI u nemocných se sinusovým rytmem je doporučena DAPT po dobu 3–6 měsíců, následo- vaná SAPT po celou dobu života. U pacientů, kteří mají vysoké riziko krvácení, je v poimplantačním období doporučena dlouhodobá SAPT. Pokud TAVI podstupují nemocní, kteří jsou z jiného důvodu indikováni k OAC, je doporučeno celoživotní po- kračování této léčby. Přidání ASA či klopido-grelu do kombinace s VKA zvyšuje efektivitu léčby, je však nutné tuto indikaci pečlivě zvážit s ohledem na výrazně vyšší riziko krvácivých komplikací.

Pacientům s chirurgicky implantovanou mechanickou chlopní náhradou je dopo- ručena celoživotní antikoagulační léčba VKA. Kombinace VKA s ASA je u těchto nemocných indikována pouze tehdy, když i přes účinnou antikoagulační léčbu dojde k tromboembolické komplikaci. Podávání NOACs je u pacientů s me- chanickou protézou kontraindikováno.

Nemocným s chirurgicky implantovanou bioprotézou je po dobu tří měsíců od operace doporučeno užívat VKA. Jedinou výjimku tvoří pacienti s chirurgickou aortální bioprotézou, u nichž je v prvních třech měsících od operace doporučena léčba ASA. NOACs lze u pacientů s chirurgickou bioprotézou chlop-

ně podat až po třech měsících od operace (pokud trvá indikace k OAC). Dlouhodobé podávání ASA po třech měsících od operace není doporučeno.

Pacienti po plastice mitrální a trikuspidální chlopně mají doporučeno užívat VKA v prvních třech měsících od operace.

U nemocných po implantaci MitraClipu je doporučena DAPT po dobu jednoho měsíce, následovaná monoterapií ASA po dobu dalších dvou měsíců. Předlčení DAPT není vyžadováno. Příjemci MitraClipu, kteří mají z jiného důvodu indikaci k dlouhodobé OAC, pokračují v této léčbě po implantaci klipu.

LITERATURA

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014; 30: 962–970.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597–1607.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of the patients with valvular heart disease: a report of the AHA/ACC Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70, 252–289.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–2791.
5. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al.; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695–1705.
6. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al.; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706–1715.
7. Vranckx P, Windecker S, Welsh RC, et al. Thromboembolic prevention after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2017; 38: 3341–3350.
8. Gurvitch R, Toggweiler S, Willson AB, et al. Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) guidelines. *EuroIntervention* 2011; 7: 41–48.
9. Généreux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2605–2615.
10. Agnihotri A; American Association for Thoracic Surgery; American College of Cardiology Foundation; Society for Cardiovascular Intervention and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AATS/SCA/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 534–537.
11. Puri R, Altisent OA, Campelo-Parada F, et al. Balancing the risks of thrombosis and bleeding following transcatheter aortic valve implantation: current state-of-evidence. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 1904–1910.
12. Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM, et al. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: the WRITTEN (Worldwide TAVI Experience) survey. *Int J Cardiol* 2017; 228: 640–647.
13. Ussia GP, Scarabelli M, Mulè M, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1772–1776.
14. Stabile E, Pucciarelli A, Cota L, et al. SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: a pilot randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2014; 174: 624–627.
15. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon expandable valve: the ARTE (Aspirin versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1357–1365.
16. Maes F, Stabile E, Ussia GP, et al. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018; 122: 310–315.
17. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, Hassel M, et al. Rationale and design of POPular-TAVI: antiplatelet therapy for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2016; 173: 77–85.
18. Dangas GD, Tijssen JP, Wöhrle J, et al.; GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic valve replacement. *N Engl J Med* 2019; Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa1911425.
19. Chopard R, Teiger E, Meneveau N, et al.; FRANCE-2 Investigators. 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; 8: 1346–1355.
20. Vora AN, Dai D, Matsuoka R, et al. Incidence, management, and associated clinical outcomes of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve replacement: an analysis from the STS/ACC TVT registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1746–1756.
21. Tarantini G, Mojoli M, Windecker S, et al. Prevalence and impact of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis from the SOURCE XT prospective multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 937–946.
22. Banovic M, Iung B, Bartunek J, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replacement versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): a randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J* 2016; 174: 147–153.
23. Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J* 2018; 200: 44–50.
24. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Valgimigli M, et al. Edoxaban Versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone Transcatheter Aortic Valve Implantation in Atrial Fibrillation – rationale and design of the ENVISAGETAVI AF trial. *Am Heart J* 2018; 205: 63–69.
25. Gafoor S, Heuer L, Franke J, et al. Transcatheter aortic valve replacement and left atrial appendage occlusion – a stitch in time? *Interv Cardiol Rev* 2014; 9: 126–129.
26. Bogunovic N, Scholtz W, Prinz C, et al. Percutaneous closure of left atrial appendage after transcatheter aortic valve implantation – an interventional approach to avoid anticoagulation therapy in elderly patients: TAVI and closure of LAA to avoid warfarin therapy. *EuroIntervention* 2012; 7: 1361–1363.
27. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al.; RESOLVE; SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017; 389: 2383–2392.
28. Iung B, Rodés-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J* 2014; 35: 2942–2949.
29. Rivas-Gándara N, Ferreira-González I, Tornos P, et al. Enoxaparin as bridging anticoagulant treatment in cardiac surgery. *Heart* 2008; 94: 205–210.
30. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635–641.
31. Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamol-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985; 72: 1059–1063.
32. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.; REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–1214.
33. Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 739–746.
34. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al.; DECIDE AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 971–977.
35. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–1507.
36. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1052–1061.
37. Mauri L, Foster E, Glover DD, et al.; EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 317–328.
38. Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307–2318.
39. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297–2306.
40. Chakravarty T, Søndergaard L, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017; 389: 2383–2392.
41. Puri R, Auffret V, Rodés-Cabau J. Bioprosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2193–2211.
42. Mazina A, Verma S, Yanagawa B. Early failure of aortic bioprostheses. *Curr Opin Cardiol*. 2019; 34: 173–7.
43. Søndergaard L, De Backer O, et al. Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2201–7.
44. Barbanti M, Costa G, Zappulla P, Todaro D, Picci A, Rapisarda G, et al. Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7.