

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. H. Reichenspurner

**Retrospektive Studie zur Analyse von Blutungs- und
thromboembolischen Komplikationen unter Marcumartherapie bei
Patienten mit Sinusrhythmus nach erfolgter Mitralklappenrekonstruktion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Johannes Christoph van Erckelens
aus Hamburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.02.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Minna J. Voigtländer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Evaldas Girduškas

Inhalt

1	Einleitung	2
1.1	Mitralklappeninsuffizienz – Definition und Anatomie	2
1.2	Mitralklappeninsuffizienz – Ätiologie	4
1.3	Mitralklappeninsuffizienz – Epidemiologie	5
1.4	Mitralklappeninsuffizienz – Pathophysiologie	6
1.5	Diagnostik	8
1.6	Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	11
1.6.1	Geschichte der Mitralklappenchirurgie	13
1.6.2	Mitralklappenrekonstruktion	14
1.6.3	Mitralklappenersatz	18
1.6.4	Mitra-Clip®	19
1.6.5	Cardioband®	20
1.7	Antikoagulation	21
1.8	Arbeitshypothese und Fragestellung	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Studiendesign	24
2.2	Ausschlusskriterien	24
2.3	Datenerhebung	25
2.4	Follow-up und Endpunkte	26
2.5	Statistische Auswertung	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Patientenkollektiv	28
3.1.1	Operative Daten	29
3.2	Blutungskomplikationen	31
3.2.1	Präoperative Daten der Kohorte mit Blutungskomplikationen	32
3.2.2	Operative Daten der Kohorte mit Blutungskomplikationen	34
3.2.3	Einnahme von Medikamenten	35
3.3	Thromboembolische Komplikationen	36
3.3.1	Präoperative Daten der Kohorte mit thromboembolischen Ereignissen	36
3.3.2	Operative Daten der Kohorte mit thromboembolischen Ereignissen	38
3.4	Weitere Beobachtungen	40
4	Diskussion	42
4.1	Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit der Literatur	42
4.1.1	Risikofaktoren für Blutungen	45

4.1.2	Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse	47
4.2	Ergebnisse anderer Antikoagulationsstrategien	49
4.3	Einschränkungen	52
5	Zusammenfassung	53
6	Abkürzungsverzeichnis.....	55
7	Tabellenverzeichnis.....	57
8	Abbildungsverzeichnis.....	58
9	Literaturverzeichnis	59
10	Anhang	70
11	Danksagung	76
12	Lebenslauf	77
13	Eidesstattliche Versicherung	78

1 Einleitung

Innerhalb des Fachgebiets der Kardiochirurgie stellt die Behandlung von Herzklappenerkrankungen nach der Koronarchirurgie das zweitgrößte Aufgabengebiet dar. Der deutsche Herzbericht für das Jahr 2022 führt insgesamt 38.492 isolierte Klappenprozeduren auf (Beckmann et al., 2023). Dabei wurden 11.153 Eingriffe an der Mitralklappe durchgeführt (Beckmann et al., 2023). Die Anzahl an Kombinationseingriffen nimmt zu, wobei hier die Eingriffe aufgrund von Mitralklappeninsuffizienz (MI) und koronarer Herzerkrankung die größte Gruppe darstellen (Geissler et al., 2009, Beckmann et al., 2020). Die Rekonstruktion der Mitralklappe ist inzwischen zu einem Routineeingriff für die Therapie der MI geworden.

1.1 Mitralklappeninsuffizienz – Definition und Anatomie

Als Mitralklappeninsuffizienz ist eine Schlussunfähigkeit bzw. Undichtigkeit der Mitralklappe definiert (Enriquez-Sarano et al., 2009). Mitralklappenprolaps bezeichnet eine Dysfunktion der Mitralklappe, bei der sich Anteile der Mitralklappensegel (meist des posterioren) während der Systole in den linken Vorhof wölben (Plicht et al., 2006). Je nach Ausprägung kann auch hieraus eine relevante MI resultieren.

Die Mitralklappe befindet sich in der linken Herzhälfte und trennt als Atrioventrikularklappe den linken Vorhof vom linken Ventrikel. Als Segelklappe besteht sie aus einem vorderen Segel, später AML (anterior mitral leaflet) abgekürzt und einem hinteren Segel, später PML (posterior mitral leaflet) abgekürzt, sowie den Papillarmuskeln (Mm. papillares anterior et posterior), die über Sehnenfäden, den Chordae tendineae mit AML und PML verbunden sind (Perloff and Roberts, 1972). Der französische Herzchirurg Alain Carpentier beschreibt das Bild einer gesunden und kompetenten Mitralklappe als „lachender Smiley“ (Carpentier, 1983). Die Gesamtheit aus Sehnenfäden, Chordae tendinea und linkem Ventrikel bezeichnet man auch als subvalvulären Apparat (Krawczyk-Ożóg et al., 2018).

Die beiden Papillarmuskeln (anterolateral und posteromedial) entspringen aus dem Myokard des linken Ventrikels (Ho, 2002, Saha and Roy, 2018). Die Chordae tendineae können in primäre, sekundäre und tertiäre Chordae eingeteilt werden, wobei primäre an der Spitze der Papillarmuskeln entspringen und am Segelrand inserieren (Silbiger and Bazaz, 2009). Sekundäre Chordae entspringen aus einem gemeinsamen Stamm und inserieren unterhalb der primären Chordae (Silbiger and Bazaz, 2009). Tertiäre Chordae nehmen ihren Ursprung aus der Wand des linken Ventrikels und inserieren ausschließlich anulus-nah am PML (Lam et al., 1970). Insgesamt sind mehr als 100 Chordae aus circa 25 Stämmen im gesamten Herzen zu finden (Silbiger and Bazaz, 2009).

Der Mitralklappenring ist oval und sattelförmig und bildet die anatomische Verbindung zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel (Daimon et al., 2008). Als Bandstruktur aus Kollagen umgibt er überwiegend das PML, wohingegen das AML eher durch seine räumliche Nähe zur Aortenklappe begrenzt wird (Fishbein and Fishbein, 2019).

Die beiden Klappensegel werden von lateral nach medial in jeweils drei Abschnitte eingeteilt: das AML in A1-A3 und analog dazu das PML in P1-P3 (siehe Abbildung 1) (Verma and Mesana, 2009). Daneben gibt es noch zwei weitere Segmente, die anterolaterale Kommissur (AC) und die posteromediale Kommissur (PC) (Ho, 2002, Carpentier, 1983). Diese Einteilung dient zur genauen intraoperativen Beurteilung der Klappe und somit als Leitfaden für eine Rekonstruktion.

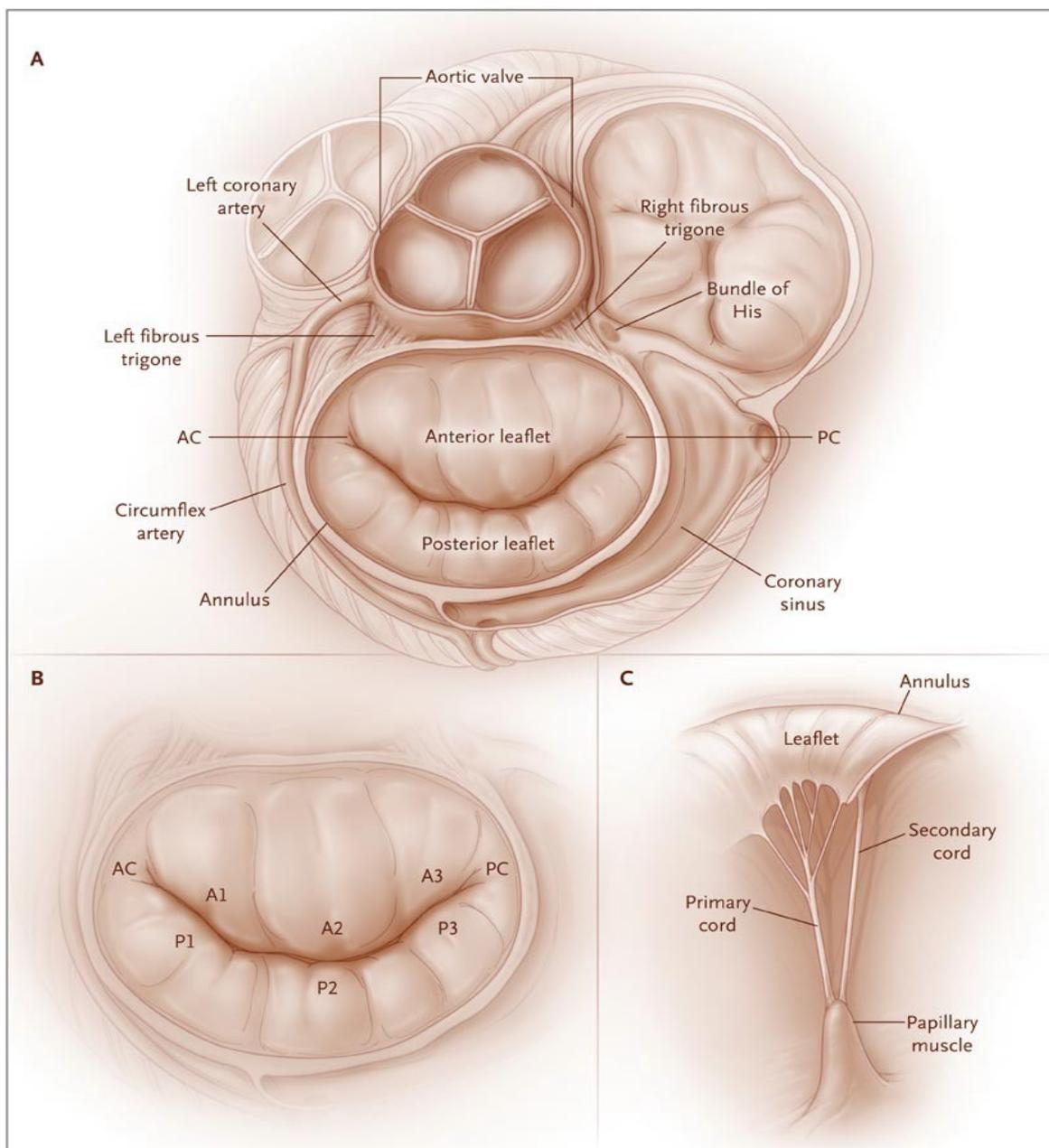


Abbildung 1: Die Anatomie der Mitralklappe (Verma and Mesana, 2009)

Die Papillarmuskeln werden über epikardiale Gefäße arteriell mit Blut versorgt. Der anterolaterale Papillarmuskel wird über Marginaläste des Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra versorgt. Die Versorgung des posteromedialen Papillarmuskels hingegen zeigt eine größere Varianz und erfolgt je nach Versorgertyp aus Diagonalästen des Ramus interventricularis anterior (LAD) oder aus dem Ramus interventricularis posterior der A. coronaria dextra (Estes et al., 1966).

1.2 Mitralklappeninsuffizienz – Ätiologie

Die MI kann nach ihrer Genese in primär (degenerativ) und sekundär (funktionell) unterteilt werden (Nickenig et al., 2013). Der primären Form liegt eine Erkrankung der Klappe bzw. des Klappenapparates zu Grunde (Kalzifikation, Sehnenfadenausriß, Prolaps) (El Sabbagh et al., 2018).

Zur Gruppe der sekundären MI werden hingegen Erkrankungen gezählt, bei denen die Klappe an sich intakt ist, es allerdings beispielsweise aufgrund einer ischämischen oder nicht-ischämischen (dilatativen) Kardiomyopathie zu Veränderungen des Vorhofs oder des Ventrikels und damit zu einer unzureichenden Adaptation der Klappensegel kommt (Enriquez-Sarano et al., 2009, El Sabbagh et al., 2018).

Eine Möglichkeit der Einteilung der Pathologie wurde von Carpentier beschrieben, welche sich auf die echokardiographisch darstellbare Morphologie der Mitralklappe bezieht (Carpentier, 1983).

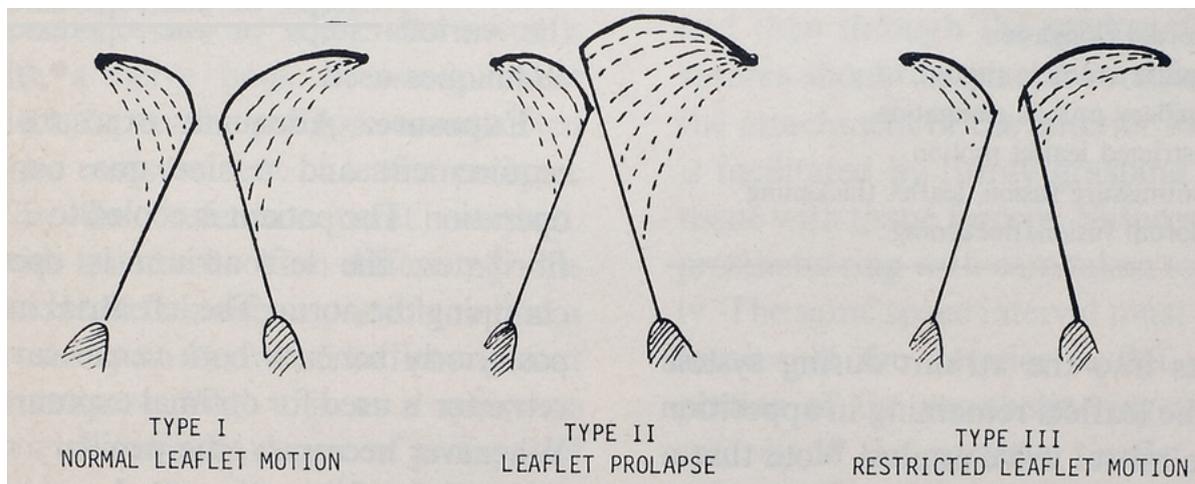


Abbildung 2: Einteilung der funktionellen MI (Carpentier, 1983)

	Mechanismus	Ursachen
Typ I	Normale Segelbewegung	<ul style="list-style-type: none"> • Segelperforation • Kongenital • Dilatation des Anulus
Typ II	Exzessive Segelbewegung	<ul style="list-style-type: none"> • Segelprolaps • Chordae-Ruptur • Papillarmuskel-Ruptur
Typ III	Restriktive Segelbewegung	<ul style="list-style-type: none"> • Chordae-Fusion • Segel-Verdickung
• Typ IIIa	Diastolische Einschränkung	rheumatisch
• Typ IIIb	Systolische Einschränkung	ischämisch

Tabelle 1: Mechanismen und Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz (Carpentier, 1983, Nickenig et al., 2013)

Des Weiteren kann auch eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz vorliegen, die in Folge einer hochgradigen KHK oder eines Hinterwandinfarktes mit Befall des posterioren Papillarmuskels entsteht und durch unzureichende Perfusion des Myokards zu einer Dilatation des Ventrikels oder Wandbewegungsstörungen führt (Fishbein and Fishbein, 2019).

1.3 Mitralklappeninsuffizienz – Epidemiologie

Die Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz liegt in den westlichen Ländern aktuell bei 1,7 % und steigt ab einem Lebensalter von > 75 Jahren auf über 10 % an (Nickenig et al., 2013, Nishimura et al., 2016, Beckmann et al., 2023). In Deutschland leiden demnach ca. eine Mio. Menschen an einer therapiebedürftigen MI (Nickenig et al., 2013, Beckmann et al., 2023). Die MI ist damit nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Indikation für eine Herzklappenoperation in Europa (Lung et al., 2003, Beckmann et al., 2023). Während im 20. Jahrhundert überwiegend die rheumatischen Mitralklappenerkrankungen dominierten, zeigt sich besonders in den westlichen Industrieländern ein Wandel der Ätiologie hin zu degenerativen Ursachen, unter anderem aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung der Bevölkerung sowie optimierter Früherkennung und verbesserter antibiotischer Therapie der Endokarditis (Nkomo et al., 2006, Members et al., 2012, Beckmann et al., 2023).

