

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern auf
den postinterventionellen Thrombozytenabfall nach
MitraClip®**

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

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

vorgelegt von

**Arikan geb. Euper, Miriam Xenia
aus Tübingen**

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M Gawaz
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. R. Salih
Tag der Disputation: 17.07.2019

Für Opa

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1. Die Mitralklappeninsuffizienz	8
1.1.1. Die Mitralklappe: Physiologie, Aufbau, Funktion	8
1.1.2. Definition und Ätiologie	9
1.1.3. Hämodynamik und Klinik	10
1.1.4. Diagnostik	11
1.1.4.1. Nicht-invasive Diagnostik	11
1.1.4.2. Echokardiografie	12
1.1.4.3. Invasive Diagnostik	13
1.1.5. Therapieoptionen	15
1.1.5.1. Medikamentöse Therapie	15
1.1.5.2. Chirurgische Therapie	16
1.1.5.3. Interventionelle Therapie	18
1.2. Der MitraClip®	19
1.2.1. Das Verfahren	19
1.2.2. Indikation, Patientenselektion und Limitationen	21
1.2.3. Postinterventionelle Nachsorge und Komplikationen	22
1.2.4. Prognose und aktuelle Studienlage	23
1.3. Thrombozyten	24
1.3.1. Bedeutung der Thrombozyten für die Gerinnung	24
1.3.2. Thrombozytenaggregationshemmer	26
1.4. Ziel der Arbeit	27
2. Material und Methoden	28
2.1. Datenbasis und Patientenkollektiv	28
2.2. Statistische Analysen.....	28
2.3 Die Intervention.....	30
2.4. Thrombozyten	31
3. Ergebnisse	32
3.1. Thrombozyten- und HB-Verlauf	32
3.2. Präinterventionelle Medikation	34

3.3. Aspirin	36
3.4. P2Y12-Inhibitoren	37
3.5. Duale Thrombozytenaggregationshemmung	40
3.6. Clopidogrel prä- und postinterventionell	42
4. Diskussion	44
5. Zusammenfassung	49
6. Literaturverzeichnis	51
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	62
Danksagung	63
Lebenslauf	64

Abkürzungsverzeichnis	
ACE	Angiotensin-konvertierendes-Enzym
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Aspirin
AT	Antithrombin
AV	arteriovenös
CDS	Clip-Delivery-System
COX	Cyclooxygenase
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EF	Ejektionsfraktion
EROA	effektive Regurgitationsöffnungsfläche
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
MC	MitraClip®
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OAK	orale Antikoagulation
PAPsys	systolischer pulmonalarterieller Druck
PISA	proximale Konvergenzzone
VHF	Vorhofflimmern
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ast der linken Koronararterie (R. circumflexus)
TACT	transapikal artifizielle Chordae tendinae
TAVI	interventioneller Aortenklappenersatz

TEE	transösophagale Echokardiografie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TMVR	transkathetraler Mitralklappenersatz
TRAMI	transkathetrale Mitralklappenintervention
TTE	transthorakale Echokardiografie
PCI	perkutane Intervention
RF	Regurgitationsfraktion
RV	Regurgitationsvolumen
VC	Vena contracta
vWF	von Willebrand-Faktor

1. Einleitung

1.1. Die Mitralklappeninsuffizienz

Die MI ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Herzvitium. In zunehmendem Alter steigt die Prävalenz dieser stark an.¹

1.1.1. Die Mitralklappe: Physiologie, Aufbau, Funktion

Die Mitralklappe, oder auch Bikuspidalklappe, ist eine der vier Herzklappen. Sie ist eine atrioventrikuläre Klappe (AV-Klappe) und eine Segelklappe.² Sie liegt zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel. In der Diastole, der Ventrikelfüllungsphase, ist die Mitralklappe geöffnet, um den Blutstrom vom linken Vorhof in den linken Ventrikel zu ermöglichen. Durch den sich füllenden linken Ventrikel steigt der linksventrikuläre Druck, was letztlich zum passiven Schluss der Mitralklappe führt. Pathologien der Mitralklappe ergeben sich folglich aus einem unzureichenden Schluss während der Systole (Mitralklappeninsuffizienz) oder einer ungenügenden Öffnung während der Diastole (Mitralklappenstenose).³ Die Mitralklappe besteht aus vier Hauptkomponenten (siehe Abbildung 1): den zwei Segeln (Cuspid anterior und posterior), den Sehnenfäden (Chordae tendinae), den Papillarmuskeln (Mm. papillares) und dem Klappenring (Anulus fibrosus cordis).⁴ Die Segel sind am Klappenring befestigt und untereinander über Kommissuren verbunden. Die Segel überlappen beim Klappenschluss circa 10 mm.⁵ Das anteriore Segel ist trapezförmig und bedeckt etwa ein Drittel der Öffnungsfläche, während das quadranguläre posteriore Segel die restlichen zwei Drittel einnimmt.⁶ Des Weiteren können die Segel in unterschiedliche Regionen eingeteilt werden (siehe Abbildung 2). Der Klappenring ist eine nichtleitende, bindegewebige Membran, die sich in ihre anterioren und posterioren Anteile differenzieren lässt.⁷ Der anteriore Ringanteil ist anatomisch an den Aortenklappenring gekoppelt, während der hintere Anteil mit dem umliegenden Gewebe des linken Ventrikels verbunden ist.⁸ Die Sehnenfäden können in primär, sekundär und tertiär unterteilt werden und erstrecken sich von den Klappensegeln zu den Papillarmuskeln. Die

primären Chordae sind an den freien Rändern der Segel befestigt, die sekundären an der Segelfläche. Die tertiären Sehnenfäden entspringen direkt der linksventrikulären Wand und inserieren nur im posterioren Segel.⁹ Die Papillarmuskeln befinden sich unterhalb der Kommissuren der AV-Klappe.¹⁰ Sie üben Zug auf die primären Sehnenfäden aus, und verhindern so ein Zurückschlagen der Klappensegel in den linken Vorhof.⁹

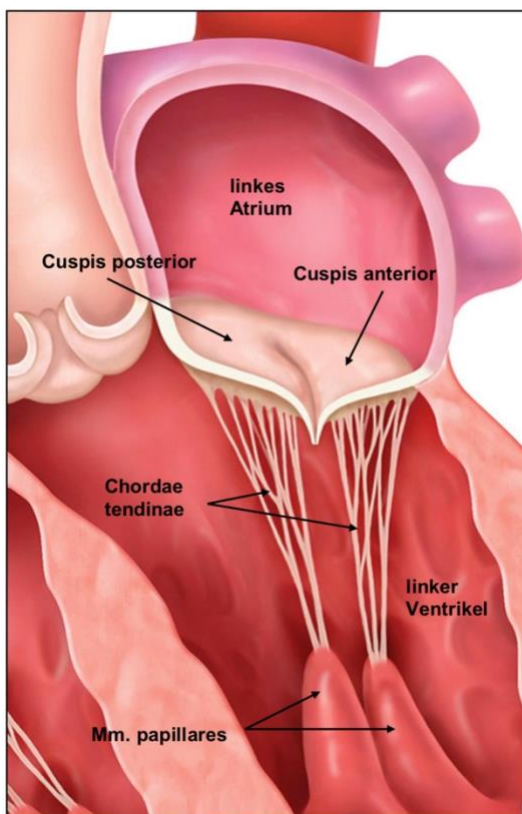


Abbildung 1: Die Mitralklappe (modifiziert nach Abbott Vascular¹¹)

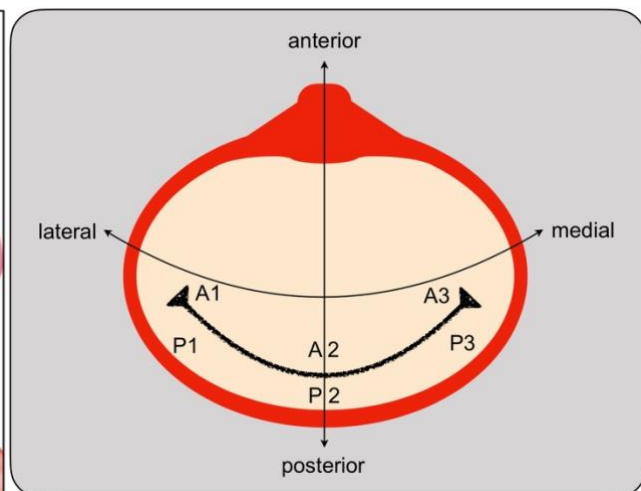


Abbildung 2: Einteilung der Mitralklappen-segel (in Anlehnung an Nyman et al⁵); P1-3: posteriores Segel, A1-3: anteriores Segel, in der A2/P2-Region keine Chordae tendinae

1.1.2. Definition und Ätiologie

Die MI beschreibt einen pathologischen Blutrückfluss vom linken Ventrikel in den linken Vorhof während der Systole, bedingt durch einen ungenügenden Schluss der Mitralklappe.¹⁰ Dieser Rückstrom kann hämodynamisch relevant sein und zu einer symptomatischen MI führen.¹² Die akute MI ist ein medizinischer Notfall und sollte umgehend chirurgisch behandelt werden.¹³ Die akute MI kann nach einem Myokardinfarkt durch Ruptur der Chordae tendinae oder des Papillarmuskels entstehen oder auch als Folge eines stumpfen Thoraxtraumas. Ebenso kann eine

floride Endokarditis zur Perforation eines Klappensegels führen und eine akute MI verursachen.¹⁴ Da dies eine Indikation zur raschen operativen Klappenrekonstruktion darstellt¹⁵, wird die akute MI in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt. Die chronische MI lässt sich ätiologisch in zwei Kategorien unterscheiden.¹⁶ Bei der primären, oder organischen MI ist die Ursache der Erkrankung eine Schädigung des Klappenapparats zum Beispiel durch Verkalkungen.¹⁷ Eine häufige Ursache stellt der Mitralklappenprolaps dar, da hier häufig myxödematöse Veränderungen sowohl der Klappensegel, als auch der Sehnenfäden vorliegen.¹⁵ Aber auch eine Papillardysfunktion, bedingt durch eine koronare Herzerkrankung oder als Folge einer infektiösen Endokarditis stellen weitere Ursachen einer primären MI dar.¹⁵ Bei der sekundären, funktionellen MI ist der Klappenapparat strukturell intakt, aber eine Koadaption der Segel ist nur mangelhaft möglich.¹⁸ Dies beruht auf einer Deformation des linken Herzens und einer Erweiterung des Anulus, verursacht durch eine ischämische oder dilatative Kardiomyopathie.¹⁹ Auch eine Myokarditis kommt als Auslöser einer funktionellen MI in Betracht.²⁰ Das rheumatische Fieber und eine damit einhergehende Schrumpfung der Klappensegel kann ebenfalls zu einer chronischen MI führen, tritt aber häufig als kombiniertes Vitium mit begleitender Mitralstenose auf.¹⁵

1.1.3. Hämodynamik und Klinik

Die Pathophysiologie der MI besteht vor allem in dem Blutrückfluss vom linken Ventrikel zum linken Vorhof und einer daraus resultierenden Volumenbelastung und fortschreitenden Dilatation des linken Herzens.²¹ Durch den unzureichenden Klappenschluss kommt es zu einer systolischen Füllung des linken Atriums und einer entsprechenden Expansion, deren Ausmaß vom Schweregrad der Insuffizienz bestimmt wird.¹⁴ Während der Diastole strömt die gesamte Blutmenge vom linken Vorhof in den linken Ventrikel, was zu einem vergrößerten enddiastolischen linksventrikulären Volumen führt.¹⁵ Dieses Volumen setzt sich aus dem effektiven Schlagvolumen und dem sogenannten Regurgitationsvolumen (RV) zusammen.¹⁴ Das RV stellt eine zusätzliche Volumenarbeit für den linken Ventrikel dar, dies geht mit einer exzentrischen

Hypertrophie einher.¹⁴ Im kompensierten Zustand liegt das effektive Schlagvolumen im Normbereich. Bei einer dekompensierten MI kommt es bei weiterer Zunahme der linksventrikulären Dilatation zu einer Reduktion des effektiven Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion.¹⁵ Die kompensierte MI ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen und Schlagvolumen, wobei die EF normal ist. Ebenso sind der enddiastolische linksventrikuläre Druck und der Pulmonalvenendruck nicht oder nur geringfügig erhöht.¹⁰ In Folge dessen sind Patienten mit einer kompensierten MI beschwerdefrei und dieser „steady state“ kann über Jahre bis Jahrzehnte bestehen.¹⁴ Mit steigender Nachlast (Afterload), zunehmender Vergrößerung des linken Ventrikels und Zunahme des enddiastolischen Drucks bei gleichzeitiger Abnahme der EF kommt es im Verlauf zu einer dekompensierten MI.¹⁰ Dementsprechend kann das klinische Erscheinungsbild einer chronischen MI stark variieren. Es reicht von beschwerdefreien Patienten, über Patienten mit leichter Leistungsminderung, bis hin zu Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz wie Dyspnoe oder Orthopnoe, periphere Ödeme (Rückwärtsversagen) und Angina pectoris in Folge eines niedrigen Herzminutenvolumens (Vorwärtsversagen).^{10,14}

1.1.4. Diagnostik

Der Goldstandard der Diagnostik einer MI stellt die Echokardiografie dar. Erste Hinweise einer bestehenden MI können sich jedoch schon in der körperlichen Untersuchung zeigen.

1.1.4.1. Nicht-invasive Diagnostik

Anamnestisch berichten betroffene Patienten häufig von einer verminderten Belastbarkeit. Das Leitsymptom ist die Dyspnoe. Die Beschwerden können unter Belastung, in schweren Fällen auch in Ruhe auftreten. Ebenso kommt es bei einigen der Betroffenen zusätzlich zu pektanginöse Beschwerden.² Charakteristischerweise fällt bei der Auskultation ein gespaltener 2. Herzton mit einem holosystolischen, bandförmigen Herzgeräusch mit Punctum maximum an

der Herzspitze auf. Des Weiteren ist der Herzspitzenstoß als Folge der linksventrikulären Dilatation verbreitert.¹⁴ Bei höhergradiger MI mit schwerer linksventrikulärer Insuffizienz ist häufig ein 3. Herzton als protodiastolischer Galopp auskultierbar.²² Im EKG finden sich klassischerweise Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie und Volumenbelastung, sowie ein P-Mitrale als Zeichen der Vorhofbelastung. Im fortgeschrittenem Stadium kann sich durch die Dilatation des linken Atriums intermittierendes oder permanentes Vorhofflimmern entwickeln. Auch ein Linksschenkelblock kann sich im EKG, hervorgerufen durch die linksventrikuläre Dilatation und als Folge der Herzinsuffizienz, zeigen.¹⁴ Im Röntgen-Thorax zeigt sich ab einer mittelgradigen MI eine Vergrößerung des linken Herzens. Ebenfalls kann eine Dilatation der rechten Pulmonalvene sichtbar sein. Zudem ist die Herztaille verstrichen. Im seitlichen Strahlengang ist der Retrokardialraum verengt und der Ösophagus nach dorsal verdrängt. Bei einem massiv vergrößerten linken Vorhof sind die Trachealbifurkation auf gespreizt und der linke Hauptbronchus angehoben.¹⁴

1.1.4.2. Echokardiografie

Der Echokardiografie kommt eine zentrale Rolle in der Diagnostik der MI zu.²³ Sie kann invasiv oder nicht-invasiv erfolgen. Die Untersuchung erlaubt eine zuverlässige Beurteilung der globalen linksventrikulären Funktion, sowie die Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Diameter des linken Ventrikels und der Größe des linken Herzens. Die invasive TEE ist hierbei sensitiver als die TTE.¹⁴ Ebenso kann der Schweregrad der MI abgeschätzt werden. Jedoch sind die hierfür herangezogenen Parameter fehleranfällig sollten im Zusammenhang mit dem klinischen Bild betrachtet werden.²³ Hierfür lässt sich in der farbkodierten Doppler-Echokardiografie die Jetbreite, die Jetfläche und die Ausdehnung des Jets Richtung Pulmonalvene vermessen.¹⁴ Da das Ausmaß des Jets von variablen Faktoren wie der Untersuchungstechnik und der Hämodynamik abhängt, sollte diese Methode lediglich zur Diagnose einer MI genutzt werden.²⁴ Ein sensitiverer Parameter zur Beurteilung des Schweregrades ist die Bestimmung der Vena-contracta-Breite (VC) und der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) durch die Bestimmung der

proximalen Konvergenzzone (PISA-Methode).²³ Die VC beschreibt die Breite der Fläche des Jets beim Durchfließen der Regurgitationsöffnung, die Fläche entspricht der effektiven Öffnungsfläche.²⁵ Bei einer VC < 3mm liegt eine milde Mi vor, eine VC ≥ 7mm definiert eine schwere MI.²⁴

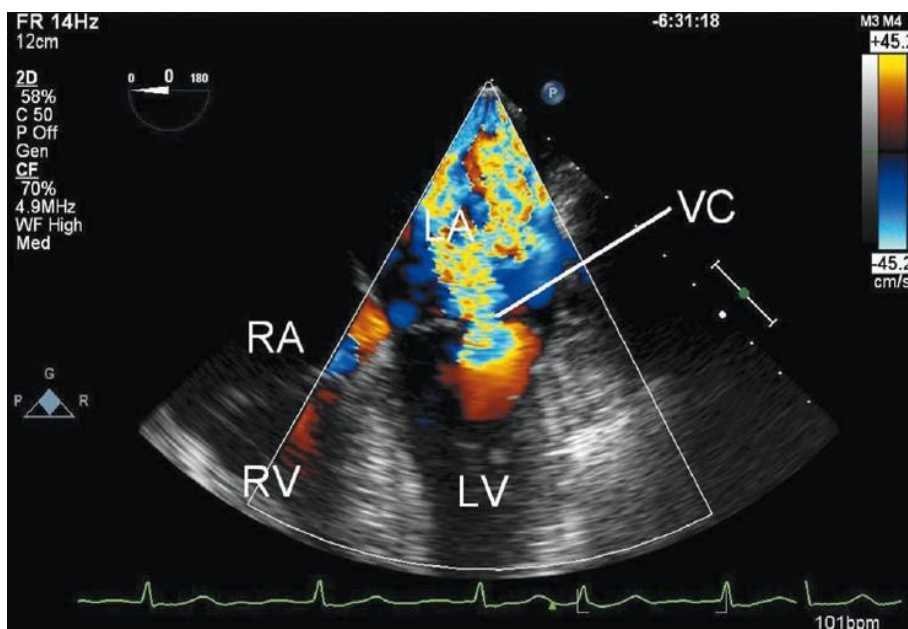


Abbildung 3: Vena contracta (aus dem Universitätsklinikum Tübingen, Kardiologie) VC = Vena contracta; LV = linker Ventrikel; LA = linkes Atrium; RV = rechter Ventrikel; RV = rechter Ventrikel

Die PISA-Methode beruht auf dem Prinzip, dass die Flussgeschwindigkeit des Blutes nach passieren der Öffnungsfläche innerhalb eines bestimmten Radius proximal der Regurgitationsöffnung beschleunigt wird. Innerhalb dieses Radius ist die Flussgeschwindigkeit gleich. Dieser Radius wird Konvergenzzone oder PISA (proximal isovelocity surface area) genannt. Je größer die Konvergenzzone, desto schwerer die Insuffizienz der Klappe.²⁶ Sowohl die Bestimmung des EROA mit dem 3D-Farbdoppler, als auch die Bestimmung der VC befinden sich noch am Beginn der routinemäßigen Anwendung, deuten jedoch auf eine geringere Fehleranfälligkeit hin.²³

1.1.4.3. Invasive Diagnostik

Auch die invasive Diagnostik mittels Herzkatheter kann zuverlässige Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades oder der Ätiologie einer chronischen MI liefern.