1.4 Mitralklappeninsuffizienz – Pathophysiologie

Die Mitralklappe hat unter physiologischen Umständen eine Öffnungsfläche von 4-6 cm² (Bothe and Beyersdorf, 2016). Während der Systole weist der Mitralklappenring eine elliptische und während der Diastole eine runde Form auf. Dies führt zu einer besseren Koaptation während der Systole und einer größeren Klappenöffnung während der Diastole (Gillinov and Cosgrove, 2003). Grundsätzlich ist die Mitralklappe in der Diastole geöffnet und ermöglicht so den Fluss von oxygeniertem Blut vom linken Vorhof in den linken Ventrikel. In der Systole schließt die Mitralklappe zu Beginn und ermöglicht so den Auswurf des linksventrikulären Blutvolumens durch die Aortenklappe in den Körperkreislauf ohne Rückfluss in den linken Vorhof.

Bei der MI handelt es sich um eine Schlussunfähigkeit der Mitralklappe durch Veränderungen im Bereich des Klappenannulus, der beiden Segel, der Chordae tendineae oder der Papillarmuskeln. In der Systole kommt es durch den inkompletten Klappenschluss und die mangelnde Koaptation der Segel zu einem Rückstrom von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Dieses Pendelvolumen bedingt eine Dilatation des linken Vorhofes und eine Vorlasterhöhung, die wiederum eine exzentrische Dilatation des linken Ventrikels zur Folge hat.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der akut auftretenden und der chronischen MI (Boudoulas et al., 2006). Deutlich seltener tritt die akute Insuffizienz auf. Auslöser können unter anderem eine akute infektiöse Endokarditis, eine traumatische Sehnenfadenruptur oder ein Papillarmuskelabriss in Folge einer myokardialen Ischämie sein (Perloff and Roberts, 1972). Der nicht vergrößerte linke Ventrikel wird akut mit einem deutlich vermehrten Blutvolumen konfrontiert, was über einen Rückstau durch die schlussunfähige Mitralklappe in den linken Vorhof innerhalb von kurzer Zeit zu einem Lungenödem bis hin zum kardiogenen Schock führen kann (Mokadam et al., 2011, Harb and Griffin, 2017). Zunächst wird der verminderte Auswurf des linken Ventrikels noch kurzfristig durch eine Tachykardie und eine periphere Vasokonstriktion kompensiert, um das Herzzeitvolumen und die Organperfusion aufrechtzuerhalten (Nickenig et al., 2013).

Die chronische MI hingegen kann lange Zeit asymptomatisch bleiben, da der linke Ventrikel diese Form der Volumenbelastung zunächst gut toleriert (Bonow et al., 2020). Nach einem langen symptomfreien Intervall äußert sich die MI häufig in Form von Müdigkeit, Belastungsdyspnoe und paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe (Kampaktsis et al., 2020). Weiterhin kann es durch das vermehrte Blutvolumen im linken Vorhof und den Lungengefäßen zur Entstehung einer pulmonalen Hypertonie, Reizhusten und im späteren Verlauf zu einer Stauungsleber bzw. -niere kommen. Die chronische Volumenbelastung führt weiterhin zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels sowie einer Dilatation des linken Vorhofs, die eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern bedingen kann (Kampaktsis et al., 2020).

Der Schweregrad der MI wird überwiegend mittels Dopplerechokardiographie beurteilt. Dabei werden Durchmesser der Vena contracta (VC), Regurgitationsvolumen (R_{vol}), Regurgitationsfraktion (RF) und die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) als Parameter herangezogen (Baldus et al., 2018).

	I = leichtgradig	II = mittelgradig	III = schwergradig
VC (cm)	< 0,3	0,3 – 0,69	> 0,7
R_{vol} (ml/Schlag)	< 30	30 – 59	> 60
RF (%)	< 30	30 – 49	> 50
EROA (cm²)	< 0,2	0,2 – 0,39	> 0,4
Qualitative Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • normale LA-/LV-Größe • schmaler zentraler Jet (< 4 cm²) 	<ul style="list-style-type: none"> • intermediäre Befunde, mehr als leichtgradig 	<ul style="list-style-type: none"> • LA (> 48ml/m²) und LV dilatiert • großer zentraler Jet (Fläche > 40 % des LA) • systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz (Nickenig et al., 2013, Baldus et al., 2018)

1.5 Diagnostik

Die Basisdiagnostik beginnt mit einer ausführlichen Anamnese, wobei insbesondere auf Zeichen der Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Abgeschlagenheit und Schwindel zu achten ist. In der körperlichen Untersuchung findet sich als typischer Auskultationsbefund ein crescendierendes Systolikum mit Punctum maximum über der Herzspitze und Fortleitung in die Axilla (Enriquez-Sarano et al., 2009). Die Lautstärke des Systolikums korreliert bei guter Ventrikelfunktion ungefähr mit dem Ausmaß der MI. Es wird empfohlen, standardisierte Fragebögen und Belastungstests (z.B. 6-Minuten-Gehtest) zur Objektivierung der Symptomatik zu verwenden (Kampaktsis et al., 2020).

Hinweisgebend für eine MI kann im **EKG** eine verbreiterte doppelgipflige P-Welle (> 110 Millisekunden) mit Betonung des zweiten linksatrialen Anteils sein (Nickenig et al., 2013). Weiterhin sind oftmals Vorhofflimmern, Schenkelblockbilder sowie Zeichen akuter oder abgelaufener myokardialer Ischämien zu finden (Pfister and Baldus, 2018). Häufig liegt aufgrund der Linksherzbelastung und beginnenden Linksherzhypertrophie ein Linkstyp vor, der aber bei pulmonaler Hypertonie im Verlauf auch zum Rechtstyp werden kann (Speich, 2011).

In der **laborchemischen** Untersuchung können erhöhtes oder ansteigendes ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP (B-Typ natriuretisches Peptid) bei asymptomatischen bzw. wenig symptomatischen Patienten mit Mitralklappenprolaps hinweisgebend für eine baldige Operationsindikation aufgrund einer fortschreitenden Herzinsuffizienz sein (Sutton et al., 2003, Gallo et al., 2020). Die Synthese von ANP/BNP und deren aminoterminalen Signalpeptiden (NT-pro ANP bzw. NT-pro BNP) in den Kardiomyozyten wird durch neurohumorale (Angiotensin II, Noradrenalin) und mechanische Faktoren (erhöhte Wandspannung) stimuliert (Cowie et al., 2003). Weiterhin kann das BNP als prädiktiver Biomarker für das klinische Outcome bei nur medikamentös therapierter MI angesehen werden (Detaint et al., 2005).

Eine leichtgradige MI führt üblicherweise nicht zu radiologisch sichtbaren Veränderungen. In der **Röntgenaufnahme** des Thorax zeigt sich allerdings bei einer hochgradigen MI eine verstrichene Herztaille bei vergrößertem linken Vorhof und Ventrikel sowie eine Einengung des Retrokardialraumes in der lateralen Aufnahme (Woolley and Stark, 1999). Zudem führt die MI regelmäßig zu einer pulmonalen Hypertonie, die sich in einer Rechtsherzvergrößerung und Gefäßrarefizierung in der Peripherie der Lunge zeigen kann (Schmidt et al., 2023).

Das wichtigste Verfahren für die Diagnostik der MI ist allerdings die **Echokardiographie**. Mit einer transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie (TTE/TEE) können Mechanismus, Ätiologie, Schweregrad der MI und Ventrikelfunktion bzw. mögliches kardiales Remodeling der Herzkammern genauer beurteilt werden (Harb and Griffin, 2017, Zoghbi et al., 2017). Hierbei liefert besonders die Dopplerechokardiographie wichtige Informationen, z.B. über Messung der EROA oder des R_{Vol} (Lancellotti et al., 2010).

Das Regurgitationsvolumen beschreibt die Menge des während einer Herzaktion über die undichte Mitralklappe zurückströmenden Blutes. Über dessen Größe wird der Schweregrad der MI bestimmt.

Folgende Einflussfaktoren bzw. Messgrößen gelten hierbei (Boekstegers et al., 2014):

- Regurgitationsfläche
- Beweglichkeit der Segel und des Klappenapparates
- Größe und Druckverhältnisse im linken Vorhof und linken Ventrikel
- Geometrie und Kontraktion des linken Ventrikels
- Geometrie und Größe des Anulus und des aortomitralen Apparates
- Systolisches zeitliches Regurgitationsprofil

Bei akuter MI zeigt sich der linke Vorhof vergrößert und der linke Ventrikel mit hyperdynamischer Kontraktion.

Eine Stressechokardiographie kann bei Verdacht auf eine therapiebedürftige MI und unauffälliger Ruheuntersuchung durchgeführt werden und wird besonders zur Diagnostik der sekundären MI empfohlen (Enriquez-Sarano et al., 2009, Baumgartner et al., 2018). Bei suboptimalen Schallbedingungen oder großen Unterschieden zwischen dem klinischen Bild und dem echokardiographischen Befund kann zudem eine Evaluation der MI mittels **Magnetresonanztomographie** (MRT) erfolgen (Zoghbi et al., 2017).

Zusätzlich wird präoperativ eine **Koronarangiographie** zur Abklärung einer möglichen ischämischen Ursache oder zum Ausschluss einer begleitenden KHK empfohlen, außer bei Patienten mit niedrigem Artheroskleroserisiko (Männer < 40 Jahre, prämenopausale Frauen) (Nishimura et al., 2017, Enriquez-Sarano et al., 2009). Des Weiteren können so der Versorgungstyp und der genaue Verlauf des Ramus circumflexus der linken Koronararterie beurteilt werden, der aufgrund seiner anatomischen Nähe zur Mitralklappe, speziell dem PML, besonderer Aufmerksamkeit bei einer Rekonstruktion bedarf.

In der nachfolgenden Grafik (Abbildung 3) soll das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf MI nach dem aktuellen Konsens der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) gezeigt werden (Nickenig et al., 2013).

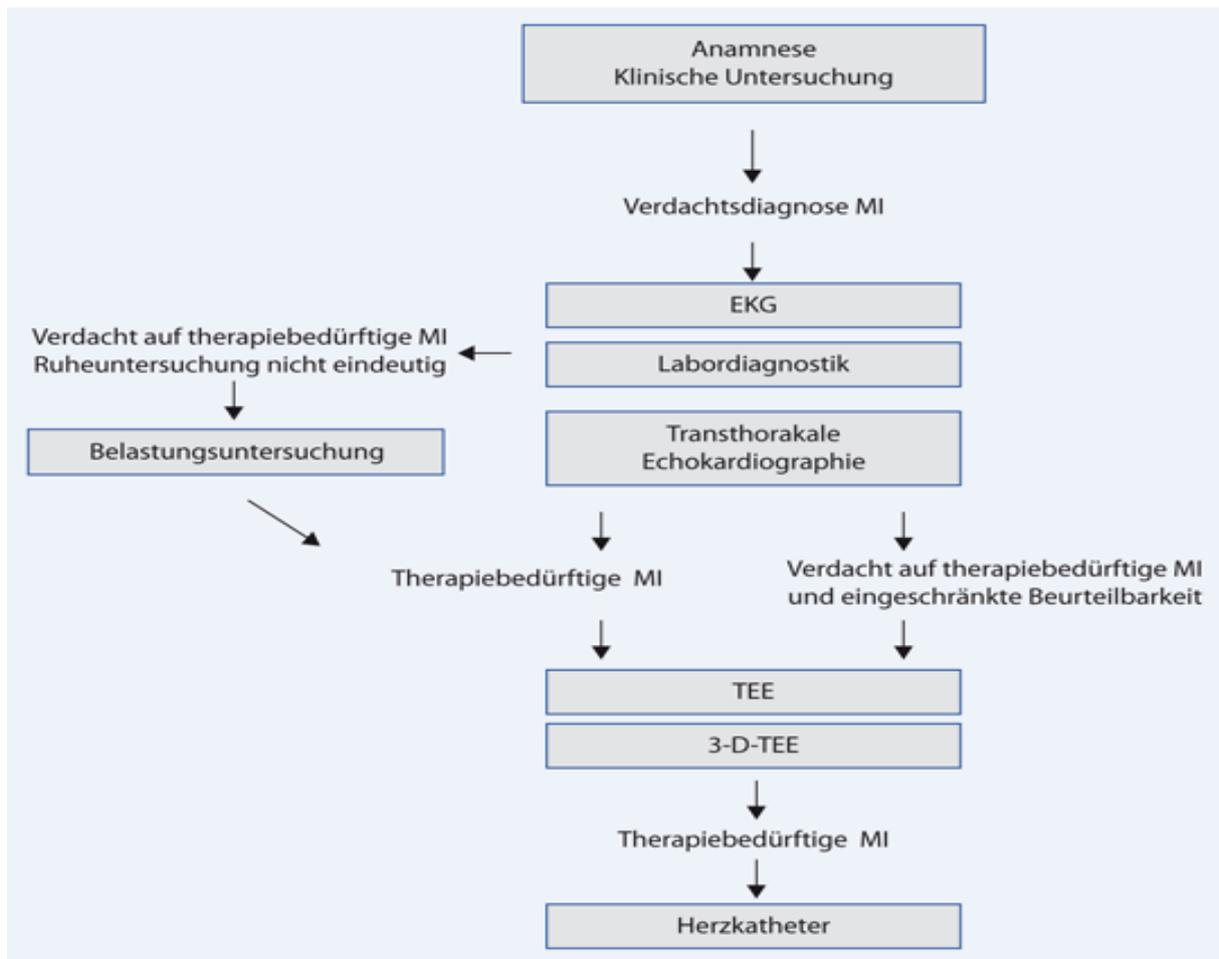


Abbildung 3: Konsensus der DGK und der DGTHG zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz – Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz aus (Nickenig et al., 2013)

1.6 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz wird sowohl in den europäischen (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC/EACTS) als auch in den amerikanischen Leitlinien (American Heart Association, AHA) beschrieben.

Bei der akuten hochgradigen MI wird der Einsatz von Vasodilatoren empfohlen, um die Nachlast zu senken und das Regurgitationsvolumen zu reduzieren (Nishimura et al., 2016, Enriquez-Sarano et al., 2009). Weiterhin kann der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe zur Stabilisierung des Patienten, durch Senkung der linksventrikulären Nachlast und Steigerung der Koronarperfusion, erwogen werden (Nishimura et al., 2017). Die sofortige Operation der Mitralklappe, besonders bei einem Papillarmuskelabriss, ist jedoch anzustreben (Nishimura et al., 2017).

Ein Großteil der Patienten mit einer sekundären MI leidet an einer Herzinsuffizienz, sodass auch hier die Leitlinien der Herzinsuffizienz-Therapie mit der Gabe von ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptorantagonisten, SGLT-2-Inhibitoren, Beta-Rezeptorblockern, Diuretika und Aldosteronantagonisten angewandt werden (Nishimura et al., 2017, Bauersachs and Soltani, 2024). Im Zentrum der medikamentösen Therapie steht besonders die Reduktion der Volumen- und Druckbelastung des linken Ventrikels sowie die Behandlung einer pulmonalen Hypertonie (Enriquez-Sarano et al., 2009). Eine adäquate Therapie möglicher Begleiterkrankungen, wie beispielsweise einer KHK oder von Vorhofflimmern ist ebenfalls von großer Bedeutung (Nickenig et al., 2013). Der Einsatz von Devices, wie Defibrillatoren und Resynchronisationsschrittmachern (CRT-Systeme) sollte im Rahmen der hierfür gültigen Leitlinien diskutiert werden (Nickenig et al., 2013, Harb and Griffin, 2017). Beispielweise kann das Ausmaß einer MI unter kardialer Resynchronisationstherapie bei entsprechender Indikation reduziert werden (Cleland et al., 2005).

Ist eine medikamentöse bzw. symptomatische Therapie nicht mehr ausreichend, sollte in einem „Heart-Team“ bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten die Indikation zur Operation gestellt werden (Nickenig et al., 2013). Diese wird bei symptomatischen Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) > 30 %/einem linksventrikulären endsystolischer Durchmesser (LVESD) <55 mm oder einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Rekonstruktion und geringer Komorbidität gestellt (Nickenig et al., 2013). Bei asymptomatischen Patienten wird eine Operation bei einer LVEF < 60 %/LVESD >45 mm oder neu aufgetretenem Vorhofflimmern ebenfalls unter Berücksichtigung der Erfolgsaussichten und Komorbidität empfohlen (Nickenig et al., 2013).

Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse der MKR wird abhängig von der chirurgischen Expertise des behandelnden Zentrums und der Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Rekonstruktion immer häufiger auch die operative Behandlung von symptomarmen bzw. -freien Patienten angestrebt (Mellert et al., 2016, Nishimura et al., 2017). Abbildung 4 und Tabelle 3 fassen den Entscheidungsprozess und die Empfehlungen nochmals zusammen.

Operation empfohlen	Symptomatische Patienten mit LVEF > 30 % und LVESD < 55 mm
Operation empfohlen	Asymptomatische Patienten mit Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion (LVESD > 45 mm und/oder LVEF < 60 %)
Operation sollte erwogen werden	<ul style="list-style-type: none"> - Asymptomatische Patienten mit erhaltener Pumpfunktion - Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF < 30% und/oder LVESD > 55 mm) mit Herzinsuffizienzsymptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie
Operation kann erwogen werden	Asymptomatische Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion, geringem perioperativen Risiko und hoher Rekonstruktionswahrscheinlichkeit bei Dilatation des linken Vorhofs > 60 ml/m ² und Sinusrhythmus oder pulmonaler Hypertonie > 60 mmHg unter Belastung

Tabelle 3: Indikationsempfehlungen und Evidenzgrade zur Operation bei primärer MI (Nickenig et al., 2013)

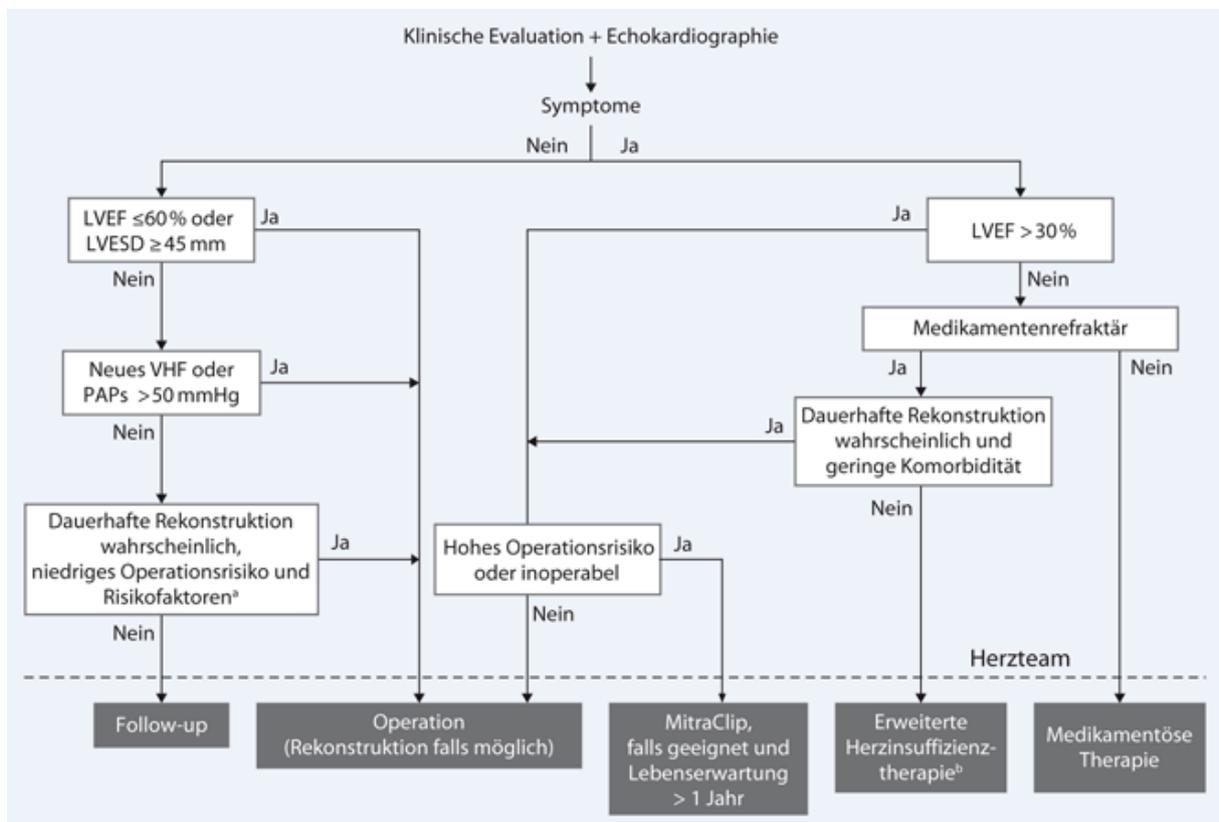


Abbildung 4: Therapie der hochgradigen primären MI (Nickenig et al., 2013)

1.6.1 Geschichte der Mitralklappenchirurgie

Bereits im frühen 20. Jahrhundert führten u.a. Cutler und Souttar Operationen an stenosierten Mitralklappen durch, mittels Inzisionen oder Sprengung mit dem Finger, die allerdings mit einer hohen Sterblichkeit verbunden waren (Souttar, 1925). Durch die Einführung der Herz-Lungen-Maschine 1954 eröffneten sich der Herzchirurgie neue Wege, da erstmals Eingriffe am offenen Herzen unter kontrollierten Bedingungen möglich waren (Gibbon, 1954). In den 60er Jahren konnten dann besonders in der Klappenchirurgie erste Erfolge erzielt werden. Während die hämodynamischen Ergebnisse der ersten Rekonstruktionsversuche nicht zufriedenstellend waren, brachte die Implantation von mechanischen Klappenprothesen gute reproduzierbare Ergebnisse bei standardisierter und einfach erlernbarer Operationstechnik (Starr and Edwards, 1961). Allerdings zeigten sich auch hier in der Langzeitbeobachtung zunehmend Komplikationen durch die Thrombogenität der Klappenmodelle, ein erhöhtes Risiko für Endokarditiden sowie eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion bis hin zum Linksherzversagen (Jouan, 2015).

Bereits in den späten 60er Jahren implantierte Carpentier einen halbstarren Anuloplastierung, um die physiologische Form bei einem Patienten mit fibrosierten Anulus wiederherzustellen (Jouan, 2015). Im Laufe der Jahre wurden Form und Eigenschaften der Ringe je nach Forschungsstand immer weiterentwickelt (flexibel, starr, halbstarr, offen, geschlossen) (Spiegelstein et al., 2010). 1995 wurde auf die stetige Entwicklung hin zu degenerativen Ursachen der MI reagiert und mit dem Physio-Ring ein sattelförmiges, semiflexibles Modell vorgestellt (Carpentier et al., 1995). Über die letzten zwei Jahrzehnte wurden Modelle für spezifische Pathologien entwickelt, sodass es dem Chirurgen möglich ist, den optimalen Ring für die jeweilige Ätiologie zu wählen (Jouan, 2015). Seit den späten 90er Jahren entwickelte sich dann die minimal-invasive Klappenchirurgie, beginnend mit dem Aortenklappenersatz bis hin zur Mitralklappenrekonstruktion 1998 (Jouan, 2015, Chitwood, 2016). Im Jahr 1998 verwendeten Carpentier und Kollegen zum ersten Mal einen Prototypen des Da-Vinci-Roboter für die Durchführung einer Mitralklappenrekonstruktion (Carpentier et al., 1998). Bisher kommt dieses Verfahren nur in ausgewählten Zentren zum Einsatz und die Evidenz für die Überlegenheit gegenüber der medianen Sternotomie ist nicht eindeutig (Tomšič and Palmen, 2023).

Aktuell gibt es mehrere Möglichkeiten, die Funktionalität der Mitralklappe operativ oder interventionell wiederherzustellen. In den folgenden Kapiteln sollen vier aktuell häufig verwendete Verfahren beschrieben werden.

1.6.2 Mitralklappenrekonstruktion

Die Rekonstruktion der Mitralklappe hat in den letzten Jahren einen immer höheren Stellenwert gegenüber dem Klappenersatz eingenommen und ist heute als das Standardverfahren in der Behandlung der MI anzusehen (Van Praet et al., 2018). Während 2005 noch ungefähr gleich viele Mitralklappen ersetzt und rekonstruiert (52,0 %) wurden, ist die Anzahl der Rekonstruktionen 2022 fast doppelt so hoch (64,7 %) wie die der implantierten künstlichen Klappen (siehe Abb. 5) (Beckmann et al., 2020, Beckmann et al., 2023).

Isolated mitral valve surgery



Isolated repair and replacement 2008 - 2022

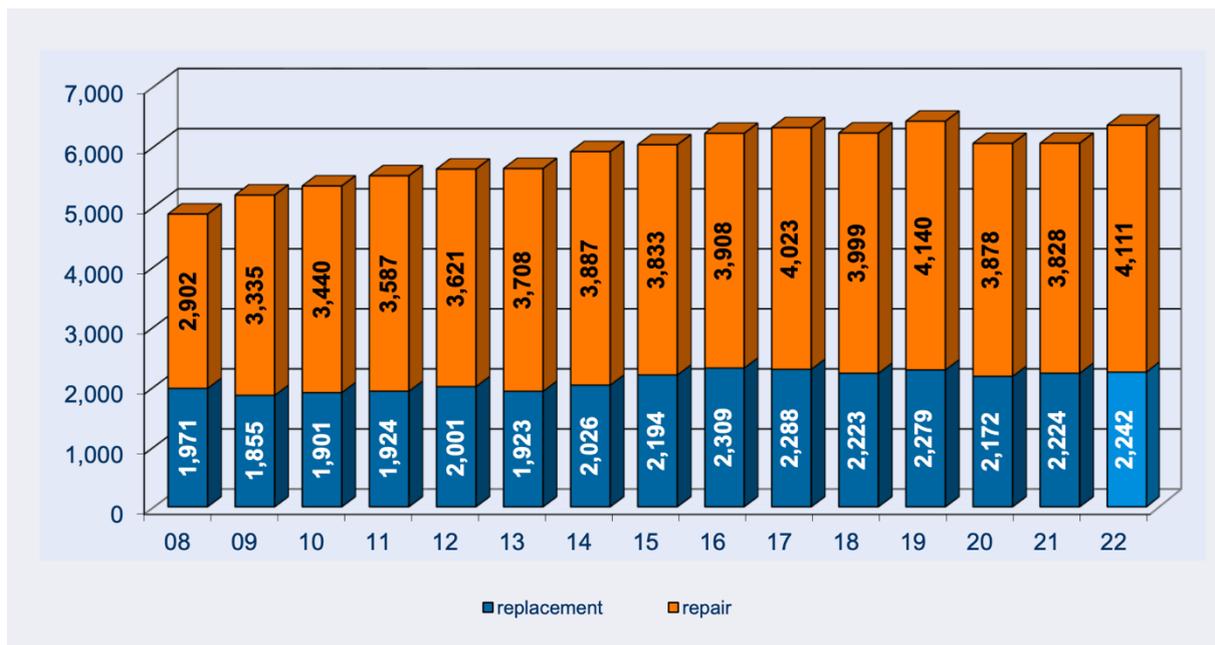


Abbildung 5: Anzahl der isolierten Mitralklappenrekonstruktionen oder -ersätze in den Jahren 2008 bis 2022 in Deutschland, DGTHG-Leistungsstatistik 2022 (Beckmann et al., 2023, Beckmann et al., 2020)

Die beiden Segelklappen (Mitralklappe und Trikuspidalklappe) bilden im Vergleich zu den Taschenklappen (Aorten- und Pulmonalklappe) deutlich mehr eine funktionelle Einheit mit dem Ventrikel und können aus diesem Grund nicht ohne wesentlichen Funktionsverlust mit einer Prothese ersetzt werden (Taramasso et al., 2015).

Bei der Rekonstruktion werden vornehmlich drei Ziele verfolgt: die Stabilisierung des Anulus, die Wiederherstellung der physiologischen Bewegung der Segel sowie ein suffizienter Schluss der Segel (Sundermann et al., 2012). Ob eine Klappe rekonstruiert werden kann, hängt maßgeblich von der Beweglichkeit der Segel und dem verfügbaren Klappenmaterial ab (Carpentier, 1983).

Als Standardzugangsweg hat sich inzwischen im Gegensatz zu früheren Jahren eine rechtsseitige Minithorakotomie etabliert. Kontraindikationen für diesen Zugang sind unter anderem eine Aortenklappeninsuffizienz, eine Aortenektasie, schwere Adipositas oder Verwachsungen der rechten Lunge (Bothe and Beyersdorf, 2016). Auch Patienten mit Voroperationen der rechten Lunge oder schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit der Femoralarterien werden über eine mediane Sternotomie operiert (Ramlawi and Gammie, 2016, Papadopoulos et al., 2024).

Isolated mitral valve surgery



Minimally invasive approach 2013 - 2022

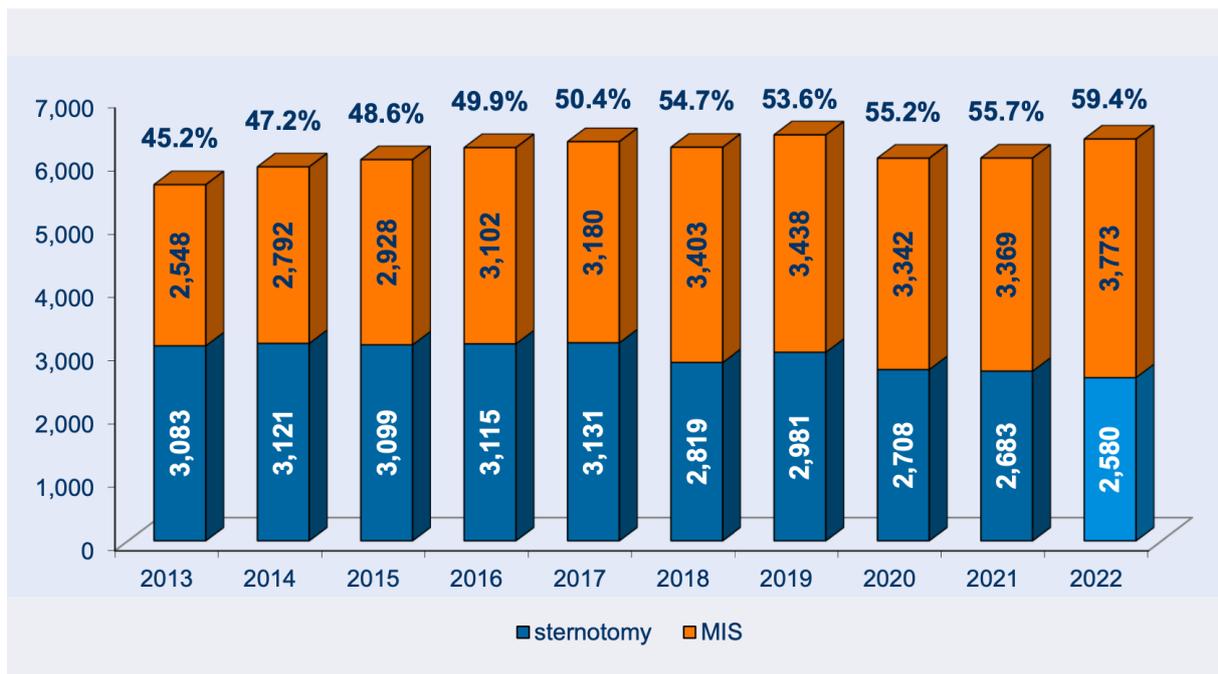


Abbildung 6: Anzahl der Mitralklappenoperationen in minimalinvasiver Technik und mit Sternotomie in den Jahren 2013 bis 2022 in Deutschland, DGTHG-Leistungstatistik 2022 (Beckmann et al., 2023, Beckmann et al., 2020)

Der Patient wird in Intubationsnarkose in Rückenlage mit leicht angehobenem rechten Hemithorax und dezent abduziertem rechten Arm gelagert (Papadopoulos et al., 2024). Der HLM-Anschluss erfolgt nach Heparinisierung über die Leistengefäße (V. und A. femoralis) mit anschließendem Vorschieben der Kanülen in Seldinger-Technik und unter TEE-Kontrolle in den rechten Vorhof bzw. arteriell in die Aorta ascendens (Walcot et al., 2015). Daraufhin wird mittels eines doppelumigen Tubus nur noch die linke Lunge ventiliert, sodass die rechte Lunge kollabiert und der Kardiochirurg später direkte Sicht auf das Perikard hat (Balasubramanyam and Kapoor, 2020). Alternativ kann die rechte Lunge auch später mit Perikardhaltenähten zur Seite bzw. aus dem Sichtfeld gehalten werden.