Bei der Bestimmung der Druckkurven fällt häufig eine erhöhte v-Welle in der linksatrialen oder pulmonalkapillären Druckkurve auf. Die Höhe der v-Welle korreliert jedoch nur eingeschränkt mit dem Schweregrad der MI, da diese auch durch die Dehnbarkeit des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen und ebenso durch den systemischen Widerstand beeinflusst wird.²⁷ Die Laevokardiografie beschreibt eine röntgenologische Untersuchung des linken Herzens mittels Kontrastmittelinjektion. Die qualitative Schweregradeinteilung erfolgt mittels Beurteilung des systolischen KM-Refluxes in den linken Vorhof (siehe Tabelle 1). Bei der Befundbeurteilung sollten einige Faktoren berücksichtigt werden, wie beispielsweise die KM-Menge, die Injektionsgeschwindigkeit und das Herzzeitvolumen. Eine häufige Fehlerquelle besteht in der inkorrekten Platzierung des Katheters in Mitralklappennähe.¹⁵ Der Schweregrad der MI kann auch quantitativ anhand der RF bestimmt werden (siehe Tabelle 2). Hierfür wird angiografisch das totale Schlagvolumen bestimmt (= enddiastolisches Volumen – endsystolisches Volumen). Das RV wird bestimmt, indem das effektive Schlagvolumen (= Herzminutenvolumen/Herzfrequenz) vom totalen Schlagvolumen subtrahiert wird. Die RF ergibt sich dann durch Division des RV durch das angiografisch bestimmte totale Schlagvolumen.¹⁴ Mögliche Fehlerquellen liegen z.B. in der exakten Bestimmung der linksventrikulären Volumina. Dies setzt unter anderem einen stabilen Sinusrhythmus voraus.¹⁵

Tabelle 1: Qualitative Schweregradeinteilung nach laevokardiografischem Befund¹⁵

Schweregrad	Qualitative Einschätzung des Kontrastmittel-Refluxes
I	minimale Kontrastmittelregurgitation in den linken Vorhof
II	komplette Kontrastierung des linken Vorhofs
III	komplette und dichte Kontrastierung des linken Vorhofs (Dichte wie im linken Ventrikel)
IV	sofortige, komplette Kontrastierung des linken Vorhofs (Dichte höher als im linken Ventrikel, KM-Reflux in Lungenvenen)

Tabelle 2: Quantitative Schweregradeinteilung nach der Regurgitationsfraktion¹⁵

Schweregrad	Regurgitationsfraktion
I	< 20 %
II	20 – 40 %
III	40 – 60 %
IV	> 60 %

1.1.5. Therapieoptionen

In Abhängigkeit des klinischen Bildes der MI kann ein konservativer oder chirurgischer Weg eingeschlagen werden (siehe Abbildung 4). Die interventionelle Behandlung mittels MitraClip® wird im Abschnitt 1.2. ausführlich besprochen.

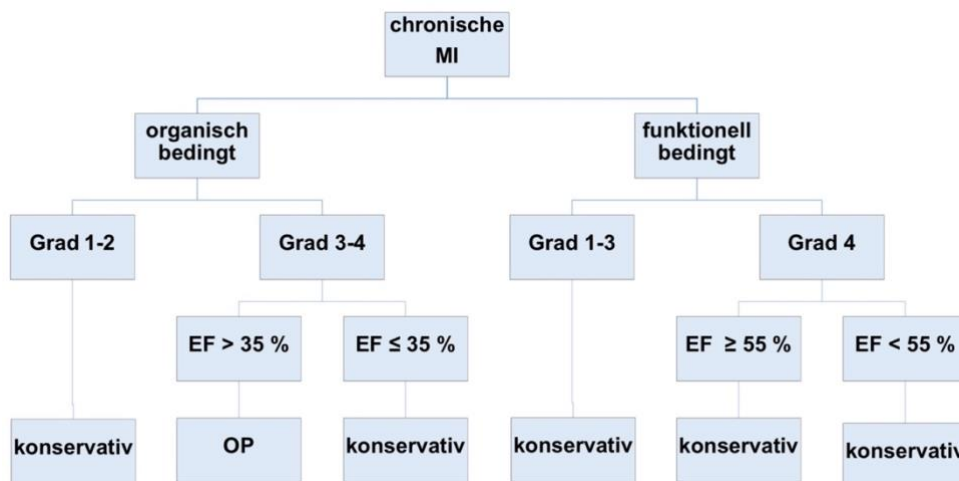


Abbildung 4: Übersicht therapeutische Entscheidungsfindung (modifiziert nach Hurst JW²¹)

1.1.5.1. Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich wird für Patienten mit bekannter MI eine Endokarditisprophylaxe empfohlen.¹⁰ Des Weiteren lässt sich sagen, dass eine medikamentöse Behandlung der MI vor allem bei Patienten mit einem milden Schweregrad oder einer funktionellen MI in Frage kommt, oder für Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff auf Grund eines schlechten AZ oder massiv eingeschränkter EF, schwer durchführbar wäre.²¹ Die Therapie entspricht weitestgehend der Stufentherapie einer Herzinsuffizienz.² Eine Schlüsselrolle spielen Vasodilatoren, wie beispielsweise Nitrate oder Hydralazin. Diese können den Regurgitationsfluss vermindern, indem sie die Größe der linken Herzkammer und somit die Klappeninsuffizienz reduzieren.¹⁰ Auch ACE-Hemmer werden bevorzugt zur Nachlastsenkung eingesetzt. Hier gilt zu beachten, dass als Nebenwirkung ein Husten auftreten kann, der differentialdiagnostisch von einem Lungenödem abzugrenzen ist.²¹ Bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder pulmonalvenöser Stauung kann

Digitalis, auch in Kombination mit Diuretika (vorzugsweise Schleifendiuretika) eingesetzt werden. Dies kann jedoch durch die Reduktion des Schlagvolumens zu orthostatischer Hypotension und Leistungsabfall führen.²¹ Diuretika können ebenso zur Behandlung eines bestehenden Bluthochdrucks, oft in Kombination mit β -Blockern, eingesetzt werden.² Bei bestehendem Vorhofflimmern kann, neben einer Antikoagulation zur Embolieprophylaxe, Digoxin verabreicht werden. Auch die Verwendung von β -Blockern kann nützlich sein, hier muss jedoch die negativ inotrope Wirkung beachtet werden.¹⁰ Dennoch ist die konsequente Behandlung eines arteriellen Bluthochdrucks wichtig, da ein erhöhter peripherer Widerstand die Volumenregurgitation verstärkt.²

1.1.5.2. Chirurgische Therapie

Eine Indikation zur Operation besteht bei nachgewiesener höhergradiger primärer MI bei symptomatischen Patienten (NYHA III-IV) und erhaltener LV-Funktion.¹⁵ Schwierig ist jedoch die Bestimmung des richtigen Zeitpunktes für die operative Therapie, vor allem bei Patienten mit geringer Symptomatik.²¹ Gemäß dem Konsensus der deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie besteht eine Indikation zur operativen Versorgung asymptomatischer Patienten bei beginnender Einschränkung der LV-Funktion (Ejektionsfraktion $\leq 60\%$ oder linksventrikulärer endsystolischer Diameter $\geq 45\text{mm}$).²⁰ Bei Patienten mit funktioneller MI bestehen häufig zusätzliche Komorbiditäten und eine hochgradige Einschränkung der LV-Funktion, daher ist das perioperative Risiko hier erhöht. Das weitere therapeutische Vorgehen sollte daher unter Beachtung aller Gesichtspunkte in einem interdisziplinären Team aus Kardiologen und Herzchirurgen erörtert werden. Meist kommt eine operative Sanierung der Mitralklappe bei diesen Patienten nur bei gleichzeitiger Indikation zu einer Bypassoperation in Betracht.²⁰ Die Abbildungen 5 und 6 zeigen das Vorgehen bei der Therapieentscheidung. Die chirurgischen Optionen umfassen die Klappenrekonstruktion bei Erhalt des Klappenapparats oder der Klappenersatz. Die Vorteile einer Rekonstruktion liegen in der Vermeidung einer Langzeitantikoagulation und dem Erhalt der linksventrikulären Geometrie.²¹ Daher ist die Rekonstruktion die präferierte

Vorgehensweise.²⁰ Klappenerhaltende Maßnahmen sind beispielsweise eine Resektion defekter Klappenanteile und eines Defektverschlusses mittels Patch oder Naht, die Implantation eines verstärkenden Klappenrings (Anuloplastie) oder eine Transposition bzw. Verkürzung der Chordae tendinae.² Ist dies nicht möglich, z.B. bei einer irreversiblen Klappenschädigung, Verkalkungen oder infektiösen Prozessen,¹⁰ besteht die Wahl zwischen einer mechanischen Klappe oder einer Bio-Prothese. Die mechanische Klappe hat eine längere Lebensdauer, zieht aber eine lebenslange Antikoagulation nach sich. Beim Vorliegen von Kontraindikationen einer lebenslangen Antikoagulation, wie beispielsweise erhöhtem Blutungsrisiko oder bei jungen Frauen mit bestehendem Kinderwunsch, wird eine Bio-Prothese vorgezogen.²⁸ Die postoperative Prognose ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten vor der Operation. Risikomarker wie das Alter des Patienten, die LV-Funktion und VHF beeinflussen sowohl das perioperative Risiko, als auch die postoperative Prognose.²⁹

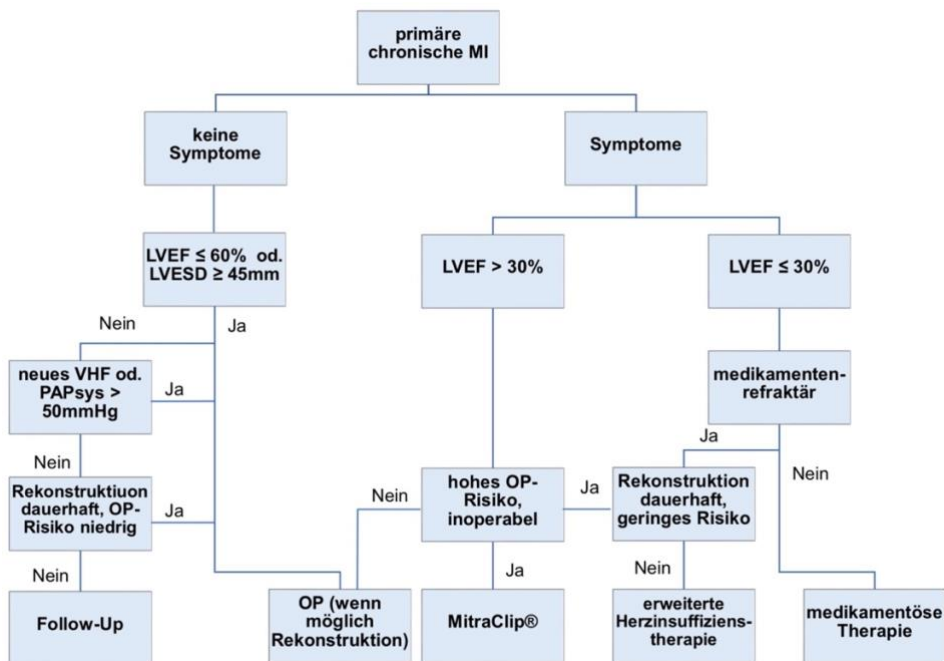


Abbildung 5: Vorgehen bei primärer MI (modifiziert nach Nickenig G et al²⁰)

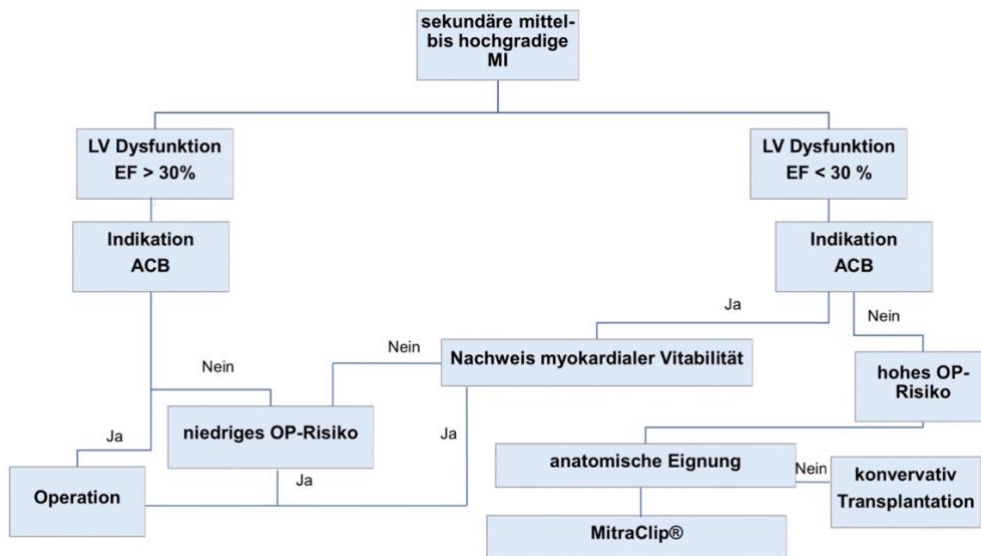


Abbildung 6: Vorgehen bei sekundärer MI (modifiziert nach Nickenig G et al²⁰)

1.1.5.3. Interventionelle Therapie

Außer dem bereits etablierten MitraClip® befinden sich weitere interventionelle Therapieansätze in der präklinischen Phase, wie beispielsweise die indirekte Anuloplastie. Hier werden Devices in den Koronarsinus implantiert um den Mitralklappenring zu verkleinern.¹⁵ Dies könnte auch das Ergebnis des MitraClip® verbessern und dessen Indikation erweitern, da viele Patienten auf Grund einer ungünstigen Anatomie für den MC ungeeignet erscheinen.³⁰ Ein Problem dieser Methode besteht darin, dass häufig eine Kompromittierung der Arterien, die dem Koronarsinus entspringen (häufig RCX und RCA), beobachtet werden konnte.³¹ In der präklinischen Phase konnte bereits gezeigt werden, dass die Koronarsinus-Devices zwar nur zu einer geringen Reduktion der funktionellen MI beitragen, jedoch ein sogenanntes „reverse remodelig“ des linken Ventrikels induzieren können, was auf lange Sicht zu einer Reduktion der MI und der linksventrikulären Dilatation und somit auch zu einer klinischen Besserung der Patienten führt.³² Eine Übersichtsarbeit zeigte jedoch, dass der LVEDD, als wichtiger Parameter zur Beurteilung des „reverse remodelig“ sich im postinterventionellen Beobachtungszeitraum kaum veränderte.³³ Auch Verfahren zu einer direkten Anuloplastie liegen vor. Auf Grund anatomischer Gegebenheiten ist bei der direkten Anuloplastie meist der hintere Anteil des

Klappenrings der Angriffspunkt. Die Schwierigkeiten dieses Therapieansatzes bestehen in Verkalkungen des Klappenrings, der Nähe des RCX und der Gefahr der Beschädigung der Klappensegel.³⁰ Ebenso scheint der kathetergestützte Mitralklappenersatz (TMVR) ein potentieller neuer Therapieansatz zu sein. Die ersten Erfahrungen wurden mit der ballonexpandierenden Aortenklappenprothese gemacht, die an degenerierten chirurgisch implantierten Bioprothesen platziert wurden (valve-in-valve-implantation).³⁴ Erste Ergebnisse der TMVR bei nativen, stark verkalkten Klappen zeigen die Praktikabilität der Methode, aber auch die damit einhergehenden Risiken. Häufige Komplikationen waren LVOT-Obstruktion, embolische Ereignisse und Perforation. Diese traten bei 20% der Patienten auf und führten meist zum Tod.³⁵ Des Weiteren gibt es verschiedene Systeme zur Implantation bei nativen, nicht-verkalkten Klappen, die sich überwiegend in der Testphase befinden und eine vielversprechende Option gegenüber der Chirurgie darstellen könnten.³⁶ Als letzte interventionelle Methode soll an dieser Stelle die Chorda-Implantation erwähnt werden. Die synthetischen Chordae werden am linksventrikulären Myokard, und am hinteren Klappensegel befestigt und können gegebenenfalls in der Länge angepasst werden um die Koadaption der Klappensegel zu verbessern.³⁷ Der TACT-Trial (transapical artificial chordae tendinae) zeigte bei einer Studie von 30 Patienten die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität dieser Methode.³⁸

1.2. Der MitraClip®

Der MitraClip® (Abbott, Menlo Park, Illinois) ist die bisher, mit bislang über 50.000 behandelten Patienten weltweit, am weitesten verbreitete interventionelle Therapie der chronischen MI.³⁹