Es erfolgt eine fünf bis sechs Zentimeter lange Inzision rechts im Bereich der anatomischen Brustfalte bei Frauen oder bei Männern am Unterrand der Mamille auf Höhe des dritten bzw. vierten Intercostalraums (Ramlawi and Gammie, 2016).

Ein weiterer Hautschnitt wird für das Einführen eines Endoskops verwendet, welches ein 3D-Bild auf hochauflösende Monitore im Operationssaal überträgt. Über eine ca. 1 cm lange Inzision wird eine Chitwood-Klemme eingeführt (Van Praet et al., 2018). Das Perikard wird zwei bis drei cm oberhalb des N. phrenicus eröffnet, die Aorta mit der Chitwood-Klemme geklemmt und das Herz nach elektrischer Induktion von Kammerflimmern mittels einer kardioplenen Lösung zum Stillstand gebracht (Paparella et al., 2020, Papadopoulos et al., 2024).

Sobald das Herz stillsteht, erfolgt der Zugang zum linken Vorhof entweder direkt über eine Atriotomie oder über den rechten Vorhof und eine transseptale Inzision auf Höhe des Foramen ovale (Nienaber and Glower, 2006). Der Operateur kann daraufhin unter direkter Sicht auf die Mitralklappe die Pathologie mittels Exploration und Wasserprobe beurteilen.

Für die Rekonstruktion der Segel stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. So lässt sich ein Prolaps beispielsweise mittels einer triangulären oder quadrangulären Resektion der prolabierenden Segelanteile und anschließender Direktnaht beheben. Liegt ein Prolaps aufgrund eines Sehnenfaden- oder Papillarmuskelabrisses vor, kann dieser durch das Einsetzen von Neo-Chordae oder einen Sehnenfadentransfer behoben werden (Nishimura et al., 2016).

Nachdem die Klappensegel durch Resektion oder Direktnaht rekonstruiert worden sind, wird meist ein Anuloplastierung zur Stabilisierung eingenäht (Geissler et al., 2009). Dabei stehen offene und geschlossene sowie flexible, starre und halbstarre Ringmodelle zu Verfügung (Spiegelstein et al., 2010, Baikoussis et al., 2023). Halbstarr beschreibt ein Modell, bei dem der anteriore Anteil des Ringes starr und der posteriore flexibel ist, womit die native Form des Mitralklappenannulus imitiert werden soll (Baikoussis et al., 2023). Die Auswahl eines Modells obliegt dabei dem Operateur. Neben der TEE-Beurteilung werden intraoperativ handelsübliche Ringmessgeräte zur Auswahl des passenden Modelles verwendet. In Ausnahmefällen wie isolierten endokarditischen Vegetationen ohne weitere Klappenpathologie kann auf einen Ring verzichtet werden (Hetzer and Delmo Walter, 2014).

Um das Operationsergebnis zu kontrollieren, wird intraoperativ eine Wasserprobe durchgeführt, bei der der linke Ventrikel mit Kochsalzlösung gefüllt wird und auf eine optimale Koaptationslinie der Klappensegel geachtet wird. Da sich die Verhältnisse am kardioplegierten Herzen allerdings anders als unter physiologischem Tonus darstellen, sollte unbedingt eine intraoperative TEE-Kontrolle bei einem systolischen Blutdruck von ca. 100 mmHg erfolgen (Baikoussis et al., 2023). Dabei wird eine MI Grad I als akzeptables Ergebnis hingenommen (Hetzer and Delmo Walter, 2014). Nach Verschluss des Vorhofes werden abschließend externe Schrittmacherdrähte im Bereich des rechten Ventrikels positioniert, die Aortenklemme geöffnet, der Patient von der HLM entwöhnt, eine sorgfältige Blutstillung durchgeführt und eine Thoraxdrainage eingelegt (Ritwick et al., 2013). Der Verschluss des Perikards wird mit Einzelknopfnähten vorgenommen, wobei dieser nicht vollständig erfolgt, um die Drainage einer möglichen Blutung in die rechte Pleura zu ermöglichen und eine Perikardtampnade zu verhindern.

Obwohl die Aortenklammzeit und die Operationsdauer bei Verwendung des minimalinvasiven Zugangs im Vergleich zur medianen Sternotomie länger sein können, überwiegen die Vorteile des minimalinvasiven Zuganges hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses, weniger Wundinfektionen, kürzerer Intensivaufenthalte, geringerer Transfusionsbedarf und geringerer postoperativer Schmerzen (Mellert et al., 2016, Javadikasgari et al., 2018). Da keine Durchtrennung des Sternums notwendig ist, kann aufgrund der Thoraxstabilität eine frühere postoperative Mobilisierung des Patienten erfolgen (Kastengren et al., 2019). Weiterhin sind die perioperative Mortalität und das Langzeit-Outcome sehr zufriedenstellend, sodass die minimalinvasive MKR mittlerweile als Goldstandard angesehen wird (Van Praet et al., 2018). Eine gleichzeitige Versorgung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz ist ebenfalls über den minimalinvasiven Zugang möglich und wird auch als sicher angesehen (Pfanmueller et al., 2020). Allerdings ist zu bemerken, dass erst nach ca. 75-125 Prozeduren je Chirurg ausreichende Erfahrung mit dem Verfahren zu erwarten ist, da die Komplikationsrate erst nach dieser Anzahl an Eingriffen auf ein durchschnittliches Niveau sinkt (Holzhey et al., 2013, Vo et al., 2019, Papadopoulos et al., 2024).

Postoperativ werden die Patienten zur weiteren Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Im weiteren Verlauf erfolgen regelmäßige Laborkontrollen, ein 12-Kanal-EKG sowie eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Im Anschluss an den normalstationären Aufenthalt wird der Großteil der Patienten in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt, um unter ärztlicher Aufsicht die kardiopulmonale Belastbarkeit zu steigern und durch Schulungen den Umgang mit der Erkrankung zu erlernen (McMahon et al., 2017).

Durch die Einführung des ERAS-Programmes (enhanced recovery after surgery) mit präoperativer hochkalorischer Ernährung, physiotherapeutischer Unterstützung, einem angepassten anästhetischen Prozedere und einer frühzeitigen postoperativen Extubation konnten die Aufenthalte auf der Intensivstation und die Krankenhausverweildauer verkürzt werden (Kubitz et al., 2020).

1.6.3 Mitralklappenersatz

Patienten erhalten einen Mitralklappenersatz, wenn eine Rekonstruktion aufgrund von schwer destruierten Klappengewebe durch eine Endokarditis oder Kalkablagerungen an den Klappensegeln oder dem Anulusbereich nicht möglich ist (Bothe and Beyersdorf, 2016). Als Zugangswege können entweder eine mediane Sternotomie oder eine rechts anterolaterale Minithorakotomie erfolgen. Für diese Operation ist ebenfalls eine extrakorporale Zirkulation über die Herz-Lungen-Maschine notwendig. Als Ersatz für die native Mitralklappe können mechanische oder biologische Prothesen verwendet werden (Verma and Mesana, 2009). Die Wahl der Prothese richtet sich nach dem Patientenalter, den Vorerkrankungen und der erwarteten Therapie-Adhärenz (Noack and Mohr, 2016). Prothetische Herzklappen können Komplikationen wie Klappenthrombosen oder infektiöse Endokarditiden nach sich ziehen (Boudoulas et al., 2006). Dementsprechend wird eine Antikoagulation sowie eine Endokarditisprophylaxe in den Leitlinien der European Society of Cardiology empfohlen (Habib et al., 2015). Patienten mit einer mechanischen Prothese bedürfen einer lebenslangen OAK mit einem VKA (Baumgartner et al., 2018). Aktuell werden deutlich mehr biologische Klappenprothesen implantiert, trotz ihrer eingeschränkten Haltbarkeit – analog zur Entwicklung des chirurgischen Aortenklappenersatzes (Mellert et al., 2016).

Die Resektion des bestehenden Klappengewebes sollte sparsam erfolgen und ein möglichst großer Anteil des subvalvulären Apparates erhalten bleiben, um eine linksventrikuläre Dilatation so gering wie möglich zu halten (Rahmanian et al., 2010). Die Implantation der Mitralkappenprothese geschieht meist in epianulärer Technik (von ventrikelwärts in den Vorhof) und erlaubt so eine gute Anheftung des belassenen subvalvulären Apparates an die Klappenbasis (Rahmanian et al., 2010).

Das weitere peri- bzw. postoperative Prozedere ist überwiegend analog zu dem in Kapitel 1.6.2 beschriebenen Vorgehen bei Mitralkappenrekonstruktion.

Noch in den Anfängen steckt der Ersatz der Mitralklappe über ein kathetergestütztes System, ähnlich dem inzwischen sehr gut etablierten TAVI-Verfahren bei Aortenklappenstenosen (Wyler von Ballmoos et al., 2018). Hindernisse sind unter anderem die Asymmetrie des Mitralanulus, sowie dessen konstante Bewegung durch die Ventrikelkontraktion (Ramlawi and Gammie, 2016, Testa et al., 2019). Ein weiteres Risiko ist die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes durch die Katheterklappe (Noack and Mohr, 2016). Bei wachsender Anzahl an hochaltrigen Patienten mit komplexen Vorerkrankungen, steigt allerdings die Notwendigkeit eines etablierten interventionellen Verfahrens bei eingeschränkter Operationsfähigkeit (Samanidis et al., 2022). Die Charakteristik dieses Klientels begründet jedoch auch die aktuell verlängerte Hospitalisierungszeit und die erhöhte Mortalität nach diesem Eingriff (Ludwig et al., 2023).

1.6.4 Mitra-Clip®

Im Vergleich zu den in Kapitel 1.6.2 und 1.6.3 beschriebenen Therapieoptionen handelt es sich beim Mitra-Clip-System (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) um eine kathetergestützte Technik. Mittels eines Führungskatheters wird der Clip über die V. femoralis, die V. cava inferior, den rechten Vorhof und mittels einer transseptalen Punktion in den linken Vorhof auf Höhe der Mitralklappe positioniert (Feldman et al., 2005). Dann wird der Clip im geschlossenen Zustand in den linken Ventrikel vorgeschoben und im geöffneten Zustand wieder zurückgezogen, sodass die beiden Mitralklappensegel auf den Armen des Clips aufliegen (Nickenig et al., 2013). Daraufhin wird der Clip geschlossen, womit die beiden Segel durch den Clip an einem Punkt miteinander verbunden werden, um so eine Doppelöffnung („double-orifice“) nach dem Vorbild der Alfieri-Naht zu erhalten (Feldman et al., 2009). Bei der Alfieri-Naht werden die beiden Mitralsegel im A2/P2-Segment miteinander verbunden (Alfieri et al., 2001).

Die Prozedur erfolgt in einem Hybrid-OP-Saal am schlagenden Herzen unter Allgemeinanästhesie mittels Inhalationsnarkose und invasiver Beatmung (Feldman et al., 2009). Bei einem sehr ausgewählten Patientenkollektiv wird allerdings beschrieben, dass die Prozedur auch in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann (Ledwoch et al., 2016). Während der Prozedur wird eine TEE durchgeführt, um unmittelbar das Ergebnis zu beurteilen (Pfister and Baldus, 2018). Gegebenenfalls kann so direkt eine Repositionierung oder das Setzen eines weiteren Clips erfolgen, falls nicht direkt die gewünschte Reduktion der MI erreicht wurde (Frerker et al., 2015).

Eine Eröffnung des Brustkorbes oder der Einsatz einer HLM ist anders als bei den chirurgischen Verfahren nicht notwendig. Somit stellt diese Technik eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko dar (Mirabel et al., 2007). Nach Implantation des Clips sollten Patienten ohne vorbestehende orale Antikoagulation sechs Monate ASS (Acetylsalicylsäure) 100 mg und zusätzlich im ersten Monat Clopidogrel 75 mg erhalten (Pfister and Baldus, 2018).

Die Studienlage zur Effektivität des MitraClip-Verfahrens ist aktuell noch nicht eindeutig und variiert je nach Patientenkollektiv. So konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Überlebensrate (ein bzw. fünf Jahre) nach MKR besser ist als bei Patienten, die einen MitraClip erhalten haben (Kortlandt et al., 2018, Gyoten et al., 2020). Allerdings lässt sich das durch die Auswahl des Patientenkollektivs begründen, da Patienten mit einem schlechteren präoperativen Zustand eher für eine MitraClip-Prozedur in Frage kommen. Zudem finden sich ebenfalls Meta-Analysen, die keine signifikanten Unterschiede im Outcome je nach beobachteter Patientengruppe präsentieren (Oh et al., 2021).

1.6.5 Cardioband®

Eine weitere Therapieoption stellt das Cardioband-System dar, welches seit 2013 in einigen Zentren in Europa eingesetzt wird (Maisano et al., 2014). Hierbei wird kathetergestützt ein halbgeschlossenes Dacron-Band mit bis zu 16 Befestigungsschrauben auf dem posterioren Mitralklappenring fixiert und daraufhin mittels Zusammenziehens des Bandes eine Raffung des Ringes erreicht (Maisano et al., 2014, Frerker et al., 2015). Kriterien für die Patientenauswahl umfassen eine funktionelle MI, NYHA II-III trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie, LVEF > 25 %, Hochrisikopatienten für eine operative Versorgung, keine ausgeprägte Kalzifizierung der Segel oder Ringes sowie eine ausreichende räumliche Distanz zwischen Ring und R. circumflexus (Pfister and Baldus, 2018). Im Jahr 2018 zeigte eine erste Studie, dass bei der Mehrheit der Patienten die Mitralsuffizienz nach Implantation des Cardiobandes innerhalb eines Jahres sich deutlich verbesserte. Allerdings liegt noch keine randomisiert kontrollierte Studie mit ausreichend großer Probandenzahl vor, welche den Nutzen bestätigt (Messika-Zeitoun et al., 2018, Pfister and Baldus, 2018). Eine Kombination aus MitraClip und Cardioband ist technisch möglich und wurde auch schon mehrfach durchgeführt (Latib et al., 2016). Weiterhin konnte auch schon ein kathetergestützter Mitralklappenersatz bei einem Patienten mit einem Cardioband erfolgreich praktiziert werden und so die Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen katheterbasierten Verfahren der Mitralklappenkorrektur demonstriert werden (Pozzoli et al., 2020).

Nach der Implantation eines Cardiobandes wird keine Antikoagulation empfohlen, sondern lediglich eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel durchgeführt (Gheorghe et al., 2019).

1.7 Antikoagulation

In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) wird die orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) für drei Monate nach einer Mitralklappenrekonstruktion empfohlen (Baumgartner et al., 2018, Vahanian et al., 2021). Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um eine Empfehlung des Grades IIa und um Evidenz des Grades C. Unter Grad IIa einer Empfehlung ist zu verstehen, dass Evidenzen/Meinungen den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme favorisieren (Osterspey and Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e, 2006).

Bioprostheses		
Oral anticoagulation is recommended lifelong for patients with surgical or transcatheter implanted bioprostheses who have other indications for anticoagulation. ^c	I	C
Oral anticoagulation using a VKA should be considered for the first 3 months after surgical implantation of a mitral or tricuspid bioprosthesis.	IIa	C
Oral anticoagulation using a VKA should be considered for the first 3 months after surgical mitral or tricuspid valve repair.	IIa	C
Low-dose aspirin (75 - 100 mg/day) should be considered for the first 3 months after surgical implantation of an aortic bioprosthesis or valve-sparing aortic surgery.	IIa	C
Dual antiplatelet therapy should be considered for the first 3–6 months after TAVI, followed by lifelong single antiplatelet therapy in patients who do not need oral anticoagulation for other reasons.	IIa	C

Abbildung 7: ESC/EACTS Leitlinien für die Behandlung von Herzklappenerkrankungen, Indikationen für antithrombotische Therapie von Patienten mit einer künstlichen oder rekonstruierten Klappe (Baumgartner et al., 2018)

Hintergrund der dreimonatigen Antikoagulation ist die Gefahr der Thrombenbildung an den noch nicht vollständig endothelialisierten Fremdmaterialien (Anuloplastierung, Neo-Chordae und Nahtmaterial) (Sternik, 2016). Des Weiteren kommt es nach kardiochirurgischen Eingriffen im Allgemeinen und speziell bei Klappenprozeduren bei zwischen 10 und 55 % der Patienten zu neu aufgetretenem paroxysmalem Vorhofflimmern als zusätzlichem Risikofaktor für Schlaganfälle (Horwich et al., 2013) (Burrage et al., 2019).

Der Zielwert der VKA-Therapie berücksichtigt individuelle Risikofaktoren des Patienten und die Thrombogenität des implantierten Klappenmaterials (Bening et al., 2020). Hierbei wird bei fehlenden Risikofaktoren ein INR-Wert zwischen 2,5 und 3,5 angestrebt, bei Vorliegen von Risikofaktoren wie z.B. einem MKE, einem TKE, Vorhofflimmern, einer Mitralklappenstenose (MKS) oder einer LVEF < 35 % hingegen sollte der INR-Wert zwischen 3,0 und 4,0 liegen (Baumgartner et al., 2018). Eine unzureichende Einstellung der INR kann zu Schlaganfällen oder Blutungen führen.

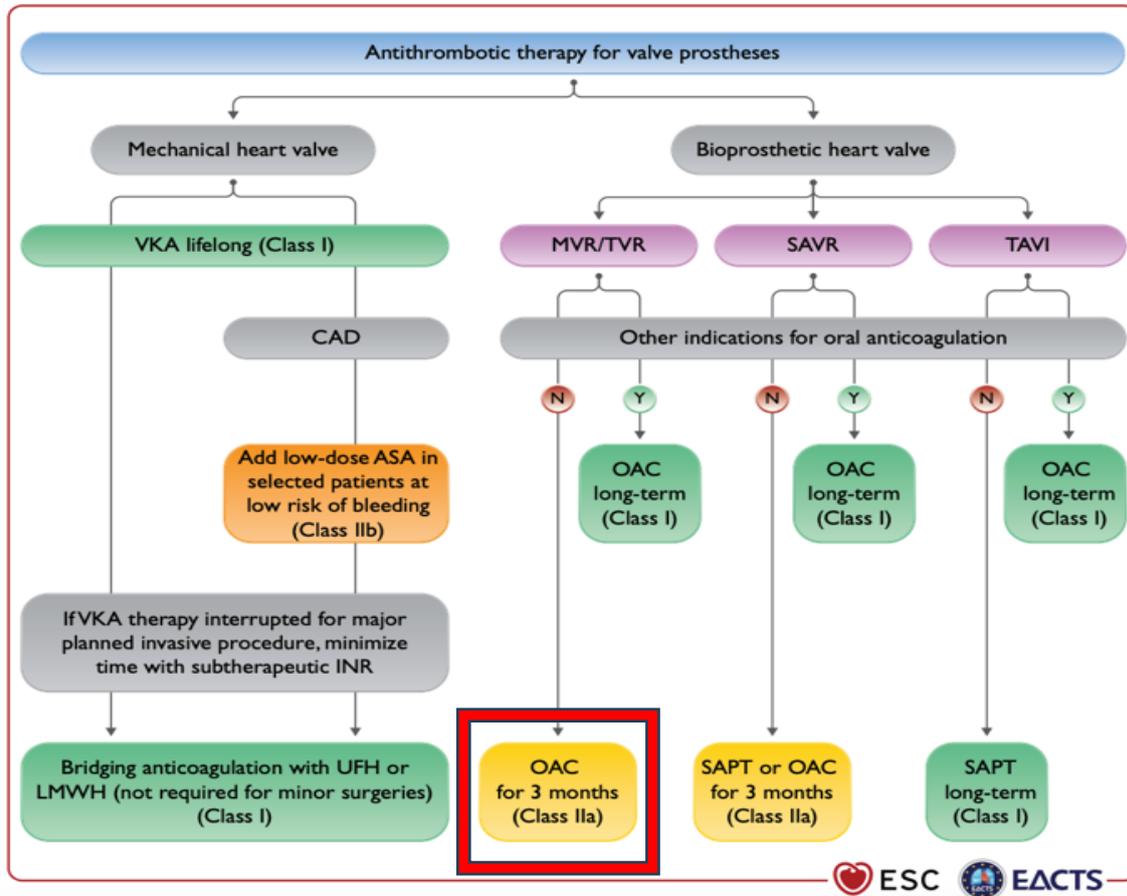


Abbildung 8: 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (Vahanian et al., 2021)

Das postoperative Management wird zudem durch vorbestehende Indikationen zur Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation durch eine koronare Herzkrankheit oder PAVK beeinflusst (Bening et al., 2020). Bereits in den 80er Jahren wurde die orale Antikoagulation mit Warfarin nach Mitralklappenersatz empfohlen (Bodnar and Hutter, 1984).

Allerdings wird diskutiert, ob die Einnahme von ASS nach MKR bei vorliegendem Sinusrhythmus nicht ausreichend ist. Entscheidende Vorteile sind hierbei die einheitliche Dosis und die fehlende Notwendigkeit der regelmäßigen INR-Kontrolle (Sternik, 2016).

Die Gabe von neuen bzw. direkten oralen Antikoagulanzen (NOAK/DOAK) wird bei biologischen Prothesen oder Rekonstruktionen aufgrund fehlender Daten derzeit nicht empfohlen (Baumgartner et al., 2018). Besteht eine klappenunabhängige Indikation für eine OAK, kann die Medikation nach drei Monaten wieder auf das Ausgangspräparat umgestellt werden (Bening et al., 2020).

Nach interventioneller Therapie der MI mit dem MitraClip-System wird eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS für sechs Monate und zusätzlicher Gabe von Clopidogrel im ersten Monat empfohlen (Pfister and Baldus, 2018).

1.8 Arbeitshypothese und Fragestellung

In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) wird die orale Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten für drei Monate postoperativ und die lebenslange Einnahme von ASS 100 mg im Anschluss empfohlen. Es handelt sich hierbei allerdings nur um eine Klasse IIa bzw. C-Empfehlung. Somit stellt sich die Frage, ob Patientengruppen mit einer geringen Thromboseneigung (wie zum Beispiel Patienten im Sinusrhythmus) nach einer MKR eine orale Antikoagulation mittels VKA benötigen. Um die Nachteile einer oralen Antikoagulation nach isolierter MKR bei Patienten mit Sinusrhythmus zu beurteilen, wurden in der vorliegenden Studie VKA-assoziierte Komplikationen wie Blutungen oder andere unerwünschte Nebenwirkungen herausgearbeitet. Im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung wurden die Auftretenshäufigkeit von thromboembolischen Komplikationen der von Blutungskomplikationen gegenübergestellt und Vergleiche mit bisher erfolgten Untersuchungen gezogen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten unabhängig der Ätiologie der MI mit einem Alter >18 Jahren und einem Sinusrhythmus ohne Nachweis von Vorhofflimmern, die in den Jahren 2011 bis 2019 im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg eine isolierte Mitralklappenrekonstruktion erhalten haben.

2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit kardiochirurgischen Kombinationseingriffen (z.B. Aorto-koronare Bypassoperationen, Aorten- oder Trikuspidalklappenchirurgie sowie Ablation und Vorhofohrresectionen bei bestehendem Vorhofflimmern), Vorhofflimmern, einem Alter von < 18 Jahren sowie einem Wohnsitz im außereuropäischen Ausland, da in diesen Fällen ein Follow-up nicht garantiert werden konnte. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die aus verschiedenen Gründen keinen Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation erhalten haben. Dazu zählte unter anderem ein Alter von < 40 Jahren, eine vorher bekannte Unverträglichkeit, eine befürchtete fehlende Therapie-Adhärenz und individuelle Überlegungen der behandelnden Ärzte in Rücksprache mit den niedergelassenen Kardiologen bzw. Hausärzten.

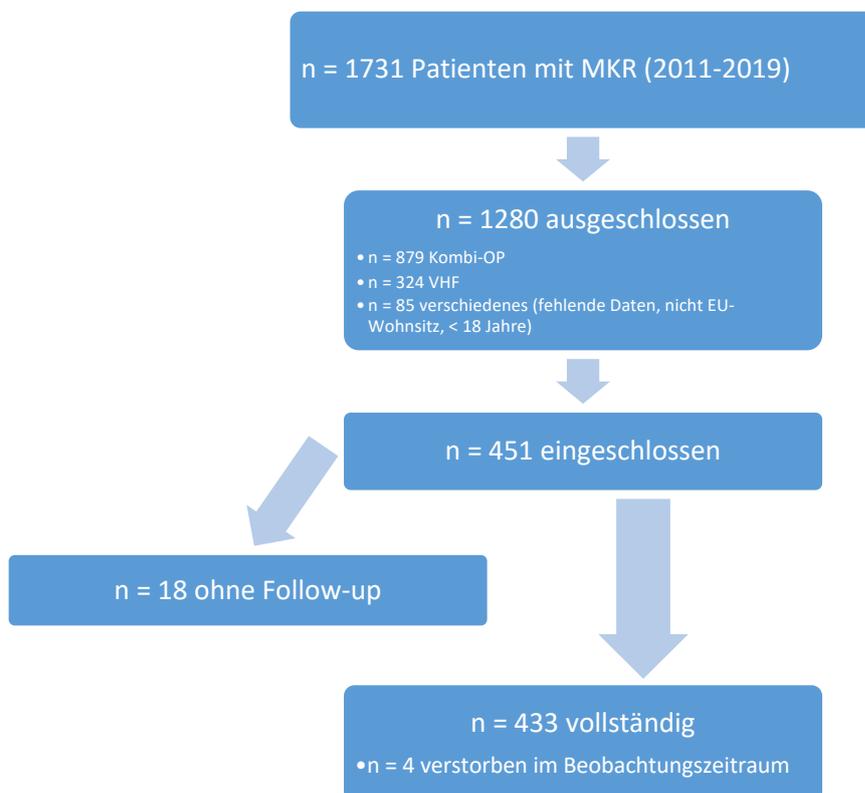


Abbildung 9: Flowchart zur Visualisierung der Zusammensetzung des Patientenkollektivs

2.3 Datenerhebung

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung. Die elektronische Patientenakte des UHZ Hamburgs, archivierte Patientenakten sowie Untersuchungsbefunde aus den zuweisenden kardiologischen Praxen und Kliniken dienten als Quellen. Weiterhin erfolgte eine telefonische oder postalische Kontaktaufnahme mit den Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang). Um fehlende Daten zu ergänzen, wurden zusätzlich die behandelnden Kardiologen und Hausärzte kontaktiert. Präoperativ wurden bei allen Patienten folgende Daten erfasst:

- Größe
- Gewicht
- Stadium der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation
- Grad der MI
- Ejektionsfraktion (in %)
- Nierenfunktion (Kreatinin in mg/dl)
- Vorerkrankungen (KHK, Diabetes, Thrombosen, Gerinnungsstörungen)
- Einnahme von Medikamenten, die mit der Gerinnung interagieren (z.B. ASS)

Die routinemäßige präoperative Diagnostik umfasste eine Echokardiographie (TEE/TTE), eine Laborkontrolle und eine Objektivierung der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation. Teilweise wurde auch eine Koronarangiographie durchgeführt. Die Untersuchungen haben entweder in der Ambulanz des UHZ, in zuweisenden Kliniken oder bei niedergelassenen Kardiologen stattgefunden. Die Befunde der Echokardiographie wurden zur Quantifizierung der LVEF bzw. der MI und Beurteilung der Ätiologie der MI herangezogen. Mittels einer Koronarangiographie wurden das Vorliegen einer KHK untersucht und die Nierenfunktion über den präoperativen Kreatininwert bewertet.

Folgende operationsspezifische Daten wurden erfasst:

- Ringtyp und -größe
- weitere Eingriffe an der Mitralklappe (z.B. Implantation von Neochordae)
- OP-Dauer
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation
- Aortenklemmzeit
- Zugangsweg

Als OP-Dauer wurde die Zeit in Minuten vom ersten Hautschnitt bis zur letzten Naht definiert. Die EKZ ist als Dauer der extrakorporalen Zirkulation in Minuten anzusehen und die Aortenklemmzeit (AKZ) ist die Zeitdauer von Beginn der Aortenklemmung bis zum Wiederöffnen der Klemme in Minuten.

Die Durchführung der Mitralklappenrekonstruktion erfolgte, wie in Kapitel 1.6.2 beschrieben, entweder minimalinvasiv oder offen-chirurgisch. Beide Gruppen wurden zusammen und separat beurteilt.

Vor einer solchen Prozedur wird das perioperative Risiko mittels zweier Scores (STS- und EURO-SCORE) ermittelt (Noack and Mohr, 2016, Verma and Mesana, 2009). Nach Überarbeitung des Scores wird seit Oktober 2011 der EURO-SCORE II herangezogen. Dieser berücksichtigt unter anderem auch die Nierenfunktion, eine eingeschränkte Mobilität, den Grad der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation und den genauen kardiochirurgischen Eingriff (Nashef et al., 2012). Höhere Score-Werte sind mit einer erhöhten Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen verbunden (Zhuo et al., 2021).

2.4 Follow-up und Endpunkte

Das Follow-up erfolgte mittels eines Fragebogens (siehe Anhang), welcher telefonisch abgefragt oder postalisch an die Patienten verschickt wurde. Zudem wurden Patienten im Rahmen von Nachuntersuchungen am UHZ befragt. Bei fehlenden Kontaktdaten wurden Hausärzte, Kardiologen und Reha-Kliniken kontaktiert. Für zwischenzeitlich verstorbene Patienten wurde das Follow-up im Rahmen des Möglichen mit den Angehörigen oder mit Informationen aus Arztbriefen vervollständigt.

Als Endpunkte wurden zum einen Blutungskomplikationen und thromboembolische Ereignisse auf der anderen Seite festgelegt. Diese Ereignisse wurden erst nach Entlassung und nur bei bereits begonnener Antikoagulation erfasst. Operationsbedingte Komplikationen wurden ebenfalls erfasst, sind allerdings nicht Thema dieser Arbeit und werden nur kurz in Kapitel 3.3 thematisiert.