1.2.1. Das Verfahren

1991 wurde erstmals zur chirurgischen Behandlung der MI die „edge-to-edge“-Technik von Alfieri angewandt.⁴⁰ Bei dieser Methode werden das anteriore und das posteriore Mitralklappensegel in der A2/P2-Region miteinander vernäht. Dies führt zu einer verbesserten Adaptation der Mitralklappensegel und somit zu einer

Reduktion der MI.⁴¹ Der katheterbasierte MitraClip® ahmt diese Operationstechnik nach und wurde 2003 erstmals erfolgreich an Patienten eingesetzt.⁴² 2008 erhielt der MitraClip® die CE-Kennzeichnung.⁴³ Der MC besteht aus einem dreiaxsigem System: dem MitraClip® selbst, einem steuerbaren Führungskatheter und einem Clip-Delivery-System (CDS).⁴⁴ Der MitraClip® ist eine entfaltbare Klammer, bestehend aus zwei 8mm langen Armen aus Kobalt-Chrom, die mit einem Polyesterüberzug versehen sind um das Gewebewachstum zu fördern.⁴⁵ Der 24-F Führungskatheter ist steuerbar und ermöglicht den perkutanen Zugang. An diesem ist das CDS angeschlossen, welches am proximalen Ende alle Steuerfunktionen enthält.⁴⁶

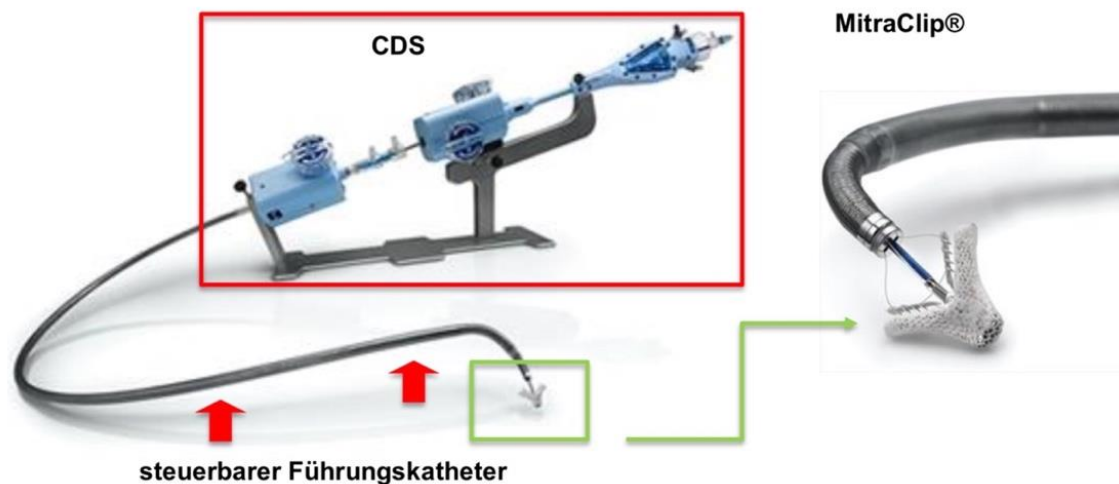


Abbildung 7: Das MitraClip® System. Übersichtsansicht mit allen drei Einheiten und Detailansicht der Klammer (modifiziert nach Abbott Vascular⁴⁷)

Das System wird über die Vena femoralis zunächst in den rechten Vorhof eingeführt. Nach anschließender transseptaler Punktion am schlagenden Herzen wird die Führung in den linken Vorhof eingebracht. Die Punktion erfolgt in der Regel auf Höhe der Fossa ovalis.⁴⁸ Durch die transseptale Punktion entsteht ein Vorhofseptumdefekt (ASD), der in der Regel keiner Therapie bedarf.⁴⁹ Der Clip wird nun auf 180° geöffnet und im Bereich des größten Insuffizienzrückstroms positioniert.⁴⁴ Durch Rotation des Clips wird eine senkrechte Ausrichtung zur Adaptionlinie im Insuffizienzbereich erreicht.⁴⁵ Nach Positionierung des Clips gelangt dieser durch weiteres Vorschieben des Katheters in den linken Ventrikel.

Die Mitralklappensegel liegen auf den Armen des Clips auf und werden durch Zurückziehen des Clips gefasst. Durch Schließen des Clips entstehen zwei Mitralklappenöffnungen, das so genannte „double orifice“.⁴³ Im Falle einer ungenügenden Reduktion der MI kann das System wieder geöffnet und der Clip repositioniert werden. Außerdem können weitere Clips eingesetzt werden.⁵⁰ Der gesamte Eingriff wird unter ständiger TEE Kontrolle durchgeführt um eine optimale Sicht zu gewährleisten.⁴³ Ähnlich wie bei der TAVI ist bei der Durchführung eines MitraClip® ein interdisziplinäres Herzteam erforderlich.⁴⁸

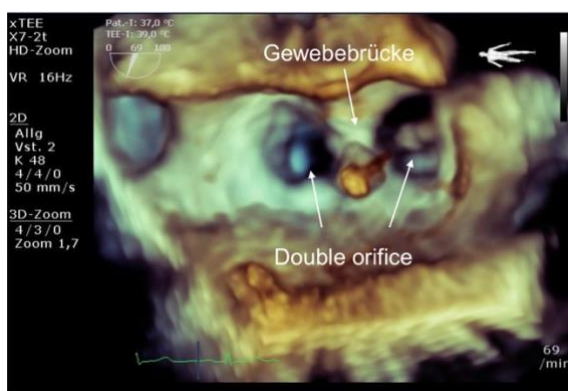


Abbildung 8: Double orifice in der 3D-Ansicht (aus dem UKT, Kardiologie)



Abbildung 9: Gewebebrücke und double orifice in der Echokardiografie (aus dem UKT, Kardiologie)

1.2.2. Indikation, Patientenselektion und Limitationen

Die sekundäre MI bildet derzeit die Hauptindikation für den MitraClip®.²⁰ Bei der primären degenerativ bedingten MI hängt die Durchführbarkeit einer interventionellen Therapie von den strukturellen Veränderungen ab. Jedoch existieren noch keine eindeutigen, wissenschaftlich begründeten Indikationen für die Therapie mittels MitraClip®.⁵¹ Gemäß der aktuellen Studienlage wird der MC als interventionelle Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener MI und NYHA III-IV, welche auf Grund von Risikofaktoren (Alter, Komorbiditäten, etc.) einem operativen Verfahren schwer zuführbar sind, empfohlen.^{28,51,52} Anatomische Einschlusskriterien, die in Studien (z.B. EVEREST-Studie) häufig zu finden sind, sind bei Patienten mit funktioneller MI eine Koaptationslänge von mindestens 2 mm und eine Koaptationstiefe von maximal 11 mm und bei Patienten mit degenerativer MI ein Flail-Abstand von maximal 9 mm und eine Flail-Weite von

14 mm. Außerdem ist ein Ursprung des Jets in der Nähe der A2/P2-Region vorteilhaft.⁴⁴ Eine wichtige Limitation des Verfahrens ist die fehlende Anuloplastie im Vergleich zur chirurgischen Alfieri-Methode.³⁷ Daher sind Patienten mit massiv erweitertem Klappenring ungeeignet für die Therapie mittels MC.³⁰ Des Weiteren kommt der Anuloplastie eine Schlüsselrolle bezüglich des Langzeitergebnisses zu.^{53,54} Eine weitere Einschränkung besteht in der Gefahr, eine iatrogene Mitralklappenstenose zu verursachen.⁵⁵ In der gängigen Literatur wird des Weiteren empfohlen, Patienten mit rheumatischer MI, schweren degenerativen Veränderungen am Klappenring oder an den Segeln, einer geringen Klappenöffnungsfläche (Öffnungsfläche $\leq 4 \text{ cm}^2$) oder intrakardialen Thromben vom MitraClip[®] auszuschließen.⁵⁶ Des Weiteren sollte das Verfahren bei Patienten mit Verlust der primären oder sekundären Sehnenfadenstrukturen, Schädigung beider Segel oder deren Perforation vermieden werden.^{57,58}

Gemäß einer aktuellen Studie von Stolfo et al. sind präinterventionelle Kriterien wie ein anteroposteriorer Diameter des Klappenrings von $\geq 35 \text{ mm}$ und ein LV- enddiastolischer Volumenindex (LVEDVi in ml/m^2) von $125 \pm 53 \text{ ml/m}^2$ ($p=0,018$) Prädiktoren für ein Versagen des MitraClip[®].⁵⁹ Der optimale MC-Patient hat gemäß den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Kardiologie eine hochgradige MI mit optimaler Klappenmorphologie, eine LVEF $< 30 \%$ und ein hohes Operationsrisiko.⁴⁸ Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass weitere Studien zur Festlegung konkreter, evidenzbasierter Einschlusskriterien für das MitraClip[®] Verfahren ausstehen. In jedem Falle ist eine exakte echokardiografische Voruntersuchung mit Bestimmung der Ätiologie der MI, der Morphologie der relevanten Strukturen und des subvalvulären Apparats, der LV-Funktion und Diameter, der Zuordnung des Regurgitationsjets zur A2/P2-Region und der Mitralklappenöffnungsfläche notwendig.^{5,15}

1.2.3. Postinterventionelle Nachsorge und Komplikationen

Um die Bildung von Thromben zu verhindern, ist eine Antikoagulation mit Heparin in der periprozeduralen Periode notwendig. Es wird empfohlen, diese ab der transeptalen Punktion zu beginnen.^{58,60} Die postinterventionelle gerinnungshemmende Therapie ist patientenabhängig und es gibt keine

evidenzbasierten Empfehlungen. Bei Patienten ohne Indikation für eine Antikoagulation (wie z.B. bei bestehendem VHF der Fall wäre), wird eine antithrombozytäre Therapie mit Aspirin (ASS) für 6 Monate bis lebenslang empfohlen. Zusätzlich zu ASS wird in den ersten 1-6 Monaten eine duale Therapie mit Clopidogrel durchgeführt. Bei Patienten mit bestehender Indikation für eine Antikoagulation, sollte diese im ersten Monat nach dem Eingriff durch einen Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) ergänzt werden.^{15,49,58,60} Des Weiteren sollten kurz- und mittelfristige klinische und echokardiografische Verlaufskontrollen erfolgen.¹⁵

Periprozedurale Komplikationen wie Schlaganfälle, Blutungen, Perikardergüsse u.a. sind selten.^{44,61} Eine Metaanalyse zeigt, dass transfusionsbedürftige Blutungen mit 9,7% die häufigste postinterventionelle Komplikation darstellen. Gefolgt von akutem Nierenversagen, Schlaganfall, Sehnenfadenabriss und Herzbeuteltamponade.⁶² Ebenso ist eine Loslösung des Clips oder eine Clip-Embolisation eine seltene, aber mögliche Komplikation.^{61,62} Weitere Studien bestätigen diese Daten und beschreiben den MitraClip® als komplikationsarmes und sicheres Verfahren.^{61,63,64} Die peri- sowie postinterventionelle (bis 30 Tage nach Intervention) Mortalitätsrate liegt zwischen 1% bis 6% je nach Studie.^{5,39,65,58,66}

1.2.4. Prognose und aktuelle Studienlage

Die erste Studie zur Durchführbarkeit und Sicherheit des MitraClip® war die EVEREST Phase I Studie (endovascular valve edge-to-edge repair study). Diese Studie umfasste 27 Patienten mit mäßiger bis schwerer MI. 85% der Patienten zeigten keine schweren Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention. Bei 82% zeigte der MC eine Reduktion der MI, bei 52% auf ≤ 2 Grad.⁶⁷ Die darauffolgende randomisierte und prospektive EVEREST II Studie stellte einen Langzeitvergleich zwischen der konventionellen chirurgischen Therapie und dem MitraClip® dar. Insgesamt wurden 279 Patienten in die Studie eingeschlossen. Im 1-Jahres und 5-Jahres Follow-up zeigte sich der MitraClip® als sichereres, aber weniger effektives Verfahren gegenüber der chirurgischen

Therapie. Jedoch konnte die Sicherheit und der Langzeiterfolg des MitraClip® bestätigt werden.⁶⁸ Eine Subgruppenanalyse der EVERST II deutet daraufhin, dass der MitraClip® bei älteren Patienten (> 70 Jahre) und Patienten mit stark reduzierter LV-Funktion den chirurgischen Verfahren, auch im Hinblick auf den Langzeiterfolg nicht unterlegen ist.⁶⁹ Dies bedarf jedoch genauerer Untersuchung. Eine weitere aktuelle Studie von Takagi et al. zeigte ebenfalls eine häufigere erneute Verschlechterung der MI nach MitraClip®, als nach chirurgischer Therapie bei ähnlichem Langzeitüberleben. Zu beachten ist hier aber auch das höhere Risikoprofil der Patienten, die den MC erhielten.⁷⁰ Die höhere Rezidivrate könnte auch Folge der beim MitraClip® fehlenden Anuloplastie sein, welche durch neue interventionelle Verfahren reduziert werden könnte.^{69,71} Eine Studie basierend auf dem deutschen TRAMI Register (TRAMI = transcatheter mitral valve intervention) zeigte eine bleibende Symptomverbesserung nach einem Jahr bei 63,7% der Patienten.⁷² Eine Subgruppenanalyse dieses Registers zeigte eine gleichbleibende Sicherheit und Effizienz auch bei älteren Patienten (> 76 Jahre).⁷³ Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der MitraClip® eine sichere Therapiemöglichkeit zur Behandlung der MI darstellt, mit akzeptablen Langzeitergebnissen, welche aber durch eine gezieltere Patientenselektion und gegebenenfalls ergänzend durch weitere interventionelle Verfahren, verbessert werden könnte.

1.3. Thrombozyten

Thrombozyten sind wichtige Zellen für Hämostase und Thrombose. Einerseits können sie Blutungen stoppen, andererseits können sie Arteriosklerose und Thrombose verursachen.⁷⁴

1.3.1. Bedeutung der Thrombozyten für die Gerinnung

Die Thrombozyten sind ein wichtiger Bestandteil der primären Hämostase. Diese beinhaltet eine Vasokonstriktion und die Bildung eines Plättchenthrombus.² Durch Gefäßverletzung und der damit einhergehenden Freilegung des Endothels kommt es zu folgenden Reaktionen: Plättchen heften sich über ihre

Oberflächenrezeptoren (z.B. GP Ib/IX) und den von der subendothelialen Oberfläche exprimierten von Willebrandfaktor (vWF) an freigelegtes Kollagen an.⁷⁵ Durch die Adhäsion werden die Thrombozyten aktiviert und sezernieren den Inhalt ihrer Granula (ADP, Kalzium, Serotonin, etc.). Ebenso wird in ihrer Membran die Synthese und Freisetzung von Thromboxan A₂ angeregt. Im Plasma wirken die sezernierten Substanzen als Aktivatoren für zirkulierende Thrombozyten und regen sie zur Aggregation an die bereits an der Gefäßwand adhärenen Thrombozyten an. Es bildet sich ein primärer Thrombus.³ Außerdem wird ebenso die sogenannte alpha-Granula freigesetzt, die Polypeptide beinhaltet wie Fibrinogen und vWF, die sowohl zur primären, als auch zur sekundären Hämostase beitragen.⁷⁶ Des Weiteren enthalten die Plättchen weitere Granula, die sie sezernieren: die elektronendichte Granula und Lysosomen, wobei die alpha-Granula die ergiebigste Granula darstellt.⁷⁷ Durch die Plättchenadhäsion wird aber auch eine morphologische Veränderung der Thrombozyten ausgelöst. Sie ändern sich von einer scheibenförmigen in eine kugelige Form mit Pseudopodien. Dies begünstigt die Plättchenaggregation untereinander.⁷⁸ Dieser primär gebildete Thrombus wird durch Fibrin gestärkt.⁷⁹ Bei einer schweren Thrombozytopenie (< 20.000 / μ L) oder Funktionsstörung der Thrombozyten, kommt es folglich zu einer längeren Blutungszeit nach einer Verletzung und zu petechialen Blutungen.² Unter physiologischen Bedingungen interagieren Thrombozyten nicht mit dem Gefäßendothel, was einen natürlichen Schutz gegen Thrombose darstellt.⁸⁰ Des Weiteren verhindern zahlreiche Inhibitoren eine überschießende Blutgerinnung. Hierzu gehören das Antithrombin (AT) und die Proteine C und S. Ebenso stehen die Aktivierung und die Hemmung der Fibrinolyse unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht.² Während der venösen Bildung einer Thrombose eher eine Überaktivität der Gerinnungsfaktoren zu Grunde liegt, entstehen arterielle Thromben meist auf Grund einer, z.B. durch Artherosklerose, veränderten Gefäßwand.⁸¹ Im venösen System spielt vor allem die Virchow - Trias (Veränderungen der Gefäßwand, der Strömungsgeschwindigkeit und der Zusammensetzung des Blutes) bei der Thrombenbildung eine Rolle. Dahingegen ist bspw. bei einem Myokardinfarkt die übermäßige Aktivierung von

Thrombozyten durch freiliegendes Endothel maßgebend.^{82,83} Ein arterieller Thrombus bildet sich meist an einem rupturierten arteriellen Plaque. Risikofaktoren für arterielle Thrombenbildung sind Artherosklerose, Bluthochdruck, Gefäßanomalien und Fremdkörper (z.B. Stent oder auch ein MitraClip®).⁷⁸