Als Blutungskomplikation definiert wurden eine intrakranielle Blutung, eine Blutung im Gastrointestinaltrakt, ein Hämatothorax, eine Makrohämaturie, ein Perikarderguss und eine Epistaxis. Diese wurden weiterhin in „major bleeding“ und „minor bleeding“ nach der Definition der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) eingeteilt (Schulman et al., 2010). Als „Major Bleeding“ sind tödliche Blutungen, symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ (intrakraniell, intraokulär, retroperitoneal, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, perikardial) und Blutungen, die zu einem Abfall des Hämoglobin-Wertes um mehr als 1,24 mmol/L führen und Blutungen, die zu einer Transfusion von zwei oder mehr Konserven Erythrozytenkonzentraten bzw. Vollblut führen definiert (Schulman et al., 2010). „Minor Bleeding“ bezeichnet alle Blutungen, die nicht unter „Major“ fallen (Schulman et al., 2010). Thromboembolische Ereignisse wurden festgelegt als intrazerebrale Thrombosen, transitorisch ischämische Attacken, Klappenthrombosen und periphere Embolien. Weiterhin wurden die Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes auf kardiale, blutungsbedingte oder thromboembolische Ursachen untersucht. Das Follow-up endete am 31.07.2020.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS® Version 26 und dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® Version 16.39. Die prä- und postoperativen Daten wurden der statistischen Analyse mit Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichung unterzogen. Kategoriale/dichotome Variablen sind als Zählung und als Prozentangabe angegeben und wurden mittels Pearsons Chi-Quadratstest verglichen. Kontinuierliche Variablen sind als Durchschnitt \pm Standardabweichung angegeben und der t-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes in der Fassung der 64. Generalversammlung im Oktober 2013 durchgeführt. Nachdem es sich bei der vorliegenden Datenerhebung um ein retrospektives Studiendesign handelt, war kein spezielles Ethikvotum zum Durchführen der Studie notwendig. Alle Patienten und behandelnden Ärzte wurden zum Zeitpunkt des telefonischen Interviews über die Verwendung ihrer Daten informiert. Für die generelle retrospektive und prospektive Erhebung der Daten der Mitralklappenpatienten am UHZ liegt ein gültiges Ethikvotum (Nr. PV5382, 26.04.2017) vor.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patienten untersucht, die im Zeitraum von 01.01.2011 bis zum 31.12.2019 eine Mitralklappenrekonstruktion im Universitären Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erhalten haben. Insgesamt haben sich 1737 Patienten in diesem Zeitraum einem solchen Eingriff unterzogen. Davon konnten 451 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Nach einer Follow-up-Quote von 96 % konnten so 433 Patienten, von denen 297 männlich (68,6 %) waren, beurteilt werden. Gründe für das Fehlen von Follow-up-Daten und damit Ausschluss aus der Studie sind die abgelehnte Einverständniserklärung, Nichterreichbarkeit des Patienten oder das zwischenzeitliche Versterben.

In der Studie wurden weiterhin kardiale und vaskuläre Begleiterkrankungen erfasst, die im nachfolgenden in Tab. 4 aufgeführt sind.

	Gesamtkollektiv (%)
Männliches Geschlecht	297 (68,6 %)
Alter (Jahre)	57,9 ±12,9
BMI (kg/m²)	25,2 ±4,1
Gerinnungsstörung	8 (1,9 %)
Arterielle Hypertonie	244 (56,4 %)
COPD	57 (13,2 %)
Diabetes mellitus	16 (3,7 %)
KHK	46 (10,6 %)
PAVK	6 (1,4 %)
Krebserkrankungen	36 (8,3 %)
Kreatinin präoperativ (mg/dl)	0,97 ±0,42
Bekanntes Marfan-Syndrom	4 (0,9 %)
hochgradige MI (III)	428 (99,8 %)
NYHA präoperativ	1,93 ±0,7
LVEF (%)	60,0 ±9,91
Euro-Score II	0,85 ±0,5
STS-Mortality-Score	0,42 ±0,32

Tabelle 4: Übersicht der präoperativ erhobenen Daten der Gesamtkohorte

Das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 57,86 Jahren ($\pm 12,92$). Der Schweregrad der Herzinsuffizienz nach Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) lag präoperativ bei $1,93 \pm 0,69$. Die MI wurde bei 431 Patienten (99,5 %) als hochgradig angegeben und die mediane LVEF lag bei $60,0 \pm 9,91$. In der Gesamtkohorte befanden sich insgesamt acht Patienten, bei denen eine Gerinnungsstörung vor der Operation bekannt war. Vier Patienten litten an einer Faktor-V-Leiden-Mutation, drei an einem von-Willebrand-Syndrom und ein Patient an einem Faktor-VIII-Mangel. Die Nierenfunktion wurde mithilfe des präoperativen Kreatininwertes bestimmt und zeigte sich im Durchschnitt normwertig mit $0,97 \pm 0,42$ mg/dl. 36 Patienten wiesen in der Vorgeschichte eine onkologische Diagnose auf. Vier Patienten litten an einem Marfan-Syndrom.

Mittels zweier Risikoscores wurde das Mortalitätsrisiko vor dem Eingriff abgeschätzt. Der durchschnittliche EuroSCORE II (European System for Cardiac Operation Risk Evaluation) lag für die gesamte Studienkohorte bei $0,8 \pm 0,5$ und der durchschnittliche STS-Score (Society of Thoracic Surgeons) lag bei $0,42 \pm 0,33$. Beide Scores lassen sich mit einem Kalkulator im Internet durch Eingabe der Patientendaten berechnen (siehe Anhang).

3.1.1 Operative Daten

Ursächlich für den Eingriff war in 362 Fällen (83,6 %) ein Mitralprolaps, in 46 Fällen (10,6 %) eine funktionelle MI, in 15 Fällen (3,5 %) eine Endokarditis und in zehn Fällen (2,3 %) eine andere Ursache (z.B. Papillarmuskelabriss).

Insgesamt erhielten 430 Patienten einen Anuloplastierung. Dabei wurde mit 88,6 % (n = 381) am häufigsten das Model Mitral Physio II der Firma Edwards Lifescience verwendet. Bei drei Patienten wurde eine Rekonstruktion mittels Alfieri-Direktnaht durchgeführt und auf die Implantation eines Ringes verzichtet. Die nachfolgende Tabelle (Tab. 5) zeigt die Verteilung der Ringgrößen und die weiteren operativen Daten. Bei 284 Patienten (65,6 %) wurden zusätzlich zum Anuloplastierung Gore-Tex Neochordae implantiert.

Die durchschnittliche Operationsdauer lag bei 233,65 Minuten ($\pm 61,76$), die durchschnittliche Zeit an der Herz-Lungen-Maschine 164,6 Minuten ($\pm 51,42$) und die durchschnittliche Aortenklammzeit bei 102,2 Minuten ($\pm 34,24$). Wie im UHZ üblich, wurde ein Großteil der Eingriffe (84,1%) in minimalinvasiver Technik über eine laterale Minithorakotomie durchgeführt.

Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus und der damit verbundene Zeitraum der „überwachten VKA-Einnahme“ betrug 9,6 Tage ($\pm 4,06$). Der Entlassungszeitpunkt wurde nicht verschoben um eine vollständige Einstellung des INR-Wertes zu erreichen. Dementsprechend wurden 251 Patienten (55,9 %) mit Enoxaparin zusätzlich entlassen. 132 Patienten (30,7 %) erhielten zusätzlich zum Phenprocoumon ASS in der Dosierung 100 mg. Ursachen hierfür waren überwiegend bereits erfolgte kardiochirurgische Eingriffe, vergangene Myokardinfarkte und andere individuelle Faktoren (gefäßchirurgische Eingriffe).

Im Beobachtungszeitraum von drei Monaten verstarben vier Patienten. Ein Patient verstarb an den Folgen eines periprozeduralen Schlaganfalls. Eine Patientin verstarb an Multiorganversagen in Folge einer Sepsis. Weiterhin verstarb eine Patientin nach ECMO-Therapie an Nierenversagen. Des Weiteren ließ sich ein Todesfall auf einen epileptischen Anfall zurückführen. Alle diese Todesfälle ereigneten sich im UKE.

	Gesamtkollektiv (%/±)
Ätiologie der MI	
<ul style="list-style-type: none"> • Prolaps • Endokarditis • Funktionell • andere 	<ul style="list-style-type: none"> • 359 (83,6 %) • 15 (3,5 %) • 45 (10,6 %) • 10 (2,3 %)
Implantation von Neochordae	281 (65,5 %)
Minimalinvasiver Zugang	361 (84,1 %)
Ringmodell	
<ul style="list-style-type: none"> • IMR • Sorin 3D • Physio II • GeoForm 	<ul style="list-style-type: none"> • 39 (9,3 %) • 8 (1,9 %) • 378 (88,6 %) • 1 (0,2 %)
Ringgröße (mm)	32,8 ±2,9
<ul style="list-style-type: none"> • 26 • 28 • 30 • 32 • 34 • 36 • 38 • 40 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 (0,7 %) • 39 (8,7 %) • 83 (18,5 %) • 125 (27,9 %) • 102 (22,8 %) • 55 (12,3 %) • 31 (6,9 %) • 10 (2,2 %)
OP-Dauer (min)	233,6 ±61,7
EKZ (min)	164,6 ±51,4
AKZ (min)	102,2 ±34,2
Aufenthaltsdauer (Tage)	9,6 ±4,06
Zusätzlich ASS als Entlassmedikation	132 (30,7 %)

Tabelle 5: Übersicht der operativen Daten der Gesamtkohorte

3.2 Blutungskomplikationen

Insgesamt traten 28 Blutungskomplikationen innerhalb der drei Monate bei den beobachteten 433 Patienten auf (6,9 %), die sich in Form von elf Fällen von Epistaxis, zehn Perikardergüssen, vier Makrohämaturien, zwei Hämatothoraces und einem inguinalen Hämatom zeigten. Alle Blutungskomplikationen traten nach Entlassung aus dem UHZ auf, überwiegend in den stationären Rehabilitationseinrichtungen, allerdings auch noch in der häuslichen Umgebung. In zwölf Fällen war eine erneute Aufnahme in ein Akutkrankenhaus notwendig, wobei das inguinale Hämatom und die Hämatothoraces eine operative Revision zur Folge hatten. Nach der Definition der ISTH fallen alle erfassten Blutungskomplikationen unter die Kategorie „Minor Bleeding“ (Schulman et al., 2010).

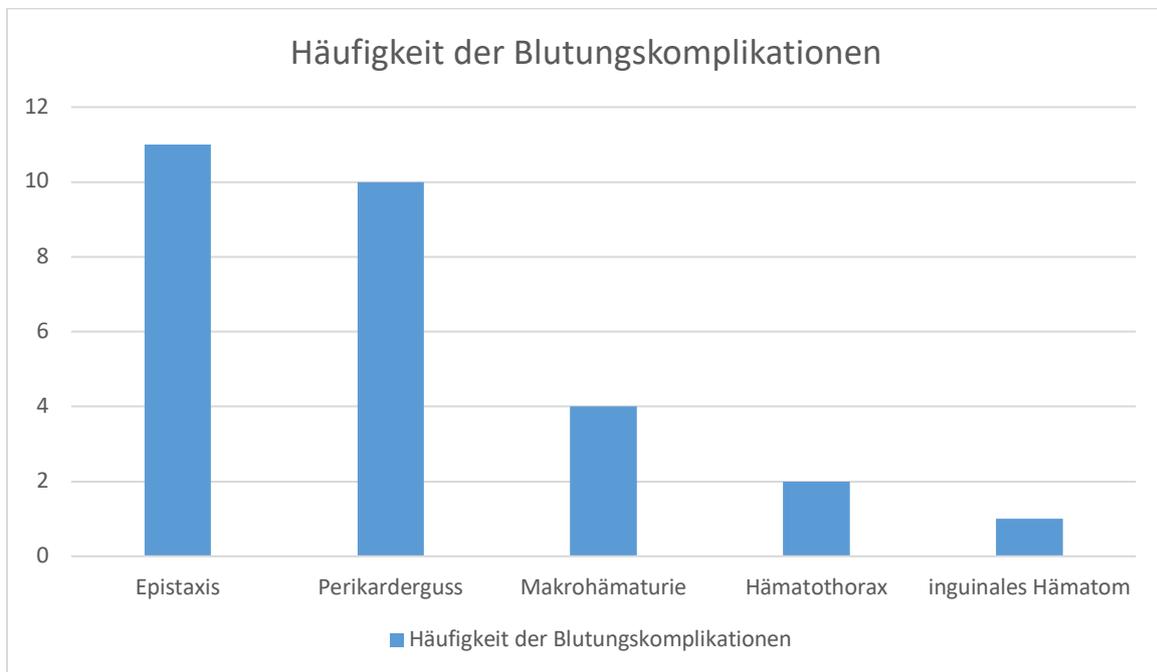


Abbildung 10: Übersicht der Blutungskomplikationen

3.2.1 Präoperative Daten der Kohorte mit Blutungskomplikationen

In der Gruppe der Patienten mit Blutungskomplikationen betrug das mediane Alter 55,7 \pm 17,8 Jahre. Es handelte sich hierbei um überwiegend männliche Patienten (67,9 %). 28,6 % der Patienten mit einer Blutungskomplikation nahmen zum Zeitpunkt des Ereignisses zusätzlich zum VKA noch ASS in der Dosierung 100mg ein. Alle Patienten, bei denen ein ärztlicher Kontakt im Rahmen der Komplikation stattgefunden hat, befanden sich im Sinusrhythmus. Der mediane BMI in der Gruppe lag bei 25,4 \pm 4,7 und unterschied sich nicht statistisch signifikant von der Gruppe ohne Blutungskomplikationen (25,2 \pm 4,0). Bei ca. jeweils der Hälfte beider Gruppen betrug das NYHA-Stadium Grad II präoperativ (57,1 % vs. 55,1 %). Die LVEF zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (61,5 \pm 7,9 vs. 59,9 \pm 9,9).

Die Komorbiditäten glichen sich ebenfalls mit 50% an arterieller Hypertonie erkrankten Patienten (vs. 42,6 %), 3,6 % Diabetikern (vs. 3,4 %) und 7,1 % Patienten, bei denen eine koronare Herzerkrankung bekannt war (vs. 10,7 %). Weiterhin fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Krebserkrankungen (7,1 % vs. 8,2 %), Nierenfunktion (0,92 \pm 0,2 vs. 0,98 \pm 0,42) und Schlaganfälle in der Vorgeschichte (3,6 % vs. 2,5 %). Bei einem Patienten traten Blutungskomplikationen in Sinne von rezidivierenden Epistaxis-Ereignissen auf. Hier wurde im Rahmen der weiteren Abklärung nach Abschluss der Antikoagulation ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 1 diagnostiziert.

	Gruppe mit Blutungskomplikation (N = 28)	Gruppe ohne Blutungskomplikation (N = 401)	p-Wert
Männliches Geschlecht	20 (67,9 %)	277 (68,7 %)	0,79
Alter (Jahre)	55,7 ±17,8	58,0 ±12,5	0,32
BMI (kg/m²)	25,4 ±4,6	25,2 ±4,0	0,72
hochgradige MI (III)	III: 28 (100 %)	III: 400 (99,8 %)	0,88
NYHA präoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • I: 6 (21,4 %) • II: 16 (57,1 %) • III: 6 (21,4 %) • IV: 0 (0 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • I: 105 (26 %) • II: 224 (55,1 %) • III: 67 (16,7 %) • IV: 5 (1,2 %) 	
Gerinnungsstörung	1 (3,6 %) <i>Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom</i>	7 (1,6 %)	0,53
Arterielle Hypertonie	14 (50 %)	171 (42,6 %)	0,43
COPD	4 (14,2 %)	52 (12,9 %)	0,63
Diabetes mellitus	1 (3,6 %)	14 (3,4 %)	0,96
KHK	2 (7,1 %)	43 (10,7 %)	0,92
PAVK	0 (0 %)	6 (1,5 %)	0,49
Krebserkrankungen (nicht genauer definiert)	2 (7,1 %)	34 (8,2 %)	0,72
Schlaganfälle präoperativ (in der Vorgeschichte)	1 (3,6 %)	10 (2,5 %)	0,83
Kreatinin (mg/dL) präoperativ	0,92 ±0,2	0,98 ±0,42	0,47
Bekanntes Marfan-Syndrom	0 (0 %)	4 (1 %)	0,58
LV-EF (%) präoperativ	61,5 ±7,9	59,9 ±9,9	0,31
STS-Mortality-Score	0,42 ±0,32	0,42 ±0,32	0,93
Euro-Score II	0,8 ±0,3	0,86 ±0,51	0,45

Tabelle 6: Charakteristik der Patienten mit Blutungskomplikationen

3.2.2 Operative Daten der Kohorte mit Blutungskomplikationen

Die operativen Details glichen überwiegend der Gesamtkohorte mit einem hohen Anteil an minimalinvasiven Zugängen (82,1 % vs. 84,2 %). Die MI resultierte überwiegend aus einem Prolaps (89 % vs. 83,3 %) und wurde in beiden Gruppen überwiegend mit Ringen des Modells „Physio II“ behandelt (92,8 % vs. 88,4 %). Zudem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den periprozeduralen Daten wie der Operationsdauer, der Zeit der Extrakorporalen Zirkulation und der Aortenklemmzeit. Die Aufenthaltsdauer und damit die Zeit der „überwachten VKA-Einnahme“ waren in beiden Gruppen mit $9,5 \pm 4,1$ bzw. $9,6 \pm 3,8$ Tagen ähnlich. Ca. ein Drittel der Patienten in beiden Gruppen erhielten zusätzlich ASS als Entlassmedikation (28,5 % vs. 30,9 %).