1.3.2. Thrombozytenaggregationshemmer

Da, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, den Thrombozyten eine Schlüsselrolle in der Bildung arterieller Thromben zu kommt, ist deren Hemmung essentiell bei der Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse. Aspirin war der erste zugelassene Thrombozytenaggregationshemmer.⁷⁴ Die Wirkung von ASS beruht auf einer irreversiblen Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase (COX) durch Acetylierung eines Serinrestes im aktiven Zentrum des Enzyms.⁷⁹ Dadurch wird die Bildung des thrombozytenaktivierenden Enzyms Thromboxan A2 gehemmt.⁸⁴ Seit 1974 sind Thienopyrimidinderivate bekannt.⁷⁴ Hier handelt es sich um Antagonisten am P2Y₁₂-Rezeptor, einem ADP-Rezeptor, der die ADP-abhängige Thrombozytenaggregation vermittelt.⁸⁵ 1996 konnte gezeigt werden, dass ASS in Kombination mit Ticlopidin eine effektive Thrombose Prophylaxe nach einem Koronararterienstent darstellt.⁸⁶ Jedoch kam es in wenigen Fällen unter der Therapie mit Ticlopidin zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Neutropenie auf Grund der Knochenmarkstoxizität und TTP.^{87,88} 1998 wurde Clopidogrel, ein weiteres Thienopyrimidin zugelassen. Es zeigte sich in seiner antithrombozytären Wirkung dem ASS überlegen⁸⁹ bei einem zugleich günstigeren Nebenwirkungsprofil als Ticlopidin.⁹⁰ Clopidogrel ist ein Prodrug und wird erst über eine Cytochrom-P-450 abhängige Oxidation in seinen aktiven Metaboliten gewandelt. Zahlreiche Studien zeigen, dass die Wirksamkeit von Clopidogrel in Abhängigkeit von der genetischen Variabilität (Polymorphismus) der Aktivität des Enzyms CYP2C19 schwanken kann.^{91,92,93,94} Ein weiteres zugelassenes Thienopyridin ist Prasugrel. Prasugrel zeichnet sich gegenüber Clopidogrel durch seine effektivere antithrombotische Wirksamkeit, geringere Schwankungen der Plättchenhemmung, aber auch durch ein höheres Blutungsrisiko aus.⁹⁵ Nach heutigem Standard ist Prasugrel Patienten mit akutem

Koronarsyndrom und tolerablem Blutungsrisiko vorbehalten.⁹⁵ Ticagrelor ist ein non-Thienopyridin-P2Y12-Inhibitor, bedarf als direkter Antagonist am P2Y12-Rezeptor keiner Biotransformation und ist reversibel.⁹⁶ Dadurch ergibt sich einerseits ein schnellerer Wirkungseintritt als bei Clopidogrel und Prasugrel und andererseits eine verkürzte Wirkdauer nach Absetzen des Medikaments.⁹⁷ Letzteres ist beispielsweise vor Operationen vorteilhaft. Sowohl Prasugrel, als auch Ticagrelor weisen eine stärkere Plättchenhemmung als Clopidogrel auf und zeigen sich effektiver in der Reduktion von Mortalität, Herzinfarkt und Schlaganfällen. Demgegenüber steht ein erhöhtes Blutungsrisiko.^{97,98} Weitere Studien zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Prophylaxe einer Stentthrombose nach Stentimplantation.^{99,100} Weitere Thrombozytenhemmer stellen Antagonisten am GP IIb/IIIa Rezeptor, wie Abciximab, Eptifibatide und Tirofiban dar. Diese werden intravenös verabreicht und weisen eine hohe antithrombozytäre Wirkung, aber auch ein stark erhöhtes Blutungsrisiko auf.¹⁰¹

1.4. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, relevante Faktoren eines postinterventionellen Thrombozytenabfalles zu identifizieren. Dabei soll der Einfluss der antithrombozytären Therapie genauer betrachtet werden. Die verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer sollen im Hinblick auf deren Einfluss auf einen relevanten Thrombozytenabfall untersucht werden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten sollen evaluiert werden. Bereits bei perkutanen koronaren Interventionen (PCI) und der interventionellen Aortenklappenimplantation (TAVI) konnte im folgenden Zeitraum ein Verlust der Thrombozyten festgestellt werden, der nicht im Zusammenhang mit postinterventionellem Blutverlust steht.^{102,103} Der Thrombozytenverlust post-TAVI ist zudem mit einer schlechteren Prognose und höheren Mortalität verbunden.¹⁰⁴ Als mögliche Ursache des Thrombozytenverlustes werden unter anderem eine Plättchenaktivierung und Hämolyse durch „shear stress“ und eine eventuelle Stenosekomponente vermutet.^{102,105} Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der antithrombozytären Therapie auf den postinterventionellen Thrombozytenabfall nach MitraClip®.

2. Material und Methoden

2.1. Datenbasis und Patientenkollektiv

Von 2011 bis 2015 wurden in der kardiologischen Abteilung der Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Tübingen 180 Patienten mit chronischer primärer Mitralklappeninsuffizienz mit einem MitraClip® behandelt und in die Studie aufgenommen. Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs betrug 76 Jahre (+/- 9 Jahre, Standardabweichung). Die Patientendaten wurden in einer Excel Tabelle gesammelt und retrospektiv ergänzt. Als Grundlage hierfür diente klinikinterne Software wie beispielsweise Meona (Meona GmbH, Freiburg) und ISH (i.s.h.med, Cerner Corporation, Missouri). So konnten auch im Nachhinein weitere relevante Daten wie Laborparameter, Medikationen und klinische, sowie periprozedurale Merkmale ergänzt werden. Die präinterventionelle Medikation ließ sich meist im Aufnahmebefund, oder im Arztbrief feststellen. Einen Ausschnitt über die gesamte Datenbasis gibt Tabelle 3. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt, ein schriftliches Einverständnis liegt vor. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission (270/2011BO1) genehmigt. Sie entspricht der Deklaration von Helsinki und den Leitlinien für gute klinische Praxis.^{106, 107, 108}

2.2. Statistische Analyse

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS durchgeführt (Version 25.0, SPSS Inc., Chicago). Hierzu wurde die Excel-Datei in SPSS importiert und die Variablen skaliert. Nicht-parametrische Daten wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests beziehungsweise bei der Betrachtung von mehr als zwei Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Tests analysiert und auf statistische Signifikanz getestet. Die Ergebnisse sind in Form von Box-Plots mit dem Median, sowie den 25. und 75. Perzentilen dargestellt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ ist als statistisch signifikant zu betrachten.

Tabelle 3: Basischarakteristika

Geschlecht	Anzahl	Anzahl in %
männlich	122	67,80%
weiblich	58	32,2%

KHK	Anzahl	Anzahl in %
1-Gefäß-KHK	152	84,4%
2-Gefäß-KHK	54	30,0%
3-Gefäß-KHK	9	5,0%

kardiovaskuläre Risikofaktoren	Anzahl	Anzahl in %
Bluthochdruck	152	84,4%
Diabetes mellitus	54	30,0%
Raucher	9	5,0%
Ex-Raucher	24	13,3%
Hyperlipoproteinämie	107	59,4%

Komorbiditäten	Anzahl	Anzahl in %
dilatative Kardiomyopathie	25	13,9%
paroxysmales VHF	35	19,4%
permanentes VHF	90	50,0%
chronisches Nierenversagen	91	50,6%
davon dialysepflichtig	10	5,6%
stattgehabte TIA	18	10,0%
stattgehabter Myokardinfarkt	59	32,8%
Z.n. TAVI	9	5,0%

präinterventionelle LV-Funktion	Anzahl	Anzahl in %
normal (>55%)	17	9,4%
mittelgradig eingeschränkt (>35%)	83	46,1%
hochgradig eingeschränkt (<35%)	68	37,8%

präinterventionelle Medikation	Anzahl	Anzahl in %
ASS	73	40,6%
P2Y12-Inhibitoren	52	38,9%
DAPT	40	22,2%
Heparin	31	17,2%
OAK	73	40,6%

Implantierte Clips	Anzahl	Anzahl in %
kein Clip	1	0,6%
1 Clip	63	35,6%
2 Clips	94	52,2%
3 Clips	14	7,8%
4 Clips	3	1,7%

präinterventionelle MI	Anzahl	Anzahl in %
Grad 2	3	1,7%
Grad 2-3	30	16,7%
Grad 3	144	80,0%

postinterventionelle MI	Anzahl	Anzahl in %
Grad 1	96	53,3%
Grad 1-2	51	28,3%
Grad 2	17	9,4%
Grad 2-3	4	2,2%
Grad 3	4	2,2%

2.3. Die Intervention

Der MitraClip® wurde im Hybrid-OP des Universitätsklinikums Tübingen standardgemäß im Expertenteam und unter ständiger echokardiografischen und röntgenographischer Kontrolle durchgeführt. In der Regel erfolgte der Eingriff ohne Vollnarkose in tiefer Sedierung. Im Durchschnitt dauerte ein Eingriff 60-90 Minuten. Postprozedural erfolgte eine Verlegung auf die Intensivstation des Hauses. Bei unkompliziertem Verlauf erfolgte eine baldige Verlegung auf die klinikeigene Chest Pain Unit (CPU), eine Station mit intermediärer Überwachung, bevor die Patienten auf die kardiologische Normalstation verlegt wurden. Bei den zuletzt durchgeführten Eingriffen erfolgte teilweise auch eine direkte Verlegung auf die CPU und anschließend, nach einem Tag Überwachung und positivem Verlauf, die Verlegung auf die Normalstation. Auf eine intensivmedizinische Überwachung wird heutzutage, wenn möglich, verzichtet.

Des Weiteren erfolgten in der Regel echokardiographische Verlaufskontrollen nach 1, nach 6 und nach 12 Monaten.

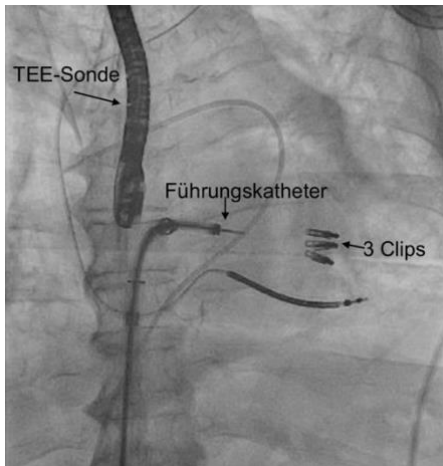


Abbildung 10: periinterventionelle Röntgenaufnahme (Universitätsklinikum Tübingen, Kardiologie)

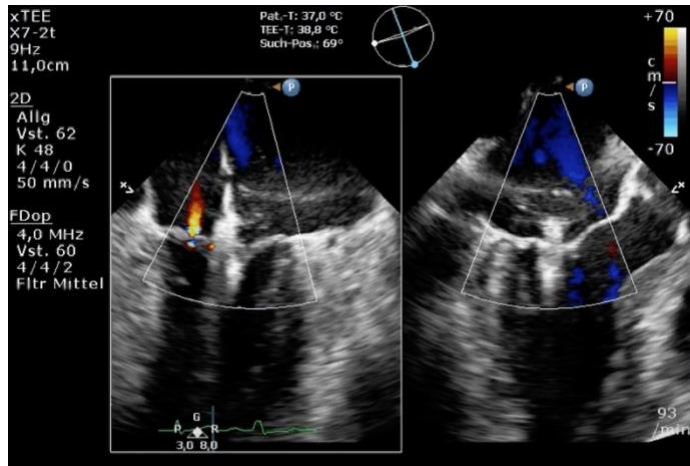


Abbildung 11: echokardiografische Verlaufskontrolle (Universitätsklinikum Tübingen, Kardiologie)

2.4. Thrombozyten

Die Thrombozyten wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen aus venösem EDTA-Blut mittels Durchflusszytometrie ausgezählt. Routinemäßig werden bei allen Patienten bei der Aufnahme relevante Laborparameter bestimmt. Dazu gehört zum Beispiel ein Differentialblutbild, sowie Leber- und Nierenfunktionsparameter. Weitere Blutbestimmungen folgten in der Regel vom ersten bis fünften postinterventionellen Tag.

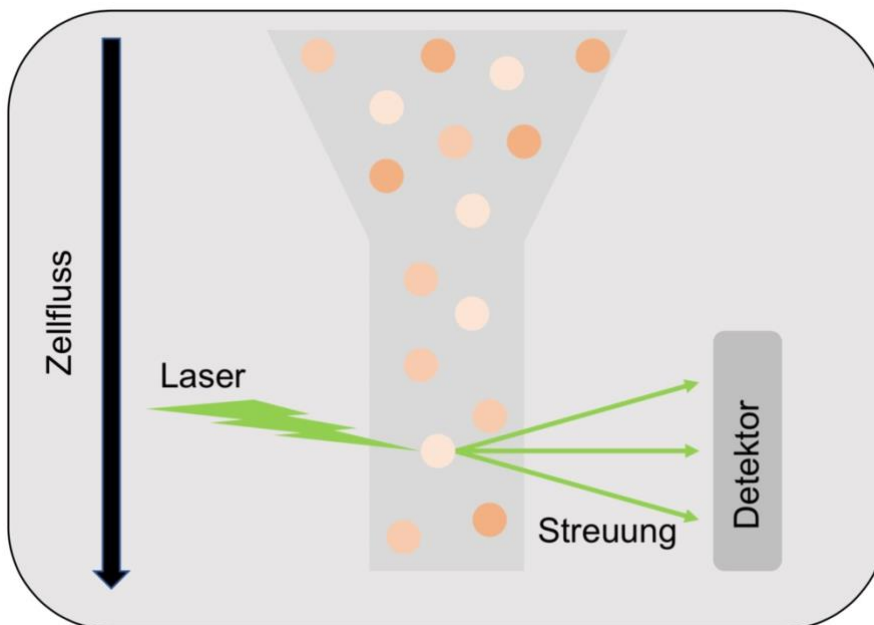


Abbildung 12: schematische Darstellung der Durchflusszytometrie¹⁰⁹

3. Ergebnisse

Alle Patienten der Kohorte weisen eine degenerativ bedingte MI auf. Eine sekundäre, funktionelle MI lag bei keinem der Patienten des Gesamtkollektivs vor. Die postinterventionelle Hospitalisierung betrug im Mittel 12,5 Tage. 3 Patienten mussten sich innerhalb der ersten 30 Tage nach MitraClip® einer operativen Mitralklappenkorrektur unterziehen, 2 Patienten innerhalb der weiteren 12 Monate. Nur 1 Patient erhielt innerhalb der ersten 30 Tage einen weiteren MitraClip®. Weitere 4 Patienten mussten innerhalb des ersten Jahres reinterveniert werden. In der postinterventionellen Echokardiografie wiesen 86% der Patienten nur noch eine milde MI auf. Im 30-Tage Follow-up wiesen noch 76% der Patienten eine $MI \leq 2$ auf. 2 Patienten verstarben während der Intervention, 6 innerhalb eines Monats postinterventionell und weitere 8 Patienten innerhalb eines Jahres. Zu postinterventionellen Blutungen kam es bei 2 Patienten in den ersten 30 Tagen. Weiter Komplikationen waren bei einem Patienten ein Myokardinfarkt (NSTEMI) und bei einem Patienten eine transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb von 30 Tagen postinterventionell. Bei insgesamt 2 Patienten konnte ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern beobachtet werden. 21 Patienten erlitten eine erneute kardiale Dekompensation innerhalb eines Monats, bei weiteren 28 Patienten kam es innerhalb eines Jahres zu einer erneuten Dekompensation.

3.1. Thrombozyten- und HB-Verlauf

Bei insgesamt 93 Patienten kam es postinterventionell zu einem Thrombozytenabfall von mindestens 50.000 Thrombozyten/ μ l. Dabei handelt es sich um 62% der Patienten. Da der größte Thrombozytenabfall am 3. postinterventionellen Tag festgestellt werden konnte, dient dieser in allen folgenden Analysen als Bezugsbasis. Bei insgesamt 21 Patienten lag am 3. postinterventionellen Tag eine Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu$ l vor. Ein Thrombozytenverlust nach MitraClip® ist demnach von klinischer Relevanz. Dies bestätigt auch Abbildung 13 die den Thrombozytenverlauf nach MC darstellt. Im

Vergleich hierzu ist daneben der HB-Verlauf dargestellt. Bei insgesamt 14 Patienten war der postinterventionelle Hämoglobin-Wert ≤ 8 mg/dl.

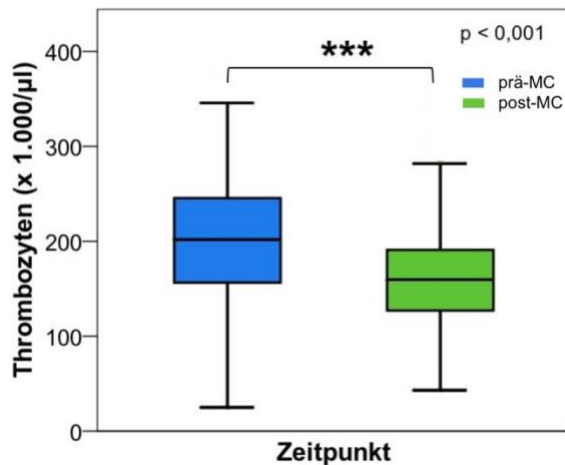


Abbildung 13: Thrombozyten-Verlauf vor und nach MitraClip®

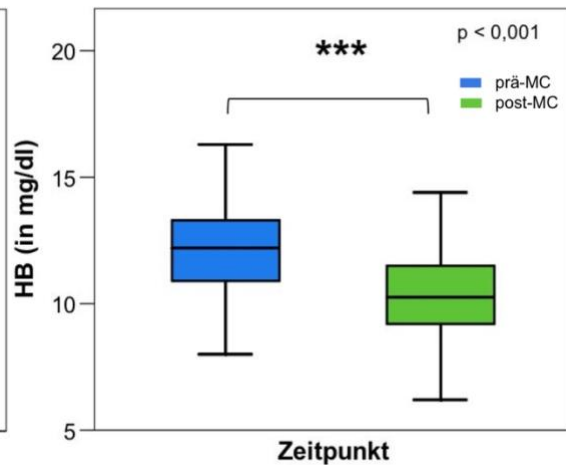


Abbildung 14: HB-Verlauf vor und nach MitraClip®

Der Median der Thrombozytenzahl liegt bei 202.000/ μ l vor beziehungsweise 159.500/ μ l nach MitraClip®. Die 25. Perzentile bei 156.300/ μ l beziehungsweise 126.800/ μ l, sowie die 75. Perzentile bei 246.300/ μ l (vor MC) und 191.300/ μ l (nach MC). Auch hier wird die Abfalltendenz deutlich ersichtlich. Für die Mittelwerte ergeben sich präinterventionell 213.100/ μ l und postinterventionell 169.900/ μ l mit einer Standardabweichung von 89.700/ μ l beziehungsweise 81.700/ μ l. Der Median des Thrombozytenabfalles in absoluter Zahl beträgt 42.500/ μ l, der Mittelwert 45.600/ μ l. Der Analyse der Werte liegen 166 Daten zu Grunde, da post-MC nur bei 166 Patienten die Laborwerte nachvollzogen werden konnten. Der HB-Verlauf zeigt ebenfalls eine Abwärtstendenz auf. Der mittlere HB-Wert vor MC beträgt 12,1 mg/dl, post-MC beläuft er sich noch auf 10,4 mg/dL. Präinterventionell liegt der Median bei 12,2 mg/dl, postinterventionell bei 10,3 mg/dl. Die 25. Perzentile liegt bei 10,9 mg/dl prä-MC und 9,3 mg/dl post-MC, die 75. Perzentile bei 13,3 mg/dl beziehungsweise bei 11,5 mg/dl. Beide Ergebnisse, sowohl der postinterventionelle Thrombozytenverlust, als auch der HB-Abfall nach MitraClip® sind mit $p \leq 0,001$ von höchster statistischer Signifikanz. Zu erwähnen ist zusätzlich, dass keiner der Patienten peri- oder postprozedural auf Grund massiver Blutverluste eine Bluttransfusion erhielt. Daher lässt sich der

Thrombozytenverlust nicht allein auf Grund eines interventionsbedingten Blutverlustes erklären.