	Gruppe mit Blutungskomplikation (N = 28)	Gruppe ohne Blutung (N = 401)	p-Wert
Ätiologie der MI			
Prolaps	25 (89 %)	334 (83,3 %)	
Endokarditis funktionell	1 (3,6 %)	14 (3,5 %)	
andere	1 (3,6 %)	44 (11 %)	
Minimalinvasiver Zugang	23 (82,1 %)	338 (84,2 %)	0,51
Implantation von Neochordae	13 (46,4 %)	268 (66,8 %)	0,43
Kein gleichzeitiger zusätzlicher Eingriff an der Mitralklappe	14 (50 %)	127 (31,6 %)	0,66
OP-Dauer (min)	229,7 \pm 49,3	232,2 \pm 60,6	0,96
EKZ (min)	161,2 \pm 40	164 \pm 51,2	0,82
AKZ (min)	102,4 \pm 31,4	101,7 \pm 33,8	0,99
Ringgröße (mm)	33,29 \pm 2,8	32,8 \pm 2,9	0,86
Ringmodell			
• IMR	1 (3,6 %)	38 (9,5 %)	
• Sorin 3D	1 (3,6 %)	7 (1,8 %)	
• Physio II	26 (92,8 %)	352 (88,4 %)	
• GeoForm	0 (0 %)	1 (0,2 %)	
Aufenthaltsdauer (Tage)	9,5 \pm 4,1	9,6 \pm 3,8	0,61
Zusätzlich ASS als Entlassmedikation	8 (28,5 %)	124 (30,9 %)	0,92

Tabelle 7: operative Daten der Patienten mit Blutungskomplikationen

3.2.3 Einnahme von Medikamenten

Bei Betrachtung der Patienten im Hinblick auf ihre präoperativ eingenommenen gerinnungswirksamen Medikamente, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Blutungskomplikationen und der ohne. Die Einnahme der Medikamente lässt sich durch Herz- oder Gefäßoperationen oder Interventionen erklären.

	Gruppe mit Blutung (N = 28)	Gruppe ohne Blutung (N = 401)	p-Wert
ASS präoperativ	3 (10,7 %)	64 (15,9 %)	0,87
Clopidogrel präoperativ	1 (3,6 %)	3 (0,7 %)	0,15
NOAK präoperativ	1 (3,6 %)	7 (1,7 %)	0,53
VKA präoperativ	0 (0 %)	6 (1,5 %)	0,49

Tabelle 8: Einnahme von gerinnungsinteragierenden Medikamenten in der Vorgeschichte

3.3 Thromboembolische Komplikationen

Insgesamt traten fünf thromboembolische Komplikationen bei fünf Patienten (1,1 %) im Beobachtungszeitraum von drei Monaten unter Antikoagulation mit einem VKA auf. Dabei handelte es sich um zwei transitorisch ischämische Attacken (TIA), zwei Schlaganfälle und eine periphere Thrombose.

3.3.1 Präoperative Daten der Kohorte mit thromboembolischen Ereignissen

Die präoperativen Daten (siehe Tab. 9) ähnelten sehr dem Gesamtkollektiv. 60 % der Patienten mit thromboembolischen Ereignis waren männlich (vs. 68 %), das durchschnittliche Alter der Patienten lag um ca. acht Jahre höher als in der Gesamtkohorte ($65,8 \pm 12,8$ vs. $57,7 \pm 12,9$). Der BMI war mit $26,7 \pm 2,3$ statistisch nicht signifikant höher (vs. $25,2 \pm 4,1$). Von den fünf Patienten, die eine thromboembolische Komplikation erlitten, hatte keiner eine Gerinnungsstörung. Zwei Patienten litten an arterieller Hypertonie, zwei an einer koronaren Herzkrankheit und ein Patient hatte eine Krebserkrankung in der Vorgeschichte. Die MI wurde in allen Fällen als hochgradig beschrieben. Die LVEF zeigte sich vergleichbar mit der Gesamtkohorte erhalten ($58,2 \pm 11,3$ vs. $59,9 \pm 9,8$) und die Herzinsuffizienz wurde bei allen Patienten mit NYHA II angegeben. Zusammengefasst in den Scores zur Mortalitätsbeurteilung bei Herzoperationen, Euro-Score II ($0,9 \pm 0,2$ vs. $0,85 \pm 0,5$) und STS-Score ($0,53 \pm 0,41$ vs. $0,42 \pm 0,32$) zeigte sich ein ähnliches Bild der Herzgesundheit der Patienten. Auffällig war der erhöhte Anteil an Patienten mit thromboembolischen Komplikationen, die an einer KHK litten (40 % vs. 10 %). Bei der geringen Anzahl an Ereignissen lässt sich daraus keine statistische Signifikanz ableiten, ohne eine Verzerrung der Ergebnisse zu riskieren. Ein Patient nahm bereits präoperativ ASS 100mg ein. Insgesamt konnte keine statistische Signifikanz für eines der Merkmale beobachtet werden.

	Gruppe mit thromboembolischen Komplikationen (N = 5)	Gruppe ohne thromboembolische Komplikationen (N = 424)	p-Wert
Männliches Geschlecht	3 (60 %)	292 (68 %)	0,67
Alter	65,8 ±12,8	57,7 ±12,9	0,16
Gerinnungsstörung	0 (0 %)	8 (1,9 %)	0,75
Arterielle Hypertonie	2 (40 %)	183 (42,6 %)	0,88
COPD	1 (20 %)	54 (12,6 %)	0,63
Diabetes mellitus	0 (0 %)	15 (3,5 %)	0,67
KHK	2 (40 %)	43 (10,0 %)	0,03
PAVK	0 (0 %)	6 (1,4 %)	0,79
Krebserkrankungen (nicht genauer definiert)	1 (20 %)	35 (8,2 %)	0,34
Schlaganfälle (in der Vorgeschichte)	0 (0 %)	11 (2,5 %)	0,71
BMI (kg/m²)	26,7 ±2,3	25,2 ±4,1	0,42
Kreatinin präoperativ	0,98 ±0,14	0,97 ±0,42	0,98
Bekanntes Marfan-Syndrom	0 (0 %)	4 (0,9 %)	0,83
NYHA präoperativ	II: 5 (100 %)	II: 234 (55,2 %)	0,87
LV-EF (%) präoperativ	58,2 ±11,3	59,9 ±9,8	0,68
STS-Mortality-Score	0,53 ±0,41	0,42 ±0,32	0,46
Euro-Score II	0,9 ±0,2	0,85 ±0,5	0,82
ASS präoperativ	1 (20 %)	66 (15,5 %)	0,78
NOAK präoperativ	0 (0 %)	8 (1,8 %)	0,75
VKA präoperativ	0 (0 %)	6 (1,4 %)	0,79
Clopidogrel präoperativ	0 (0 %)	4 (0,9 %)	0,83
Grad der MI	III: 5 (100 %)	III: 423 (99,8 %)	0,77
Thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte	0 (0 %)	11 (2,6 %)	0,71

Tabelle 9: Charakteristik der Patienten mit thromboembolischen Komplikationen

3.3.2 Operative Daten der Kohorte mit thromboembolischen Ereignissen

Bei Betrachtung der prozeduralen Details (siehe Tab. 10) der beiden Gruppen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Ätiologie der MI ließ sich überwiegend durch einen Prolaps (80 % vs. 83 %) begründen. Um diese zu behandeln, wurden in beiden Gruppen größtenteils Ringe des Modells „Physio II“ verwendet (80 % vs. 89 %). Operationsdauer ($257,4 \pm 107,1$ vs. $231,7 \pm 59,3$), Extrakorporale Zirkulation ($188,4 \pm 97,6$ vs. $163,5 \pm 49,7$) und Aortenklemmzeit ($106,6 \pm 37,2$ vs. $101,7 \pm 33,6$) waren ebenfalls in beiden Gruppen von ähnlicher Dauer und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Aufenthaltsdauer und damit die Zeit der „überwachten VKA-Einnahme“ waren in der Gruppe mit thromboembolischen Ereignissen mit $7,6 \pm 0,9$ knapp zwei Tage kürzer als in der Gruppe ohne Komplikationen mit $9,5 \pm 3,8$ Tagen. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings auch hier nicht ausgemacht werden. Die Verweildauer im Krankenhaus ist von vielen Faktoren abhängig, wie dem individuellen Heilungsverlauf und dem präoperativen Zustand des Patienten. Lediglich ein Patient erhielt zusätzlich Neochordae, beim Rest der Patienten mit thromboembolischen Komplikation wurde nur ein Anuloplastierung zur Rekonstruktion verwendet. In der Gruppe mit thromboembolischen Ereignissen erhielt kein Patient zusätzlich ASS als Entlassmedikation.

Auffällig erscheint jedoch der erhöhte Anteil an offen-chirurgischen Zugängen im Sinne einer medianen Sternotomie bei 60 % der Patienten, die ein thromboembolisches Ereignis erlebten (vs. 16 %). Die Entscheidung für den geeigneten Zugangsweg obliegt immer dem Operateur, der anhand von patientenspezifischen Merkmalen wie bspw. Voroperationen oder anatomischen Gegebenheiten handelt. Die Anzahl an Ereignissen ist jedoch zu gering, um den Zugangsweg als statistisch signifikanten Risikofaktor für ein thromboembolisches Ereignis zu beschreiben.

	Gruppe mit thromboembolischen Komplikationen (N = 5)	Gruppe ohne thromboembolische Komplikationen (N = 424)	p-Wert
Ätiologie der MI			
• Prolaps	4 (80 %)	355 (83 %)	
• Endokarditis	0 (0 %)	15 (3,5 %)	
• Funktionell	1 (20 %)	44 (10,4 %)	
• andere	0 (0 %)	10 (2,3 %)	
Implantation von Neochordae	1 (20 %)	280 (66 %)	0,35
Kein gleichzeitiger zusätzlicher Eingriff an der Mitralklappe	4 (80 %)	137 (32,3 %)	0,404
Minimalinvasiver Zugang	2 (40 %)	359 (84 %)	0,007
Ringgröße (mm)	30,8 ±2,2	32,8 ±2,9	0,64
OP-Dauer (min)	257,4 ±107,1	231,7 ±59,3	0,34
EKZ (min)	188,4 ±97,6	163,5 ±49,7	0,27
AKZ (min)	106,6 ±37,2	101,7 ±33,6	0,74
Ringmodell			
• IMR	1 (20 %)	38 (8,9 %)	
• Physio II	4 (80 %)	374 (89 %)	
Aufenthaltsdauer (Tage)	7,6 ±0,9	9,5 ±3,8	0,25
Zusätzlich ASS als Entlassmedikation	0 (0 %)	132 (31,1 %)	0,13

Tabelle 10: operative Daten der Patienten mit thromboembolischen Komplikationen

3.4 Weitere Beobachtungen

Neben den festgelegten Endpunkten konnten auch weitere Ereignisse beobachtet werden, die sich möglicherweise auf die Einnahme des VKA zurückführen lassen und im Nachfolgenden kurz thematisiert werden sollen.

Eine Patientin stellte sich acht Wochen nach der Operation mit lividen Verfärbungen an beiden Füßen (links transmetatarsal, rechts Digitus pedis III-V) in der dermatologischen Ambulanz des UKE vor. Bei andauernder Marcumar-Einnahme konnte eine Cumarin-Nekrose diagnostiziert werden, woraufhin die Antikoagulation sofort auf ein niedermolekulares Heparin umgestellt wurde und unter regelmäßiger Kontrolle der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bis zum Erreichen der drei Monate fortgeführt wurde. Im weiteren Verlauf musste eine Amputation des rechten Vorfußes vorgenommen werden. Seitdem nimmt die Patientin leitliniengemäß ASS 100 mg ein. In der Literatur werden vereinzelt Fälle von Cumarin-Nekrosen beschrieben, die typischerweise bei übergewichtigen Frauen mittleren Alters auftreten (Mungalsingh et al., 2012).

Des Weiteren konnte ein schwerer Fall einer INR-Entgleisung klinisch dokumentiert werden. Die Patientin stellte sich sieben Wochen nach der Operation im Anschluss an die Rehabilitationsmaßnahme bei ihrem Hausarzt vor. Im Labor wurde eine INR von 9,2 festgestellt, allerdings ohne klinische Zeichen einer Blutung.

Ab einem INR-Wert von $> 4,5$ steigt das Risiko einer spontanen Blutung erheblich, bei $> 6,0$ werden weiterführende Maßnahmen empfohlen (Baumgartner et al., 2018). Die Patientin erhielt zusätzlich zum VKA ASS in der Dosierung 100 mg. Risikofaktoren für eine Blutung wie z.B. eine hereditäre Gerinnungsstörung lagen präoperativ nicht vor und konnten auch in der weiterführenden Diagnostik nicht identifiziert werden. Die Einnahme von anderen Medikamenten, die durch Interaktion eine Wirkungsverstärkung herbeigeführt haben könnten, wurde seitens der Patientin verneint. Dementsprechend erfolgte die Fortführung der Antikoagulation mit ASS 100 mg lebenslang.

Häufig berichteten Patienten dagegen von Hämatomen im Bereich der Anschlüsse an die HLM. Überwiegend bildeten sich diese allerdings nach ein bis zwei Wochen wieder zurück und wurden dementsprechend nicht als Blutungskomplikation eingestuft. Wie bereits beschrieben, erfolgte der HLM-Anschluss bei überwiegend minimalinvasiven Eingriffen zumeist an den Leistengefäßen. Bei zeitgerecht erfolgter postoperativer Mobilisation der Patienten auf der Normalstation ist dementsprechend mit einer erhöhten Belastung der Leistenregion zu rechnen. Somit scheint neben der Einnahme von VKA ein zusätzlich begünstigender Faktor für die Bildung von Hämatomen gegeben. Zudem ist das Ziel in der Rehabilitationseinrichtung die sukzessive Steigerung der körperlichen Belastung, welches beispielweise durch Training auf dem Fahrradergometer erreicht werden kann.

Weiterhin beschrieben zahlreiche Studienteilnehmer temperaturabhängige Sensibilitätsstörungen im Bereich der Narben sowohl am Thorax als auch in der Leistenregion. Diese zeigten sich teilweise regredient, bestanden aber in einigen Fällen auch noch Jahre nach dem erfolgten Eingriff und bei ansonsten komplikationslosem Heilungsverlauf. Ein Zusammenhang mit der Einnahme des VKA ist aber nicht zu vermuten, da es auch bei anderen Operationen durch die Verletzung von kleinen Hautnerven zu diesen Symptomen kommen kann.

Von den 433 Patienten konnte insgesamt in sieben Fällen eine Re-OP nachvollzogen werden. Davon erhielten fünf einen MKE und zwei eine erneute MKR. Allerdings erfolgten die Reoperationen in einem Zeitraum zwischen sechs Monaten und sieben Jahren nach der ursprünglichen MKR. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von VKA konnte in keinem der Fälle nachgewiesen werden.

Auf die Durchführung einer multifaktoriellen Risikofaktorenanalyse wurde in der vorliegenden Studie verzichtet, aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Blutungen und thromboembolische Ereignisse) und der damit verbundenen Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse. Es wurde sich daher auf univariate Analysen konzentriert, die Hypothesen generieren können, die dann in größer angelegten prospektiven Kohortenstudien überprüft werden können.