3.2. Präinterventionelle Medikation

Zunächst soll aufgezeigt werden, welche antithrombozytären Medikamente in welcher Häufigkeit angewendet wurden. Gewertet wurden alle Patienten, bei denen die präinterventionelle Medikation eindeutig zugeordnet werden konnte und bei denen sowohl die prä-, als auch die postinterventionelle Thrombozytenzahl vorlag. Datensätze, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen und flossen nicht in die folgenden Analysen mit ein. Insgesamt konnten 152 Patienten gewertet werden. Zuerst lässt sich feststellen, dass bei insgesamt 73 Patienten der gewerteten Datenbasis keine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer vorlag. Diese Patienten ohne jegliche Form einer Plättchenhemmung gelten in den folgenden Analysen als Bezugsbasis oder „Kontrollgruppe“ um den Einfluss der verschiedenen antiaggregativen Medikamenten bewerten zu können.

Eine präinterventionelle Einnahme von Aspirin konnte bei 67 Patienten festgestellt werden, davon lag bei 37 Patienten zusätzlich eine Therapie mit einem ADP-Hemmer vor, also eine duale Plättchenhemmung. Ausschließlich Aspirin erhielten demnach nur 30 Patienten. Insgesamt konnten 49 Patienten eine Einnahme von P2Y12-Inhibitoren vorweisen, davon erhielten 45 Patienten Clopidogrel und nur 4 Patienten Ticagrelor. Keiner der Patienten des gesamten Kollektivs erhielt Prasugrel. Die Einnahme von Ticagrelor lag immer in Kombination mit Aspirin vor, während 12 Patienten eine Monotherapie mit Clopidogrel erhielten. Die Abbildungen 15 bis 18 zeigen die Häufigkeitsverteilung der verwendeten Thrombozytenaggregationshemmern übersichtlich auf.

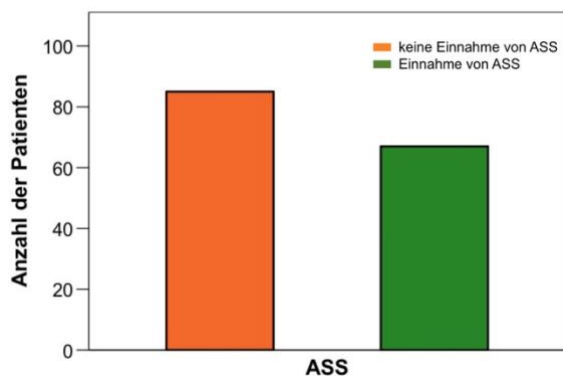


Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit Einnahme von Aspirin

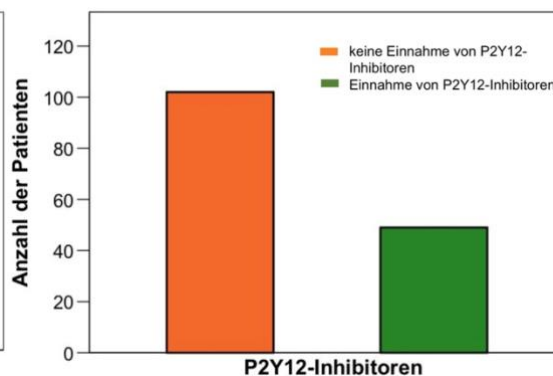


Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit Einnahme von P2Y12-Inhibitoren

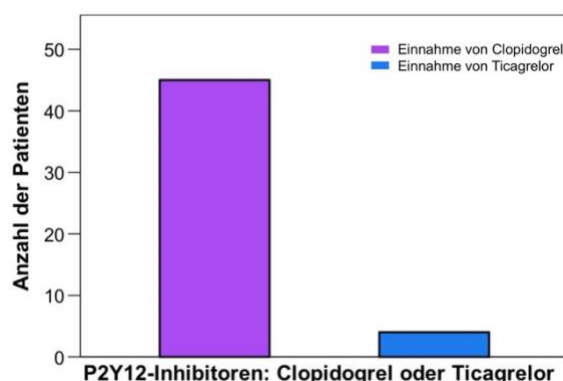


Abbildung 17: Anzahl der Einnahme von Clopidogrel oder Ticagrelor

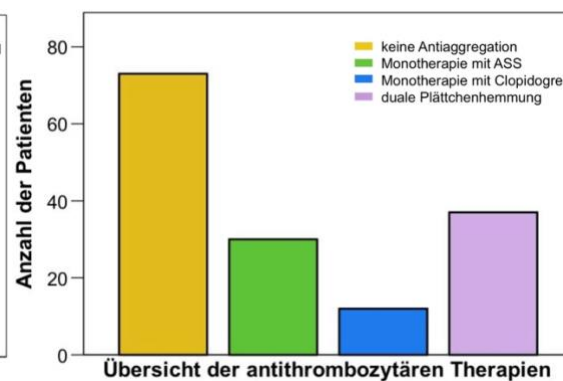


Abbildung 18: Übersicht der Anwendung der einzelnen Therapieformen

Wie den vorangegangenen Analysen entnommen werden kann, erhielten insgesamt 73 Patienten des gewerteten Patientenkollektivs keine antithrombozytäre Therapie. Der Grund hierfür besteht darin, dass diese Patienten unter einer (oralen) Antikoagulation (OAK) standen. 46 Patienten dieser Gruppe nahmen Phenprocoumon (Marcumar) ein, bei 7 Patienten bestand eine Therapie mit Rivaroxaban (Xarelto) und jeweils 2 Patienten nahmen Apixaban (Eliquis) und Dabigatranetexilat (Pradaxa) ein. Demnach erhielten insgesamt 57 Patienten eine OAK. Die restlichen 16 Patienten erhielten Heparin. 2 Patienten dieser Gruppe erhielten unfraktioniertes Heparin und 14 Patienten niedermolekulares Heparin. Darunter erhielten 6 Patienten Certoparin-Natrium (Monoembolex), weitere 7 Patienten erhielten eine Therapie mit Enoxaparin-Natrium (Clexane) und 1 Patient mit Tinzaparin (Innohep).

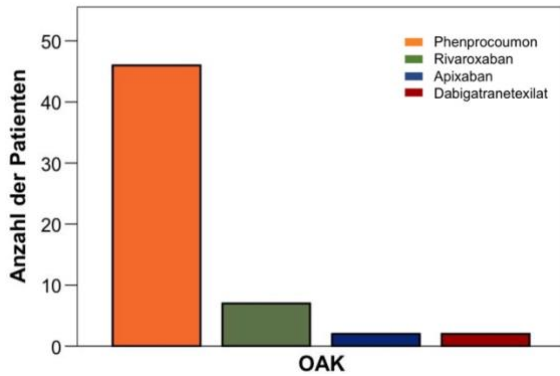


Abbildung 19: Übersicht der Häufigkeitsverteilung oraler Antikoagulanzen

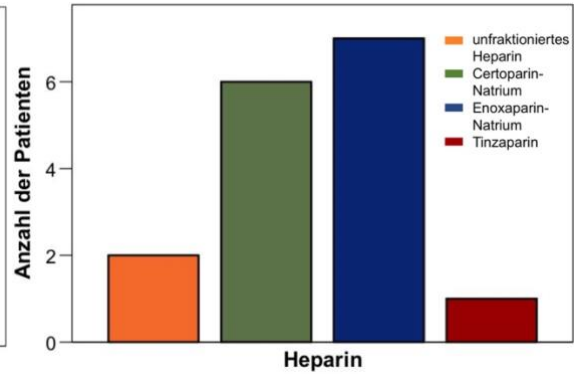


Abbildung 20: Übersicht der Häufigkeitsverteilung von Heparin

3.3. Aspirin

Betrachten wir nun den Einfluss der präinterventionellen antithrombozytären Therapie auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf. Als Thrombozytenaggregationshemmer wurden ASS und/oder P2Y12-Inhibitoren verwendet. Diese sollen nun zuerst einzeln betrachtet werden. In den Abbildungen 21 und 22 ist der Unterschied der Einnahme von ASS im Vergleich zu einem Verzicht auf jegliche Antiaggregation dargestellt.

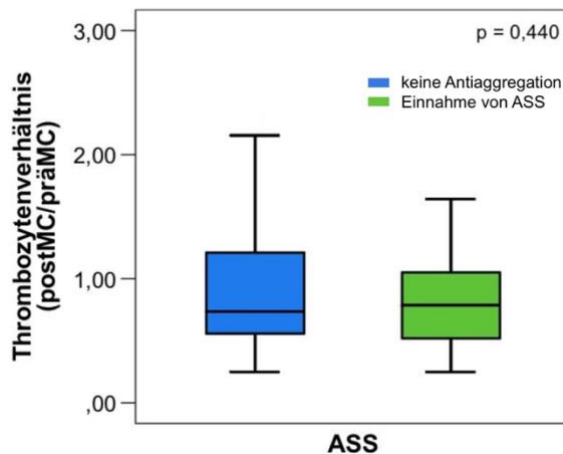


Abbildung 21: Einfluss der Einnahme von ASS auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf

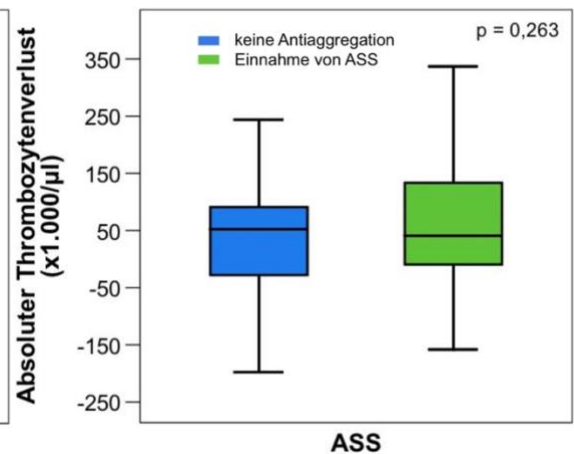


Abbildung 22: Einfluss der Einnahme von ASS auf den absoluten post-interventionellen Thrombozytenverlauf

Auf der y-Achse ist das Verhältnis der Thrombozyten dargestellt. Dies wurde berechnet, indem die postinterventionelle Thrombozytenzahl durch die präinterventionelle Thrombozytenzahl geteilt wurde. Folglich bedeutet ein höherer Wert, einen vorteilhafteren Thrombozytenverlauf. Umso näher der Wert an 1,0 liegt, desto geringer war der Thrombozytenverlust. Auf der x-Achse ist ersichtlich ob ASS eingenommen wurde oder keine Antiaggregation vorlag. Insgesamt erhielten 73 Patienten ASS, 93 Patienten erhielten kein ASS und bei 14 Patienten konnte nicht eindeutig nachvollzogen werden, ob präinterventionell eine Einnahme bestand, daher flossen diese Patienten nicht in die Analyse ein. Bei weiteren 6 Patienten, die ASS einnahmen und bei 8 Patienten, bei denen keine Einnahme bestand, lag die postinterventionelle Thrombozytenanzahl nicht vor, daher konnten diese ebenfalls nicht gewertet werden. Bei 12 der Patienten die kein ASS einnahmen, bestand aber eine Therapie mit Clopidogrel. Insgesamt wurden demnach 73 Patienten ohne Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers und 67 Patienten unter ASS Therapie miteinbezogen. Der Median des Thrombozytenverhältnisses liegt bei 0,79 bei Einnahme von ASS und bei 0,73 wenn keine Antiaggregation vorlag. Der Mittelwert liegt bei 0,84 beziehungsweise 0,93. Die 25. Perzentile beträgt 0,50, die 75. Perzentile 1,06 bei der Einnahme von ASS. Ohne ASS Therapie ergeben sich hierfür Werte von 0,56 (25. Perzentile) und 1,21 (75. Perzentile). Das statistische Signifikanzniveau beträgt $p = 0,440$. Die absoluten Werte des Thrombozytenverlaufs zeigt Tabelle 4 (S. 43) am Ende der Ergebnisse.

3.4. P2Y12-Inhibitoren

Eine Thrombozytenaggregationshemmung erfolgte jedoch nicht nur mit Aspirin, sondern auch ADP-Hemmer kamen zum Einsatz. Bei der Betrachtung der Einnahme von P2Y12-Inhibitoren im Vergleich zu keiner antithrombozytären Therapie, ergibt sich folgende Grafik:

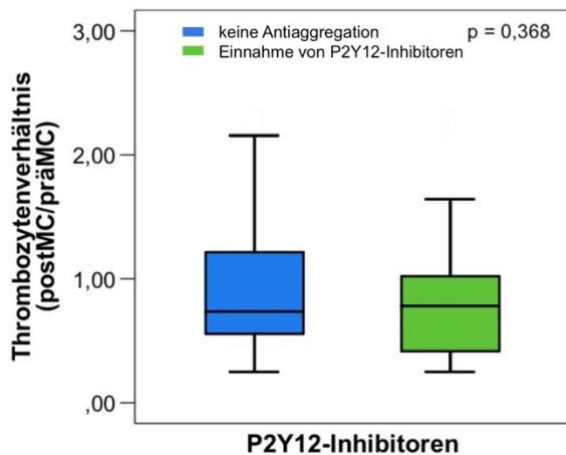


Abbildung 23: Einfluss der Einnahme von P2Y12-Inhibitoren auf den post-interventionellen Thrombozytenverlauf

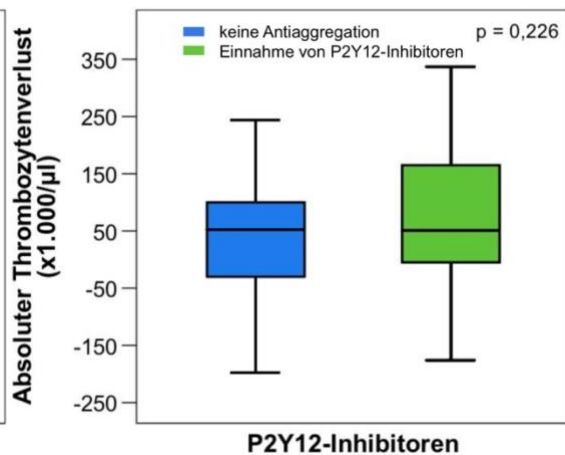


Abbildung 24: Einfluss der Einnahme von P2Y12-Inhibitoren auf den absoluten postinterventionellen Thrombozytenverlauf

Auch hier wurde auf der y-Achse das Verhältnis der Thrombozytenzahl post- zu präinterventionell und die präinterventionelle Einnahme von P2Y12-Inhibitoren auf der x-Achse dargestellt. Insgesamt nahmen 53 Patienten P2Y12-Inhibitoren ein, hiervon konnten 49 Daten gewertet werden. Bei 73 Patienten bestand keine Antiaggregation, auch keine Einnahme von ASS. Für die Einnahme von P2Y12-Inhibitoren lässt sich ein Median von 0,78 und ein Mittelwert von 0,80 für das Thrombozytenverhältnis feststellen. Die 25. und 75. Perzentile liegen bei 0,40 und 1,03. Im Vergleich dazu ergibt sich bei Nicht-Einnahme von P2Y12-Inhibitoren ein Median von 0,73 und ein Mittelwert von 0,93. Die 25. Und 75. Perzentilen liegen hier bei 0,56 und 1,22. In absoluten Zahlen betrachtet kommt es unter der Therapie mit Thienopyridinen zu einem mittleren Thrombozytenabfall von 76.000/μl (Median = 51.000/μl), wohingegen der Verlust ohne derartige Therapie im Mittel nur 37.500/μl (Median = 52.500/μl) beträgt. Vor allem bei den Mittelwerten und den Perzentilen zeigen sich hier doch deutlichere Unterschiede. Jedoch sollte bedacht werden, dass das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist ($p = 0,234$). Eine Übersicht des absoluten Thrombozytenabfalles findet sich ebenfalls in Tabelle 4 (Seite 42).

Zu beachten ist jedoch, dass es unterschiedliche Thienopyridine gibt, die einen unterschiedlichen Einfluss auf das postinterventionelle Thrombozytenverhalten

haben könnten. Daher sollte eine genauere Betrachtung der Einnahme von P2Y12-Inhibitoren und der Analyse der unterschiedlichen Medikamente vollzogen werden.

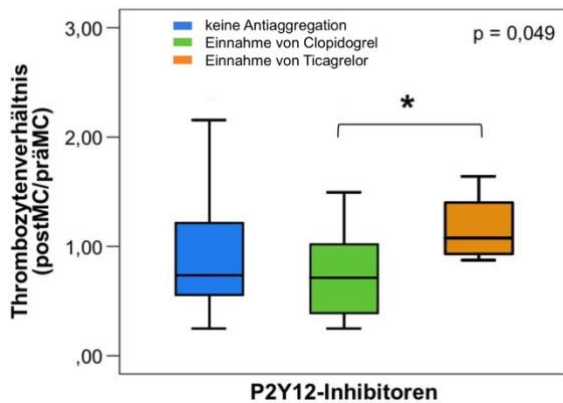


Abbildung 25: Einfluss der Einnahme von Clopidogrel und Ticagrelor auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf

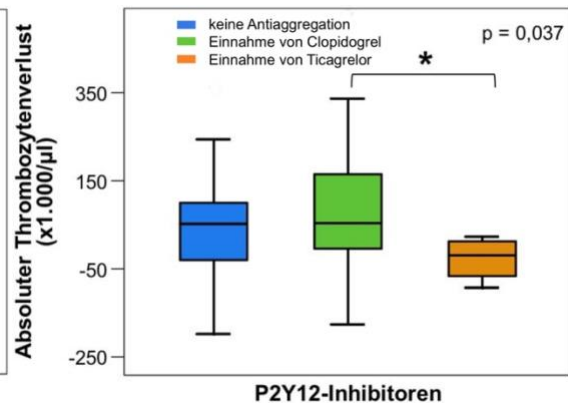


Abbildung 26: Einfluss der Einnahme von Clopidogrel und Ticagrelor auf den absoluten postinterventionellen Thrombozytenverlauf

Die Werte der Gruppe ohne Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern wurden in den vorherigen Abschnitten schon beschrieben. Hier ergibt sich keine Änderung, da auf dieselbe Datenbasis Bezug genommen wurde, die Werte bleiben entsprechend unverändert. Der Median und der Mittelwert für das Verhältnis der Thrombozyten vor und nach Intervention liegt hier bei präinterventioneller Einnahme von Ticagrelor verhältnismäßig hoch bei 1,08 und 1,17. Wohingegen diese Werte für Clopidogrel 0,71 (Median) und 0,76 (Mittelwert) betragen. Ebenso ergeben sich für die Perzentilen größere Unterschiede. Die 25. Perzentile liegt bei 0,39 für die Einnahme von Clopidogrel, hingegen bei 0,90 für Ticagrelor. Für die 75. Perzentile ergibt sich ein Wert von 1,02 bei Clopidogrel und 1,52 bei Ticagrelor. In absoluten Zahlen betrachtet, kommt es unter Einnahme von Clopidogrel zu einem durchschnittlichen Thrombozytenabfall von 85.200/µl (Median = 54.000/µl), wohingegen bei Ticagrelor kein Verlust, sondern ein Zuwachs an Thrombozyten von im Mittel 27.000/µl (Median = 19.000/µl) beobachtet werden kann (zur Übersicht zu den absoluten Zahlen siehe Tabelle 4 auf Seite 42). Das Ergebnis weist keine statistische Signifikanz ($p = 0,103$) auf. Limitierend ist auch die Tatsache, dass

lediglich 4 Patienten im vorliegenden Datensatz Ticagrelor einnahmen. Bei keinem Patienten bestand eine Therapie mit Prasugrel. Im Gegensatz dazu konnten 45 Patienten, die Clopidogrel einnahmen, gewertet werden. Daher ist die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses unklar.

3.5. Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Bislang noch nicht betrachtet wurden diejenige Patienten, die präinterventionell sowohl ASS, als auch Clopidogrel oder Ticagrelor einnahmen. Also der Einfluss einer dualen Plättchenhemmung vor MitraClip® auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf. In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnten insgesamt 140 Patienten in dieser Hinsicht ausgewertet werden. Davon erhielten wie bisher 73 Patienten keine antithrombozytäre Therapie, 30 Patienten nahmen ausschließlich ASS ein und 37 Patienten erhielten eine duale Aggregationshemmung (DAPT) mit ASS und einem ADP-Hemmer. Bei den nicht gewerteten 40 Patienten lagen teilweise keine vollständigen Daten vor oder sie erhielten eine Monotherapie mit einem P2Y12-Inhibitor. Letzteres ist selten, war aber in der vorliegenden Datenbasis bei 12 Patienten der Fall. Diese sollen in einer gesonderten Analyse einzeln betrachtet werden und wurden daher in die folgende Auswertung nicht mit einbezogen.

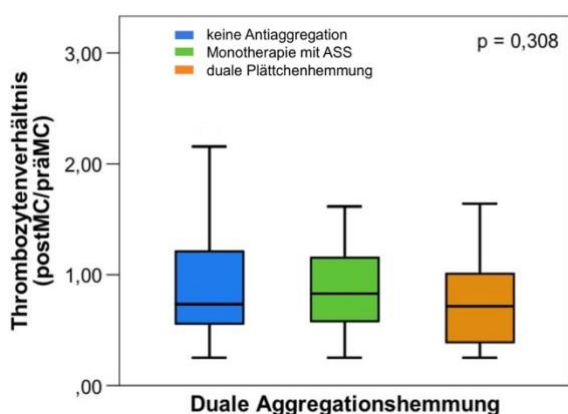


Abbildung 27: Einfluss einer dualen Plättchenhemmung auf den post-interventionellen Thrombozytenverlauf

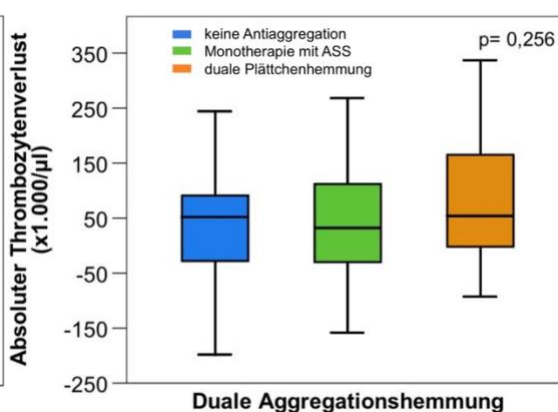


Abbildung 28: Einfluss einer dualen Plättchenhemmung auf den absoluten postinterventionellen Thrombozytenverlauf

Median und Mittelwert des Thrombozytenverhältnisses post- zu prä-MC betragen ohne Plättchenhemmung 0,73 und 0,93, bei Einnahme von ausschließlich ASS 0,83 und 0,95 und unter dualer Therapie 0,71 und 0,76. Für die 25. Perzentile ergeben sich folgende Werte: bei fehlender Antiaggregation 0,56, bei einer Monotherapie mit ASS 0,57 und bei einer dualen Plättchenhemmung 0,39. Die 75. Perzentile liegt bei 1,21 wenn keine Thrombozytenhemmer eingenommen wurden, bei 1,16 bei Einnahme von ASS und bei 1,01 bei einer DAPT. Die Werte für den absoluten Thrombozytenabfall sind in Tabelle 4 auf Seite 43 dargestellt. Bei der Betrachtung des Thrombozytenverhältnisses fällt auf, dass kaum ein Unterschied zwischen keiner und dualer Plättchenhemmung besteht, wohingegen eine Monotherapie mit ASS zu einem minimal geringeren Thrombozytenabfall führt. Dies ist jedoch nicht als signifikant zu betrachten, wie auch schon in den Abbildungen 21 und 22 gezeigt wurde. Im Gegensatz hierzu zeigt die Analyse des absoluten Thrombozytenabfalles ein anderes Bild. Hier könnte bei der Interpretation der Mittelwerte auf einen negativen Einfluss einer DAPT auf den Thrombozytenverlauf geschlossen werden. Allerdings ist auch dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant ($p = 0,308$).

Da einige Patienten wie bereits erwähnt eine Monotherapie mit Clopidogrel erhielten, soll auch diese im Vergleich zur DAPT untersucht werden.

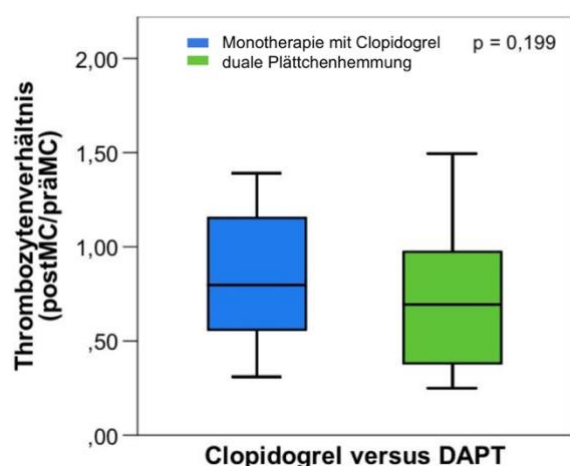


Abbildung 29: Einfluss einer Monotherapie mit Clopidogrel im Vergleich zur DAPT auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf

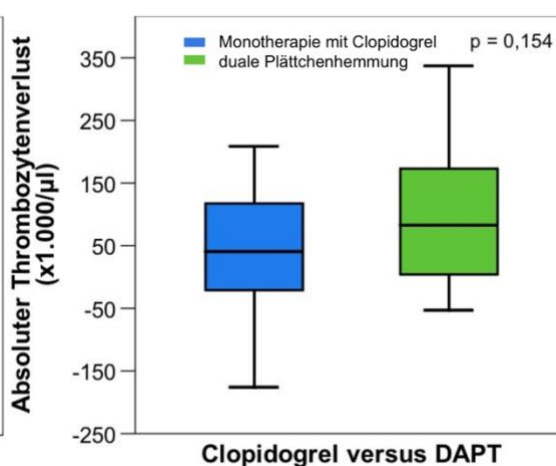


Abbildung 30: Einfluss einer Monotherapie mit Clopidogrel im Vergleich zur DAPT auf den absoluten postinterventionellen Thrombozytenverlauf

Für die DAPT ergibt sich ein Median von 0,69 und ein Mittelwert von 0,71. Bei einer Monotherapie mit Clopidogrel betragen diese Werte 0,80 (Median) und 0,93 (Mittelwert). Die 25. Perzentilen liegen bei 0,37 (DAPT) und 0,49 (Monotherapie Clopidogrel) und die 75. bei 0,99 (DAPT) und 1,15 (Clopidogrel). Die dazugehörigen Werte des absoluten Thrombozytenabfalles zeigt Tabelle 4 (Seite 42) übersichtlich auf.

Hier wurden nur die Patienten berücksichtigt, die entweder Clopidogrel oder ASS + Clopidogrel einnahmen. 4 Patienten erhielten eine DAPT mit ASS + Ticagrelor. Diese sind hier nicht miteinbezogen. Ein relevanter Unterschied auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf kann nicht festgestellt werden. Des Weiteren liegt keine statistische Signifikanz vor ($p = 0,199$).

3.6. Clopidogrel prä- und postinterventionell

Da in den Analysen bisher nur die präinterventionelle antithrombozytäre Medikation betrachtet wurde, soll zuletzt noch ein Zusammenhang mit der postinterventionellen antithrombozytären Therapie in Bezug auf Clopidogrel untersucht werden. 11 Patienten erhielten Clopidogrel präinterventionell, postinterventionell nach MitraClip® bestand jedoch keine Einnahme von Clopidogrel mehr.

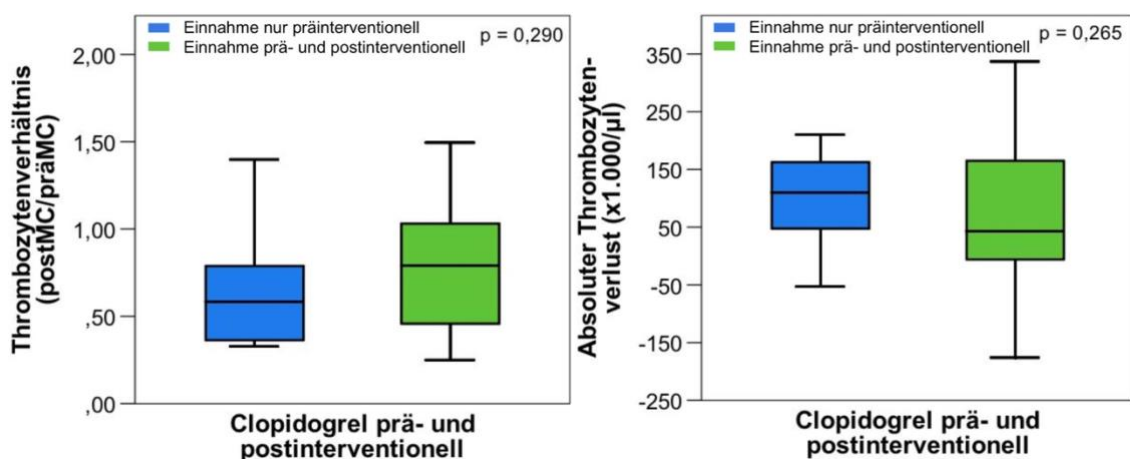


Abbildung 31: Einfluss einer kontinuierlichen Einnahme von Clopidogrel auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf

Abbildung 32: Einfluss einer kontinuierlichen Einnahme von Clopidogrel auf den absoluten postinterventionellen Thrombozytenverlauf

Bei 11 Patienten lag postinterventionell keine Einnahme von Clopidogrel vor, wohingegen 32 Patienten Clopidogrel kontinuierlich einnahmen. Der Median des Thrombozytenverhältnisses liegt bei lediglich präinterventioneller Einnahmen bei 0,58, wohingegen er bei kontinuierlicher Einnahme bei 0,79 liegt. Der Mittelwert bei präinterventioneller Einnahme von Clopidogrel beträgt 0,65 im Vergleich zu 0,86 bei prä- und postinterventioneller Einnahme. Für die 25. Perzentile ergibt sich ein Wert von 0,35 beziehungsweise 0,44 und für die 75. Perzentile 0,80 im Gegensatz zu 1,04 bei kontinuierlicher Clopidogrel Einnahme. Die absoluten Werte des Thrombozytenabfalls sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Übersicht zu dem absoluten Thrombozytenabfall in Abhängigkeit der antithrombozytären Therapie

in / μ L	keine Antiaggregation n=73	ASS-Einnahme n=67	P2Y12 – Hemmer n=49
Median	52.000	41.000	51.000
Mittelwert	36.700	62.300	76.000
25. Perzentile	-30.000	-13.000	-6.000
75. Perzentile	100.000	136.000	165.000

in / μ L	Clopidogrel n=45	Ticagrelor n=4	DAPT n = 37
Median	54.000	-19.000	54.000
Mittelwert	85.200	-27.000	88.100
25. Perzentile	-4.500	-79.800	-3.500
75. Perzentile	169.000	17.800	169.000

in / μ L	ASS-Monotherapie n = 30	Clopidogrel-Monotherapie n = 12	ASS + Clopidogrel n = 33
Median	32.000	40.500	83.000
Mittelwert	30.500	39.000	160.730
25. Perzentile	-30.000	-28.000	1.000
75. Perzentile	115.500	141.000	177.500

in / μ L	Clopidogrel vor MC n = 11	Clopidogrel prä-/post-MC n = 32
Median	110.000	43.000
Mittelwert	98.200	76.000
25. Perzentile	44.000	-6.500
75. Perzentile	182.000	165.000

4. Diskussion

Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie eindeutig die klinische Relevanz eines postinterventionellen Thrombozytenverlustes mit einer hohen statistischen Signifikanz ($p \leq 0,001$) gezeigt werden. Dieses Phänomen ist bekannt, jedoch ist die aktuelle Studienlage zur antithrombozytären Therapie bei interventionellen Klappeneingriffen lückenhaft und kontrovers. In Bezug auf die TAVI war dies schon Grundlage einiger Studien und Analysen, beim MitraClip® liegen vergleichsweise wenig Studien vor. In einem Punkt sind sich jedoch die Studien einig: die Rate an hoher residualer Plättchenreaktivität bei der Therapie mit Clopidogrel ist hoch.^{84,110,111,112,113} Bei Patienten nach Stenimplantation konnte gezeigt werden, dass eine duale Plättchenhemmung das Risiko einer Stentthrombose gegenüber einer Monotherapie mit ASS verringert.¹¹⁴ Daher wurde diese Überlegenheit der DAPT auch auf weitere Eingriffe wie die TAVI oder den MitraClip® übertragen.⁸⁴ In verschiedenen Studien und Metaanalysen konnte jedoch kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit thrombotischer Ereignisse zwischen DAPT und einer Monotherapie mit ASS gezeigt werden.^{113,115} Insgesamt scheinen Blutungen die häufigere Komplikation nach MitraClip® zu sein.¹¹¹ In Bezug auf Blutungen kommen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die ARTE-Studie (Aspirin vs. Aspirin + Clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation), eine prospektive und randomisierte Studie mit einer Kohorte von 222 Patienten (111 ASS-Monotherapie, 111 DAPT), zeigt ein vermehrtes Auftreten von Blutungen bei einer dualen Plättchenhemmung im Vergleich zu ASS innerhalb von 3 Monaten nach TAVI. Insgesamt konnte bei einer Monotherapie mit ASS eine geringere Inzidenz an lebensbedrohlichen Ereignissen festgestellt werden (15% vs. 7,3%), bei gleichbleibendem Risiko eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls.¹¹³ Eine groß angelegte Metaanalyse von Raheja et al., die ebenfalls die ARTE-Studie mit einschloss, bestätigt diese Ergebnisse.¹¹⁵ Ando et al. stellen in ihrer Metaanalyse kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer DAPT fest, jedoch bei der Betrachtung aller lebensbedrohlichen Ereignisse (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt) insgesamt eine Tendenz erhöhter Raten bei einer dualen Plättchenhemmung.¹¹⁶ Die Metaanalyse von Verdoia et al. zeigt nicht nur ein gleichbleibendes Blutungsrisiko

einer DAPT gegenüber einer Monotherapie mit ASS, sondern auch eine Reduktion der Mortalität.¹¹⁷ Insgesamt lässt sich daher sagen, dass die Standardtherapie mit ASS und Clopidogrel nach TAVI oder MitraClip® hinterfragt werden sollte. Im Hinblick auf meine Untersuchungen kann man schlussfolgern, dass hier keine relevanten Unterschiede im Thrombozytenabfall zwischen einer dualen Plättchenhemmung und einer Monotherapie mit ASS festgestellt werden konnten. Es konnte gezeigt werden, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem postinterventionellen Thrombozytenverlust und der antithrombozytären Therapie besteht. Da Thrombose im Vergleich zu Blutungen ein geringeres Problem darzustellen scheint,¹¹¹ und die aktuelle Studienlage auch keine signifikanten Differenzen im Hinblick ischämischer Ereignisse zwischen den antithrombozytären Therapien feststellt,¹¹⁵ kann der Verbrauch von Thrombozyten als Ursache des postinterventionellen Thrombozytenabfalles nahezu ausgeschlossen werden. Ebenso ergeben sich im Vergleich zu einem Verzicht auf Thrombozytenaggregationshemmer in meinen Analysen keine relevanten Differenzen zu einer Therapie mit ASS oder mit ASS + Clopidogrel. Dies könnte auf die Heterogenität der residualen Thrombozytenaktivität zurückzuführen sein. Die aktuelle Studienlage bestätigt eine hohe Restaktivität der Thrombozyten, sowohl bei Clopidogrel, als auch bei ASS, wobei höhere Raten bei Clopidogrel beobachtet werden.^{110,112} Es wird jedoch keine Korrelation zwischen Komplikationen und der Rate an residualer Thrombozytenaktivität beobachtet.¹¹¹ Allerdings wird eine geringere Restaktivität der Thrombozyten beobachten, wenn Clopidogrel sowohl vor, als auch nach der Intervention eingenommen wurde.¹¹⁰ Daraus könnte man schlussfolgern, dass eine suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung durch eine konstante Einnahme von Clopidogrel einen protektiven Effekt auf den postinterventionellen Plättchenverlauf haben könnte, wie es auch Abbildungen 31 und 32 suggerieren. Eventuell könnte auch die Loading Dosis an Clopidogrel eine Rolle spielen, da es auch hier keine konsistenten Empfehlungen gibt.^{84,103} Des Weiteren zeigten Gul et al., dass das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV) bei Aortenklappenstenose erhöht ist.¹¹⁸ Ein erhöhtes Plättchenvolumen geht ebenfalls mit einer erhöhten Thrombozytenaktivität einher.^{119,120} Dies würde beim

Vorliegen einer Stenosekomponente nach MitraClip® oder eventuell schon durch die veränderte Mitralklappenöffnungsfläche und turbulente Strömungen ebenso einen Zusammenhang der Aktivität der Thrombozyten und deren postinterventionellen Verlust bestätigen. Der potentiell positive Effekt einer suffizienten Plättchenhemmung, könnte auch erklären, warum in meiner Untersuchung ein geringerer Thrombozytenverlust bei der Medikation mit Ticagrelor auftrat. Da Ticagrelor kein Prodrug ist und keiner enzymatischen Aktivierung bedarf, kommt es zu weniger interindividuellen Schwankungen in Bezug auf die Thrombozytenhemmung.⁸⁴ Zudem wurde beobachtet, dass Ticagrelor durch erhöhte Adenosinlevel in verletztem Endothel zu einem besseren Blutfluss und Perfusion führt,^{121,122} was durch verbesserte Fließeigenschaften und eine damit einhergehende Reduktion der Wandschubspannung einen Schutz vor mechanischer Schädigung der Thrombozyten darstellen könnte. Dies würde auch mit der shear stress – Theorie einhergehen. Dieser weitere Erklärungsansatz beruht auf der Beobachtung, dass Schubbeanspruchung („shear stress“) durch Stenosekomponenten und turbulente Strömungen des Blutflusses eine Thrombozytenaktivierung auslösen können.^{123,124} Demzufolge wäre eventuell auch in diesem Fall eine effiziente Plättchenhemmung erfolgsversprechend. Es konnte bei der Aortenklappenstenose ebenfalls gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Stenosekomponente und einem erhöhten MPV der Thrombozyten besteht.¹²⁵ Nach erfolgreicher TAVI und Aufhebung der Stenose war das mittlere Thrombozytenvolumen wieder rückläufig.¹¹⁸ Der Zusammenhang zwischen der Schubbeanspruchung, zum Beispiel in Form der Bestimmung der postinterventionellen Mitralklappenöffnungsfläche und des Thrombozytenverlaufes wäre ein interessanter Untersuchungsgegenstand zukünftiger Studien. Auch wäre das Miteinbeziehen des möglicherweise protektiven Einflusses von Ticagrelor ein interessanter Ansatz.

Nicht nur beim MitraClip® sondern auch bei der TAVI, sogar nach perkutanen koronaren Interventionen (PCI) mit Stentimplantation wirft der postinterventionelle Thrombozytenabfall noch Rätsel auf.¹²⁶ Mitrosz et al. ziehen dafür mehrere mögliche Ursachen nach einer TAVI in Betracht: eine

Thrombozytopenie in Abhängigkeit von der Prothese, eine Thrombozytopenie auf Grund inflammatorischer Phänomene, ein Thrombozytenverlust durch eine Aktivierung der Gerinnungskaskade, Verluste durch geringere Produktion im Knochenmark oder eine Abhängigkeit des Abfalls von der Pharmakotherapie.¹⁰³ Das Prothesenmaterial macht in Bezug auf diese Analyse wenig Sinn, da bei allen Patienten die gleichen Clips verwendet wurden. Die Vermutung, dass inflammatorische Prozesse eine Rolle spielen könnten, beruhen auf der Annahme, dass nach einem operativen Aortenklappenersatz durch die Präparation der Klappe oder der Fixierung von Fremdmaterial ein erhöhter Plättchenverbrauch entstehen könnte oder sogar direkte toxische Effekte eines bestimmten Materials auf die Thrombozyten bestehen könnte.¹²⁷ In Bezug auf den MitraClip[®] stehen diesbezüglich Untersuchungen aus, allerdings ist hier das Einbringen von Fremdmaterial und auch das Ausmaß der Gewebeerletzung im Vergleich zu einem operativen Klappenersatz verhältnismäßig gering. Sedaghat et al. wiesen einen Anstieg u.a. der D-Dimere nach TAVI nach, was für eine Aktivierung der Gerinnungskaskade sprechen könnte.¹²⁸ Eine Aktivierung der Thrombozyten durch Fremdmaterial oder Gewebeerletzung scheint eine plausible Erklärung, jedoch konnte in anderen Analysen keine Korrelation zwischen dem Thrombozytenabfall und Markern der Thrombozyten- oder Gerinnungsaktivierung (z.B. Prothrombin) gezeigt werden.¹²⁹ Ein Zusammenhang des Thrombozytenabfalles mit verminderter Produktion, z.B. auch in Verbindung mit Leberzirrhose und einem damit einhergehenden Mangel an Thrombopoetin¹³⁰, sollte ebenso als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Mitrosz et al. konnten keinen Unterschied des Thrombozytenabfalls bei der Therapie mit ASS oder P2Y12-Inhibitoren feststellen,¹⁰³ dies entspricht weitestgehend auch den durchgeführten Analysen. Zudem wird eine Korrelation zwischen der periprozeduralen Menge an Kontrastmittel (KM) und dem Ausmaß des Thrombozytenverlustes nach PCI beschrieben.¹³¹ Auch bei der TAVI konnte dieser Zusammenhang beobachtet werden, wobei Verdünnungseffekte keine ausreichende Erklärung für den Thrombozytenabfall darstellen.¹⁰² Es wird vermutet, dass niederosmolares Kontrastmittel über einen unbekanntem Mechanismus eine Plättchenaktivierung auslöst, und so indirekt einen

Thrombozytenverlust verursacht.¹³² Eine weitere Hypothese ist die Vermittlung einer Immunreaktion mit der Induktion von Auto-Antikörpern oder eine KM-induzierte Konformationsänderung des GP-IIb/IIIa Rezeptors.^{131,133,134} Bislang ist der genaue Mechanismus nicht geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. In Bezug auf den MitraClip® wird bisher kein Zusammenhang zwischen der Menge des KM und des Ausmaßes des Thrombozytenverlustes beschrieben, dies könnte aber Grundlage weiterer Studien darstellen.

Der Thrombozytenverlust nach MitraClip®, und auch nach anderen interventionellen Eingriffen bleibt noch weitestgehend unverstanden. Es bestehen einige Hypothesen, die aber eher - auch auf Grund sehr kleiner Studienkohorten - spekulativer Natur sind und weiterführender Untersuchungen bedürfen. Ein wichtiger Zusammenhang scheint in der Wandschubspannung der Thrombozyten (z.B. in Form einer Stenosekomponente) und einer damit einhergehenden erhöhten Thrombozytenaktivität zu bestehen. Darauf könnte möglicherweise eine ausreichende Thrombozytenhemmung mit zum Beispiel Ticagrelor einen positiven Einfluss auf den Thrombozytenverlauf vorweisen. Die Abbildungen 25 und 26 weisen auf einen protektiven Effekt bei der Einnahme von Ticagrelor hin. Auf Grund der geringen Fallzahl können jedoch keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass der Einsatz von Ticagrelor auf eine bestimmte Patientengruppe beschränkt ist. Ticagrelor ist seit 2010 in Europa zugelassen und damit noch ein „neues“ Medikament. Auf Grund des erhöhten Blutungsrisikos ist die Therapie mit Ticagrelor nur bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom indiziert (STEMI, NSTEMI, instabile Angina pectoris).¹³⁵

Sollte sich bestätigen, dass eine geringe postinterventionelle Mitralklappenöffnungsfläche shear stress auslöst und zu einem erhöhten MPV mit gesteigerter Thrombozytenaktivität führt, wäre dies auch unter anderen Gesichtspunkten wissenswert, denn ein erhöhtes MPV beschleunigt ebenso eine intrakoronare Thrombenbildung.¹³⁶ Damit einhergehend sollte untersucht werden, ob diese Effekte durch eine potentere Plättchenhemmung reduziert werden können.

In Bezug auf die Einflüsse der verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer auf den Thrombozytenverlauf nach MitraClip® konnte gezeigt werden, dass höchstwahrscheinlich keine relevanten und statistisch signifikanten Zusammenhänge bestehen. Es ist demnach anzunehmen, dass die Einnahme von ASS, Clopidogrel oder einer dualen Plättchenhemmung mit beiden Wirkstoffen keinen relevanten Einfluss auf den Thrombozytenabfall hat. Auf Grund der geringen Fallzahl an Patienten, die Ticagrelor einnahmen, bleibt dessen möglicher protektiver Effekt weiter zu untersuchen. Die Betrachtung der Abbildungen 31 und 32 könnte zu dem Schluss führen, dass sich das Absetzen eines P2Y12-Inhibitors negativ auf den Thrombozytenverlauf nach MitraClip® auswirken könnte. Jedoch sollten auch hier die geringe Fallzahl und die fehlende statistische Signifikanz ($p = 0,290$) bedacht werden. Da dies die These stützt, dass sich eine effizientere Plättchenhemmung (auf Grund der reduzierten residualen Thrombozytenaktivität bei kontinuierlicher Clopidogrel-Einnahme) protektiv auf den postinterventionellen Thrombozytenverlauf auswirkt, wäre die weitere Analyse und Betrachtung einer größeren Fallzahl aufschlussreich. Weitere Ursachen für den postinterventionellen Thrombozytenabfall könnten auch in einer mechanischen oder strömungsbedingten Zerstörung der Thrombozyten begründet sein. Auch dies bleibt Gegenstand weiterer Studien.

5. Zusammenfassung

Der postinterventionelle Thrombozytenabfall nach MitraClip® ist ein bekanntes Phänomen, dessen Ursache bislang nicht aufgeklärt werden konnte. Bei der TAVI wurde ein Zusammenhang des Thrombozytenverlustes mit einem schlechteren Outcome beschrieben.¹⁰² Ebenso ist das Blutungsrisiko bei einer geringen Thrombozytenzahl erhöht.⁷⁴ Jedoch ist eine antithrombozytäre Therapie zur Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse (z.B. Schlaganfall) unumgänglich.^{110,112} Daher ist es von klinischem Interesse die Ursache dieses Phänomens zu erkennen und wenn möglich zu minimieren.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass keine statistisch signifikante Korrelation des Thrombozytenabfalles mit der antithrombozytären Therapie besteht. Lediglich bei Ticagrelor zeigt sich die Tendenz in Richtung eines protektiven Effekts auf den Thrombozytenverlauf nach MitraClip®. Auf Grund der geringen Patientenzahl, die Ticagrelor einnahmen, können hieraus jedoch keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden. Die Gründe des geringen Einsatzes von Ticagrelor liegen, wie bereits erwähnt, in dem erhöhten Blutungsrisiko und der daraus folgenden strengen Indikationsstellung. Bei der Betrachtung eines ausreichend großen Patientenkollektivs, könnte dieser Umstand jedoch relativiert werden. Jedenfalls wäre eine groß angelegte Studie zur weiteren Untersuchung dieser Hypothese von Interesse. Dasselbe trifft auf die durchgehende Einnahme (prä- und postinterventionell) von Clopidogrel zu. In Bezug auf die Hypothesen der aktuellen Studienlage ist es durchaus möglich, dass eine effektivere Plättchenhemmung eine immunologische, inflammatorische, durch Kontrastmittel oder durch mechanische Scherkräfte induzierte Thrombozytenaktivierung verhindern könnte und so einen positiven Einfluss auf den postinterventionellen Thrombozytenabfall haben könnte. In Bezug auf „shear stress“ stellt der Einfluss der postinterventionellen Mitralklappenöffnungsfläche auf den Thrombozytenabfall einen interessanten Untersuchungsgegenstand dar, um feststellen zu können, ob eine geringe Klappenöffnungsfläche nach MitraClip® für den Thrombozytenabfall post-MC (mit-) verantwortlich sein könnte und ob dies gegebenenfalls durch eine effektivere Plättchenhemmung reduziert werden könnte.

Literaturverzeichnis

- ¹ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368 (9540): 1005-1011.
- ² Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S (2006) *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier; 6. Auflage.
- ³ Kasper D, Fauci AS, Hauser SL et al. (2015) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw Hill Education; 19. Auflage.
- ⁴ Tang G, George I, Hahn R, Bapat V, Szeto W, Kodali S (2015) Transcatheter Mitral Valve Replacement: Design Implications, Potential Pitfalls and Outcomes Assessment. *Cardiology in Review* 23(6): 290-296.
- ⁵ Nyman C, Mackensen G, Jelacic M, Little S, Smith T (2018) Transcatheter Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Clip. *Journal of the American Society of Echocardiography* 31(4): 434-453
- ⁶ González-Gómez A, Fernández-Santos S, Fernández-Golfin C, Zamorano JL (2015) Mitral valve anatomy: pre-procedural screening and imaging techniques. *EuroIntervention* 11: 32-36.
- ⁷ Berdajs D, Zünd G, Camenisch C, Schurr U, Turina MI, Genoni M (2007) Annulus fibrosus of the mitral valve: reality or myth. *Journal of Cardiac Surgery* 22: 406-409.
- ⁸ Goetz WA, Lansac E, Lim H, et al. (2006) Kinking of the atrioventricular plane during the cardiac cycle. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 14: 394-398.
- ⁹ Silbiger JJ, Bazaz R (2009) Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *American Heart Journal* 158: 887-895.
- ¹⁰ Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH (1994) *Hurst's The Heart*. Mac Graw Hill; 8. Auflage.
- ¹¹ Abbildung entnommen und bearbeitet von <https://www.vascular.abbott/int/products/structural-heart/mitraclip-mitral-valve-repair.html> (Zugriff am 07.08.2018)
- ¹² Perloff JK, Roberts WC (1972) The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation Cardiovascular Imaging* 46(2): 227-239.
- ¹³ Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon ACJ, Faxon DP, Freed MD et al. (2006) 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 52(13): e1-142.

-
- ¹⁴ Zerkowski HR, Baumann, G (2006) Herz Akut Medizin. Ein Manual für die kardiologische, herzchirurgische, anästhesiologische und internistische Praxis. Darmstadt; 2. Auflage.
- ¹⁵ Lapp H, Krakau I: Das Herzkatheterbuch (2014) Diagnostische und interventionelle Katheterindikation. Stuttgart 2014; 4. Auflage.
- ¹⁶ Ahmed MI, McGiffin DC, O'Rourke RA, et al. (2009) Mitral regurgitation. *Current Problems in Cardiology* 34: 93–136.
- ¹⁷ C, Schäfer U, Schewel D, Krüger M, Malisius R, Schneider C, Geidel S, Bergmann M, Kuck KH (2009) Die perkutane Mitralklappenintervention bei Mitralklappeninsuffizienz – eine Alternative zur konventionellen Herzchirurgie? *Herz* 34 (6): 444-450.
- ¹⁸ Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) Mitral regurgitation. *Lancet* 373: 1382-1394.
- ¹⁹ Schaefer A (2009) Sekundär-funktionelle Mitralsuffizienz bei Herzinsuffizienz: Tabletten oder Messer? *Herz* 34: 118-123.
- ²⁰ Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H (2013) Konsensus der deutschen Gesellschaft der Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 7: 76-90.
- ²¹ Hurst JW (1991) *Current therapy in cardiovascular disease*. Philadelphia; 2. Auflage.
- ²² Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK (1992) Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. *New England Journal of Medicine* 327: 458-462.
- ²³ Rudolph V, Lutter G (2016) Mitralklappeninsuffizienz. *Aktuelle Kardiologie* 5: 59-62.
- ²⁴ Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al. (2013) Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal* 14(7): 611-644.
- ²⁵ Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA (1997) Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 95: 636-642.
- ²⁶ Gosling A, Lyvers J, Warner K, Cobey FC (2018) The value of dynamic three-dimensional proximal isovelocity surface area: Preventing unnecessary mitral valve replacement in a high-risk patient. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (E-pub ahead of print). DOI: 10.1053/j.jvca.2018.01.024
- ²⁷ Pichard AD, Kay R, Smith H, Rentrop P, Holt J, Gorlin R (1982) Large v-waves in the pulmonary wedge pressure tracing in the absence of mitral regurgitation. *American Journal of Cardiology* 50: 1044-1050.

-
- ²⁸ Kelly C, Lazkani M, Farah J, Pershad A (2016) Percutaneous mitral valve repair: A new treatment for mitral regurgitation. *Indian Heart Journal* 68(3): 399-404.
- ²⁹ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 33: 2451-2496.
- ³⁰ Grasso C, Capodanno D, Tamburino C, Ohno Y (2015) Current status and clinical development of transcatheter approaches for severe mitral regurgitation. *Circulation Journal* 79: 1164-1171.
- ³¹ Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, Mangia F, Borelli G, Minzioni G (2006) Percutaneous mitral annuloplasty: An anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation* 114: 377-380.
- ³² Degen H, Schneider T, Wilke J, Haude M (2013) Koronarsinus-Devices zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. Ausweg oder Sackgasse? *Herz* 38: 490-500.
- ³³ Bail D (2017) Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty using the Carillon Mitral Contur System – Currently available data state. *Journal of interventional Cardiology* 30: 156-162.
- ³⁴ Partida R, Elmariah S (2017) Transcatheter mitral valve interventions: current therapies and future directions. *Current Treatment Options in cardiovascular Medicine* 19(5): 32.
- ³⁵ Guerrero M, Dvir D, Himbert D, et al. (2016) Transcatheter mitral valve replacement in native mitral valve disease with severe mitral annular calcification: results from the first multicenter global registry. *JACC Cardiovascular interventions* 9: 1361-1371.
- ³⁶ De Backer O, Piazza N, Banai S, et al. (2014) Percutaneous transcatheter mitral valve replacement: an overview of devices in preclinical and early clinical evaluation. *Circulation Cardiovascular Interventions* 7: 400-409.
- ³⁷ Chiam P, Ruiz C (2011) Percutaneous transcatheter mitral valve repair: A classification of the technology. *JACC Cardiovascular Interventions* 4: 1-13.
- ³⁸ Seeburger J, Rinaldi M, Nielsen SL, et al. (2014) Off-pump transapical implantation of artificial neo-chordae to correct mitral regurgitation: the TACT Trial (Transapical Artificial Chordae Tendinae) proof of concept. *Journal of the American College of Cardiology* 63: 914-919.
- ³⁹ Sorajja P, Maisano F (2017) Percutaneous Treatment for native mitral regurgitation. *Progress in cardiovascular diseases* 60: 405-414.
- ⁴⁰ Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M et al. (2001) The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 122: 674-681.

-
- ⁴¹ De Bonis M, Lapenna E, Taramasso M, et al. (2014) Very long-term durability of the edge-to-edge-repair for isolated anteriormitral leaflet prolaps: up to 21 years of clinical and echokardiographic results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 148: 2027-2032.
- ⁴² Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, et al. (2006) Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheterization Cardiovascular Intervention* 67: 323-325.
- ⁴³ Frerker C, Schmidt T, Kreidel F, Schlüter M, Kuck K-H (2015) Mitralklappen-interventionen: Wo stehen wir? *Herz* 40: 752-758.
- ⁴⁴ Feldman T, Kar S, Rinaldi M et al. (2009) Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 54: 686-694.
- ⁴⁵ Doshi J, Agrawal S, Garg J, Paudel R, Palaniswamy C, Doshi T, Gotsis W, Frishman W (2014) Percutaneous Mitral Heart Valve Repair – MitraClip. *Cardiology in Review* 22: 289-296.
- ⁴⁶ <http://www.abbottvascular.com/int/products/structural-heart/mitraclip.html?lt10p> (Zugriff 07.03.2016)
- ⁴⁷ Abbildung übernommen und bearbeitet von <https://www.vascular.abbott/int/products/structural-heart/mitraclip-mitral-valve-repair.html?lt10p> (Zugriff am 11.03.2016)
- ⁴⁸ Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS et al. 2013 Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren: Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK). *Der Kardiologe* 7: 91-104.
- ⁴⁹ Schlitt A, Lubos E, Guha M et al. (2017) Die Nachsorge von Patienten nach MitraClip Implantation. *Herz* 42: 176-185.
- ⁵⁰ Fam N, Ross H, Verma S. (2016) MitraClip: Looking back and moving forward. *Current Opinion in Cardiology* 31: 169-175.
- ⁵¹ Bail D, Doebler K (2014) The MitraClip System: A Systematic Review of Indications, Procedural Requirements, and Guidelines. *Thoracic Cardiovascular Surgeant* 62: 18-25.
- ⁵² Ansari M, Ahmadzai N, Coyle D, Moehr D (2015) Mitral Valve Clip for Treatment of Mitral Regurgitation: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 15(12): 1-104.
- ⁵³ Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, Olevano C, Bassano C, Zeitani J et al. (2011) Survival and durability of mitral valve repair surgery for degenerative mitral valve disease. *Journal of Cardiovascular Surgery* 26: 360-366.

-
- ⁵⁴ De Bonis M, Lapenna E, Pozzoli A, Giacomini A, Alfieri O (2015) Edge-to-edge surgical mitral valve repair in the era of MitraClip: what if the annuloplasty ring is missed? *Current Opinion in Cardiology* 30(2): 155-160.
- ⁵⁵ Fedak PW, McCarthy PM, Bonow RO (2008) Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation* 117: 963-974.
- ⁵⁶ Doshi J, Agrawal S, Garg J et al. (2014) Percutaneous Mitral Heart Valve Repair – MitraClip. *Cardiology in Review* 22: 289-296.
- ⁵⁷ Maisano F, Godino C, Giacomini A et al. (2011) Patient selection for MitraClip therapy impaired left ventricular systolic function. *Minerva Cardioangiologica* 59: 455-471.
- ⁵⁸ Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S et al. (2014) Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the MitraClip system. *Clinical Research in Cardiology* 103: 85-96.
- ⁵⁹ Stolfo D. et al. (2018) Predicting device failure after percutaneous repair of functional mitral regurgitation in advanced heart failure: Implications for patient selection. *International Journal of Cardiology* 15(257): 182-187.
- ⁶⁰ Alsidawi S, Effat M (2014) Peri-procedural management of anti-platelets and anticoagulation in patients undergoing MitraClip procedure. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 38(3): 416-419.
- ⁶¹ Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B et al. (2015) Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: experience in 828 patients from the german TRANscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheterization Cardiovascular Intervention* 86: 728-735.
- ⁶² Vakil K, Roukoz H, Sarraf M, Krishnan B et al. (2014) Safety and efficacy of the MitraClip system for severe mitral regurgitation: a systematic review. *Catheterization Cardiovascular Intervention* 84: 129-136.
- ⁶³ Mendirichaga R, Singh V, Blumer V, Rivera M et al. (2017) Transcatheter mitral valve repair with MitraClip for symptomatic functional mitral valve regurgitation. *The American Journal of Cardiology* 120(4): 708-715.
- ⁶⁴ Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, Holmes D et al. (2016) Initial experience with commercial transcatheter mitral valve repair in the United States. *Journal of the American College of Cardiology* 67(10): 1129-1140.
- ⁶⁵ Deuschl F, Schofer N, Lubos E, Blankenberg S, Schäfer U: Critical evaluation of the MitraClip system in the management of mitral regurgitation. *Vascular health and risk management* 12: 1-8.
- ⁶⁶ Steppich B, Stegmüller F, Rumpf Ph, Pache J (2017) Vascular complications after mitral valve repair and venous access closure using suture or closure device. *Journal of interventional Cardiology* 31(2): 223-229.
- ⁶⁷ Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC et al. (2015) Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique. Six-month results of the EVEREST phase I

clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology* 46(11): 2134-2140.

⁶⁸ Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart S (2015) Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology* 66(25): 2844-2854.

⁶⁹ Feldman T, Foster E, Glower D, Kar S, Rinaldi M et al. for the EVEREST II investigators (2011) Percutaneous repair or surgery for mitral Regurgitation. *The New England Journal of Medicine* 364: 1395-1406.

⁷⁰ Takagi H, Ando T, Umemoto T (2017) A review of comparative studies of MitraClip versus surgical repair for mitral regurgitation. *International Journal of Cardiology* 228: 289-294.

⁷¹ De Bonis M, Taramasso M, Lapenna E, Denti P, La Canna G, Buzzatti N et al. (2016) MitraClip therapy and surgical edge-to-edge repair in patients with severe left ventricular dysfunction and secondary mitral regurgitation: mid-term results of a single-centre experience. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 49: 255-262.

⁷² Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben R et al. (2016) One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European Heart Journal* 37: 703-712.

⁷³ Schillinger W, Hünlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U et al. (2013) Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention* 9: 84-90.

⁷⁴ Coller BS (2011) Historical perspective and future directions in platelet research. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9: 374-395.

⁷⁵ Chen J, López JA (2015) Interaction of platelets with subendothelium and endothelium. *Microcirculation* 12(3): 235-246.

⁷⁶ Michelson AD (2013) *Platelets*. Elsevier; 3.Auflage: 117-142.

⁷⁷ Blair P, Flaumenhaft R (2009) Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Reviews* 23: 177-189.

⁷⁸ Tangelder GJ, Teirlinck HC, Slaaf DW, Reneman RS (1985) Distribution of blood platelets flowing in arterioles. *American Journal of Physiology* 248(3): 318-323.

⁷⁹ Dempke W (2006) *Lehrbuch Hämato-Onkologie*. Huber; 1. Auflage 2006.

⁸⁰ Woldhuis B, Tangelder GJ, Slaaf DW, Reneman RS (1992) Concentration profile of blood platelets differs in arterioles and venules. *American Journal of Physiology* 262: 1217-1223.

⁸¹ Thomas C, Falk S, Gerbert G, Mitrou PS et al. (1994) *Grundlagen der klinischen Medizin: Blut und Lymphsystem*. Schattauer; 1. Auflage.

-
- ⁸² Watson T, Shantsila E, Lip GY (2009) Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373: 155-166.
- ⁸³ Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H (2011) Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews* 25: 155-167.
- ⁸⁴ Dobesh PP, Varnado S, Doyle M. (2016) Antiplatelet Agents in Cardiology: A Report on Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor. *Current Pharmaceutical Design* 22(13): 1918-1932.
- ⁸⁵ Costa Filho R, Bozza F (2017) Platelets: an outlook from biology through evidence-based achievements in critical care. *Annals of Translational Medicine* 5(22): 449-464.
- ⁸⁶ Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *The New England Journal of Medicine* 334: 1084-1089.
- ⁸⁷ Love BB, Biller J, Gent M (1998) Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. *Drug Safety* 19: 89-98.
- ⁸⁸ Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwann HC, Green D (1998) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Ticlopidine: A Review of 60 Cases. *Annals of Internal Medicine* 128(7): 541-544.
- ⁸⁹ CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339.
- ⁹⁰ Balamuthusamy S, Arora R (2007) Hematologic adverse effects of clopidogrel. *American Journal of Therapeutics* 14(1): 106-112.
- ⁹¹ Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM (2003) Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 107: 2908-2913.
- ⁹² Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H (2004) Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 109: 3171-3175.
- ⁹³ Oh IY, Park KW, Kang SH et al. (2012) Association of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents. *Heart* 98: 139-144.
- ⁹⁴ Taubert D, Boumann HJ, van Werkum JW (2009) Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine* 360(21): 2249-2250.
- ⁹⁵ Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ (2011) Prasugrel for the treatment of coronary thrombosis: a review of pharmacological properties, indications for use and future development. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 20: 119-133.

-
- ⁹⁶ Qutub MA, Chong AY, So DY (2015) Current Evidence on Platelet P2Y₁₂ Receptor Inhibitors: Is There Still a Role for Clopidogrel in 2015? *Canadian Journal of Cardiology* 31(12): 1481-1484.
- ⁹⁷ Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes (PLATO). *The New England Journal of Medicine* 361: 1045-1057.
- ⁹⁸ Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 357: 2001-2015.
- ⁹⁹ Huber K, Ducrocq G, Hamm CW et al. (2017) Early clinical outcomes as a function of use of newer oral P2Y₁₂-inhibitors versus clopidogrel in the EUROMAX trial. *Open Heart* 4: e000677.
- ¹⁰⁰ Ristorto J, Messas N, Marchandot B et al. (2018) Antiplatelet Therapy in ACS Patients: Comparing Appropriate P2Y₁₂ Inhibition by Clopidogrel to the Use of New P2Y₁₂ Inhibitors. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 25(8): 674-689.
- ¹⁰¹ Bosch X, Marrugat J, Sanchis J (2013) Platelet glycoprotein IIa/IIIb blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndroms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11.
- ¹⁰² Gallet R, Seemann A, Yamamoto M, Hayat D, Mouillet G, Monin JL et al. (2013) Effect of transcatheter (via femoral artery) aortic valve implantation on the platelet count and its consequences. *The American Journal of Cardiology* 111(11): 1619-1624.
- ¹⁰³ Mitrosz M, Chlabicz M, Hapaniuk K, Kaminski KA et al. (2017) Thrombocytopenia associated with TAVI - The summary of possible causes. *Advances in Medical Science* 62: 378-382.
- ¹⁰⁴ Dvir D, Généreux P, Barbash IM, Kodali S, Ben-Dor I, Williams M et al. (2014) Acquired thrombocytopenia after transcatheter aortic valve replacement: clinical correlates and association with outcomes. *European Heart Journal* 35: 2663-2671.
- ¹⁰⁵ Nobili M, Sheriff J, Morbiducci U, Redaelli A, Bluestein D (2008) Platelet activation due to hemodynamic shear stresses: damage accumulation model and comparison to in vitro measurements. *ASAIO Journal* 54(1): 64-72.
- ¹⁰⁶ World Medical Association Declaration of Helsinki (1997) Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Cardiovascular Research* 35: 2-3.
- ¹⁰⁷ ICH Harmonised Tripartite Guideline (2001) Guideline for Good Clinical Practice. *Journal of Postgraduate Medicine* 47: 45-50, 121-130, 199-203.
- ¹⁰⁸ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4th April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Medical Etika & Bioethika* 9: 12-19.

¹⁰⁹ in Anlehnung an <https://www.ptb.de/cms/ptb/fachabteilungen/abt8/fb-84/ag-841/flowzytometrie-841.html> (Zugriff am 29.05.2018)

¹¹⁰ Orvin K, Eisen A, Perl L, Zemer-Wassercug N et al. (2016) Platelet reactivity in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 42: 11-18.

¹¹¹ Polzin A, Afzal S, Balzer J, Rassaf T, Kelm M, Zeus T (2016) Platelet reactivity in MitraClip patients. *Vascular Pharmacology* 77: 54-59.

¹¹² Polzin A, Schleicher M, Seidel H, Scharf R, Merx M, Kelm M, Zeus T (2015) High on-treatment platelet reactivity in transcatheter aortic valve implantation patients. *European Journal of Pharmacology* 751: 24-27.

¹¹³ Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia del Blanco B et al. (2017) Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve. The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 10(13): 1357-1365.

¹¹⁴ Jusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. *New England Journal of Medicine* 345: 494-502.

¹¹⁵ Raheja H, Garg A, Goel S, Banerjee K et al. (2018) Comparison of single versus dual antiplatelet therapy after TAVR: A systematic review and meta-analysis. *Catheterization Cardiovascular Interventions*: 1-9.

¹¹⁶ Ando T, Takagi H, Briasoulis A, Afonso L (2017) Single versus dual anti-platelet therapy post transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 44: 448-456

¹¹⁷ Verdoia M, Barbieri L, Nardin M, Suryapranata H, De Luca G (2017) Dual versus single antiplatelet regimen with or without anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: Indirect comparison and meta-analysis. *Revista Española de Cardiología* 4: 257-266.

¹¹⁸ Gul M, Urayel H, Akgul U, Uslu N et al. (2014) Hematologic and clinical parameters after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 20(3): 304-310.

¹¹⁹ Van der Loo B, Martin JF (1999) A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19(3): 672-679.

¹²⁰ Özen MB, Ayhan H, Kasapkara HA, Keles T (2017) The effect of transcatheter aortic valve implantation on mean platelet volume. *Turkish Journal of Medicine Science* 47: 385-390.

¹²¹ Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. (2013) Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *Journal of the American College of Cardiology* 61: 723-727.

-
- ¹²² van Giezen JJ, Sidaway J, Glaves P, Kirk I, Björkman JA (2012) Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *Journal of Cardiovascular Pharmacological Therapies* 17: 164-172.
- ¹²³ Chirkov YY, Holmes AS, Willoughby SR, Stewart S, Horowitz JD (2002) Association of aortic stenosis with platelet hyperaggregability and impaired responsiveness to nitric oxide. *American Journal of Cardiology* 90(5): 551-554.
- ¹²⁴ Yu SK, Latour JG, Marchandise B, Bois B (1979) Shear stress-induced changes in platelet reactivity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 40(3): 551-560.
- ¹²⁵ Varol E, Arslan A, Yucel H, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A (2011) Increased mean platelet volume in patients with aortic stenosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis* 17 (6): E17-E20.
- ¹²⁶ Mitrosz M, Kazimierczyk R, Sobkowicz B (2017) The causes of thrombocytopenia after transcatheter aortic valve implantation. *Thrombosis Research* 136: 39-44.
- ¹²⁷ Piccardo A, Rusinaru D, Petitperez B, Marticho P et al (2010) Thrombocytopenia After Aortic Valve Replacement With Freedom Solo Bioprosthesis: A Propensity Study. *The Annals of Thoracic Surgery* 89(5): 1425-1430.
- ¹²⁸ Sedaghat A, Falkenberg N, Sinning JM, Kulka H, Hammerstingl C, Nickenig G et al. (2016) TAVI induces an elevation of hemostasis-related biomarkers, which is not causative for post-TAVI thrombocytopenia. *International Journal of Cardiology* 221: 719-725.
- ¹²⁹ Houston DS (Editorial 2017) The riddle of thrombocytopenia following transcatheter aortic valve implantation. *Thrombosis Research* 156: 193-194.
- ¹³⁰ Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F et al. (2011) Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 54(5): 894-900.
- ¹³¹ De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, Roy P, Steinberg DH, Xue Z, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R (2010) Decline in platelet count in patients treated by percutaneous coronary intervention: definition, incidence, prognostic importance, and predictive factors. *European Heart Journal* 31: 1079-1087.
- ¹³² Parvez Z, Moncada R (1986) Nonionic contrast medium: effects on blood coagulation and complement activation in vitro. *Angiology* 37: 358-364.
- ¹³³ García Bueno MJ, Tejedor Alonso MA (2009) Thrombocytopenia and iodinated contrast. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 19: 511-512.
- ¹³⁴ Bata P, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Horvath E, Berczi V, Szalay F (2012) Acute severe thrombocytopenia following non-ionic low-osmolarity intravenous contrast medium injection. *Korean Journal of Radiology* 13: 505-509.
- ¹³⁵ European Medicines Agency (2011) Assessment report for Brilique. Procedure No. EMEA/H/C/1241. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001241/WC500100492.pdf (Zugriff am 07.08.2018)

¹³⁶ Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, et al. (2009) The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thrombolysis and Haemostasis* 102(4): 719-727.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Meinrad Gawaz durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Meinrad Gawaz und Dr. Dominik Rath.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. Dominik Rath durch mich.

Die Patientendaten wurden von der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen Tübingen zur Verfügung gestellt.

Abbildungen, die nicht weiter durch Zitate gekennzeichnet sind, wurden eigenständig erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den _____

Miriam Arikan

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Gawaz und meinem Betreuer Herr Dr. Rath für ihre wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Frau Dr. Castor danke ich für die zahlreichen fachlichen Ratschläge und Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Allen Beteiligten meiner Studien und insbesondere den Patienten bin ich sehr dankbar für die Bereitstellung sämtlicher Daten.