4 Diskussion

4.1 Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit der Literatur

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen noch einmal das zahlreich in der Literatur beschriebene Problem, dass keine generelle Empfehlung für eine postoperative Antikoagulation getroffen werden kann. Übereinstimmend mit anderen ähnlichen angelegten Studien findet sich eine widersprüchliche Lage, die somit die geringe Empfehlungsstärke der Leitlinie erklärt und damit auch die unterschiedliche Handhabung in den jeweiligen Kliniken begründet. Erwähnenswert scheint zudem die Tatsache, dass in den amerikanischen Leitlinien von 2020 sich keine allgemeine Empfehlung vergleichbar zu der in Europa praktizierten Antikoagulation findet (Otto et al., 2021).

Erst kürzlich präsentierten Schwann et al. die Ergebnisse ihrer Beobachtungen, bei der insgesamt 26199 Patienten nach einem Mitralklappeneingriff begleitet wurden. Hierbei konnten sie zeigen, dass tatsächlich nur 48 % der Patienten eine Form der Antikoagulation erhalten haben, mit einem signifikant zunehmenden Anteil an NOAK über die letzten Jahre (Schwann et al., 2023). Der steigende Anteil an NOAKs wird von Studienautoren mit individuellen Patientenrisikofaktoren von Komplikationen durch VKA wie Frailty und Demenz erklärt und der wegfallenden Notwendigkeit von regelmäßigen INR-Kontrollen (Schwann et al., 2023). Allerdings wurden in dieser Analyse nur Patienten > 65 Jahre eingeschlossen, wobei gerade das Patientenklientel mit MKR ist jedoch häufig < 65 Jahre, wie auch in den dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten erkennbar ist (Schwann et al., 2023).

Schon 2008 konnten Dunning et al. in einer Übersichtsarbeit zeigen, dass keine eindeutige Empfehlung für die Antikoagulationsstrategie vorliegt (Dunning et al., 2008). Die in den damaligen Leitlinien vorhandene Empfehlung basierte zudem lediglich auf nicht-randomisierten Beobachtungsstudien bei biologischen Aortenklappenprothesen und nicht etwa Mitralklappenrekonstruktionen (Meurin et al., 2008). So zeigten dann Meurin et al. in ihrer Arbeit eine Häufigkeit von 3,5 % thromboembolischer Ereignisse in den ersten sechs Wochen nach einer isolierten MKR bei Patienten im Sinusrhythmus (Meurin et al., 2008). Als Hauptrisikofaktor für das Auftreten der thromboembolischen Ereignisse wurde das Fehlen einer antithrombotischen Therapie herausgearbeitet (Meurin et al., 2008).

2013 veröffentlichten dann Schwann et al. eine Arbeit, die zeigte, dass in einem Zeitraum von 30 Tagen nach der Operation kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit VKA und ohne auftrat, weder in der Anzahl an TE noch an Blutungsereignissen (Schwann et al., 2013). Das hier untersuchte Patientenklientel wurde allerdings nicht unterschieden zwischen einer Gruppe mit und ohne VHF.

Im Gegensatz dazu konnte eine dänische Gruppe um Valeur et al 2016 zeigen, dass die Rate an Schlaganfällen und Todesfällen in den ersten drei Monaten signifikant geringer unter der VKA-Therapie ist als in der Vergleichsgruppe, die keine VKA erhielten. Zudem zeigte sich kein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko im ersten Jahr (Valeur et al., 2016).

Watt et al. arbeiteten in ihrer Studie mit einem ähnlichen Design heraus, dass Blutungsereignisse unter VKA selten auftreten und daher die Antikoagulation als sicher angesehen werden kann (Watt et al., 2020). Allerdings wird auch hier der Bedarf an weiteren größeren randomisierten Studien gesehen.

Paparella et al. kamen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass es im Hinblick auf das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen keine Überlegenheit von VKA gegenüber Thrombozytenaggregationshemmern gibt (Paparella et al., 2016). Jedoch scheint das Blutungsrisiko bei VKA höher zu sein (Paparella et al., 2016).

Als Reaktion auf diese Veröffentlichung äußerte sich auch der russische Herzchirurg Sternik und brachte die ventrikuläre Funktion und die Größe des linken Vorhofs als weitere Einflussfaktoren auf die Endothelialisierung des Ringes und des Nahtmaterials ins Spiel (Sternik, 2016). Zudem erwähnt er die Aspirin-Resistenz, die bei ca. 25% der Patienten vorliegt und daher unbedingt mit in die Entscheidung der Antikoagulation einbezogen werden muss (Ebrahimi et al., 2020, Vivas et al., 2011).

Eine Metaanalyse von Papadimas et al. kommt zu dem Ergebnis, dass VKA nicht notwendig zur Thromboembolieprophylaxe sind, ihr kurzfristiger Einsatz allerdings auch keine erhöhte Blutungsgefahr darstellt oder prognostische Implikationen gegeben sind (Papadimas et al., 2021). So sei es immer eine Einzelfallentscheidung, ob der Patient eine postoperative Antikoagulation erhalten solle (Papadimas et al., 2021).

In einer anderen Metaanalyse über 77 Arbeiten haben auch Trevis et al. die beste antithrombotische Strategie für diesen postoperativen Zeitraum untersucht. Allerdings kommt auch diese Arbeit zu dem Schluss, dass bisher noch keine belastbar Daten vorliegen, um eine überarbeitete Empfehlung in den Leitlinien festzulegen (Trevis and Akowuah, 2022).

Gegensätzlich dazu haben Brown et al. in ihrer Arbeit zeigen können, dass Patienten mit VKA-Therapie ein signifikant erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen nach 180 Tagen haben (Brown et al., 2022). Zudem imponierte eine erhöhte Notwendigkeit von Perikardpunktionen bei Perikardtampnaden in den ersten 30 postoperativen Tagen (Brown et al., 2023).

Tomsic et al. fassten in einer Meta-Analyse die Daten der Arbeiten von Brown, Meurin, Paparella, van der Wall und Watt zusammen (Tomsic et al., 2023). Er schlussfolgert, dass die aktuelle Empfehlung der Leitlinie nicht mit Evidenz untermauert werden kann. Obwohl die Sicherheit in Hinblick auf Blutungskomplikationen gegeben scheint, sei die Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen nicht ausreichend (Tomsic et al., 2023).

Die bereits zu Beginn des Kapitels erwähnte Arbeit von Schwann et al. konnte zeigen, dass nach einem, drei und fünf Jahren postoperativ kein signifikanter Unterschied bei der Mortalität und beim Auftreten von Schlaganfällen zwischen einer VKA-Therapie und gar keiner Antikoagulation auftritt (Schwann et al., 2023).

Die Notwendigkeit einer Antikoagulation über einen längeren Zeitraum zeigten hingegen Padang et al. in einer Beobachtung von 2021, in der sie thromboembolische Komplikationen bei sieben Patienten nach dem Erhalt eines Anuloplastierings herausarbeiteten (Padang et al., 2021). Diese traten in einem Zeitraum von vier Monaten bis drei Jahren postoperativ auf und präsentierten sich in vier Fällen als Schlaganfall und in drei Fällen als Zufallsbefund im Sinne eines Thrombus am Ring (Padang et al., 2021). Alle Patienten erhielten nach der Diagnose erneut Warfarin als VKA, sowie in einigen Fällen eine erneute Operation. Nur in einem Fall wurde eine Ursache in Form einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation gefunden (Padang et al., 2021). Somit könnte sogar die Frage aufgeworfen werden, ob der bisher abgedeckte Zeitraum von drei Monaten nicht sogar zu kurz sei. Dem steht allerdings entgegen, dass die Langzeiteinnahme von VKA im Zusammenhang mit einer Abnahme der Knochensubstanz und damit verbundenen osteoporotischen Frakturen steht (Dadwal et al., 2020).

4.1.1 Risikofaktoren für Blutungen

Die antikoagulatorische Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Als Zielbereich wird ein INR-Wert zwischen 2,5 und 3,5 angestrebt. Wird dieser Wert überschritten, erhöht sich das Risiko für Blutungsereignisse (Baumgartner et al., 2018). So zeigt sich gerade bei Patienten mit Mangelernährung ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen unter VKA-Therapie (Moustafa et al., 2021). Der Mangel an Vitaminen und Spurenelementen wie Kupfer und Zink führt aufgrund ihrer prokoagulatorischen Rolle in der Gerinnungskaskade zu verlängerten Blutungszeiten (Blee et al., 2002, Hughes and Samman, 2006). Besonders eine Hypoalbuminämie erhöht die Gefahr, da Warfarin an das Serumalbumin gebunden wird und so im Rahmen einer Hypoalbuminämie vermehrt ungebundenes Warfarin vorliegt (Kawai et al., 2019). Zudem wird ein Albuminmangel als Anzeichen für eine altersbezogene „Frailty“ angesehen und könnte als prognostischer Parameter für ein erhöhtes Blutungsrisiko in der klinischen Praxis dienen (Moustafa et al., 2021).

Neben zahlreichen interagierenden Medikamenten (Ibuprofen, Statine, Betablocker, Fibrate, Antibiotika, etc.) können auch scheinbar harmlose Nahrungsmittel wie Grapefruit, Grüntee oder Mango die INR-Werte verändern (Di Minno et al., 2017). Allerdings zeigen sich die Schwankungen der INR erst nach bis zu drei Wochen nach Einnahme der Medikamente, womit die Anpassung der individuellen VKA-Dosierung erschwert ist (Di Minno et al., 2017). Gerade bei Antibiotika konnte durch die Veränderung der Darmflora, die maßgeblich die Vitamin-K-Aufnahme beeinflusst, eine Potenzierung der antikoagulatorischen Wirkung von VKA nachgewiesen werden, weshalb eine engmaschige Kontrolle und ggf. vorzeitige Dosisanpassung empfohlen wird (Mar et al., 2022, Powers et al., 2017). Hingegen wird bei CYP-450-induzierenden Antibiotika wie bspw. Flucloxacillin und Nafcillin für den Zeitraum der antibiotischen Therapie eine Dosiserhöhung des VKA empfohlen (King et al., 2018, Chaudhuri and Wade, 2018). Diese beiden Antibiotika kommen unter anderem in der Behandlung von Endokarditiden zum Einsatz, die einer Mitralklappenrekonstruktion nicht selten vorausgegangen sein kann (Mar et al., 2022).

Kardiovaskulär vorerkrankten Patienten wird oftmals eine mediterrane Diät empfohlen, aufgrund des hohen Obst- und Gemüseanteils und den damit verbundenen antioxidativen Nährstoffen (Moustafa et al., 2021). Allerdings zeigt sich bei diesem Ernährungsstil eine verlängerte Blutungszeit, die zu verstärkten Blutungskomplikationen unter VKA-Therapie führen kann (Violi et al., 2010).

Zusätzlich zu diesen Faktoren konnte eine schwedische Arbeitsgruppe auch das männliche Geschlecht, Diabetes mellitus, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD, die Herzinsuffizienz sowie eine maligne Grunderkrankung als Risikofaktoren für ein Blutungsereignis unter VKA-Therapie feststellen (Rydberg et al., 2020). Der Großteil dieser Risikofaktoren ist im „HAS-BLED-Score“ zusammengefasst, der ab drei Punkten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Blutungsereignis unter Antikoagulation anzeigt (Gutierrez and Blanchard, 2016). Allerdings konnte eine andere Studie zeigen, dass gerade für gastrointestinale Blutungen unter oraler Antikoagulation andere Risikofaktoren beachtet werden sollten. Diese sind die Nicht-

Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren, eine chronische Nierenerkrankung, eine COPD, Leberzirrhose und eine gastroduodenale Ulkuskrankheit (Shimomura et al., 2018). Gerade bei Patienten mit Erkrankungen der Leber ist besondere Vorsicht geboten, da VKA vollständig hepatisch verstoffwechselt werden und die INR häufig aufgrund der hepatischen Grunderkrankung schon erhöhte Serumwerte zeigt (Costache et al., 2023, Qamar et al., 2018).

Wünschenswert wäre eine Abwägung der individuellen Risikofaktoren eines jeden Patienten vergleichbar mit anderen Score-Systemen, um eine evidenzbasierte Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulationstherapie treffen zu können. Für die Qualität der Antikoagulation bei Patienten, die VKA als Langzeittherapie bei Vorhofflimmern erhalten gibt es den SAME-TT₂R₂-Score und den PROSPER-Score (Apostolakis et al., 2013, Lin et al., 2017). Bei beiden Score-Systemen soll die Zeit, in der sich die INR im therapeutischen Bereich befindet (Time in the therapeutic range) vorhergesagt werden und damit ungeeignete Patienten anderweitig medikamentös eingestellt werden (Wang et al., 2021). Im SAME-TT₂R₂-Score werden Punkte vergeben für das weibliche Geschlecht, Alter < 60 Jahre, Komorbiditäten, Einnahme von interagierenden Medikamenten, Tabakkonsum und die ethnische Abstammung (Apostolakis et al., 2013). Angepasst an geriatrische Patienten (> 65 Jahre) ist der PROSPER-Score entwickelt worden, der Punkte für eine Pneumonie, eingeschränkte Nierenfunktion, vorherige Blutung, ein Klinikaufenthalt > 7 Tage, die Einnahme von Schmerzmitteln, keine genauere Überwachung der Antikoagulation und Antibiotika vergibt (**P**neumonie, **R**enal dysfunction, **O**ozing blood, **S**taying in hospital > 7d, **P**ain medication, no **E**nhanced anticoagulation care, **R**x for antibiotics) (Lin et al., 2017).

Acronym	Definitions	Points
S	Sex (female)	1
A	Age (< 60 y)	1
M	Medical history ^a	1
e		
T	Treatment (interacting drugs, eg, amiodarone for rhythm control)	1
T	Tobacco use (within 2 y)	2
R	Race (nonwhite)	2
Maximum points		8

Abbildung 11: Akronym und Definition des SAME-TT₂R₂-Scores, ^a definiert als mehr als zwei der folgenden: Hypertonus, KHK/Myokardinfarkt, pAVK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Lungenerkrankung, Leber- oder Nierenerkrankung (Apostolakis et al., 2013)

4.1.2 Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse

Die Antikoagulation nach einer MKR wird zur Verhinderung der Thrombenbildung durchgeführt. Liegt der INR-Wert unterhalb des Zielbereiches zwischen 2,5 und 3,5, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Thrombus (Witt, 2012).

Als einer der Hauptgründe für die Antikoagulation nach MKR wird die Thrombogenität des Materials der implantierten Ringe und der Neo-Chordae aufgeführt. Aktuell werden überwiegend Neo-Chordae aus Polytetrafluorethylen (PTFE) verwendet (Montanhesi et al., 2022). In der Türkei wurde jedoch kürzlich bei einem Patienten eine Anuloplastie mittels bovinem Perikard durchgeführt (Kuralay, 2022). Postoperativ erhielt er ASS und Clopidogrel. Belastbare Langzeitergebnisse gibt es für diese Form des Eingriffes noch nicht, als Hauptproblem wird allerdings die langfristige Verkalkung des Materials ausgemacht (Kuralay, 2022).

Weiterhin ist auch die regelmäßige Verwendung von personalisierten Ringen für die Anulus-Rekonstruktion in näherer Zukunft möglich und könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Thrombogenität haben (Pitsis et al., 2019). In diesem Bereich scheint auch noch eine weitere Entwicklung möglich zu sein, im Hinblick auf die eine mögliche Beschichtung des Materials, ähnlich des „Drug-eluting-stents“ (DES), der aus der interventionellen Behandlung von Gefäßengstellen nicht mehr wegzudenken ist. So beschreiben Baikoussis et al. bei der neusten Generation des Memo 3D-Ringes eine besondere Beschichtung, die eine vollständige Endothelialisierung und verminderte Bildung von Narbengewebe verspricht (Baikoussis et al., 2023). Neben der Beschichtung der Oberfläche wird auch die Veränderung der Oberflächenstruktur durch ultrakurze Laserpulse, um eine Superhydrophobizität zu erreichen, als möglicher Ansatzpunkt gesehen (Gopal and Sudarshan, 2023). Spannend ist hier auch der Blick auf die Entwicklung der Aortenklappenchirurgie. So wurde 2023 eine mechanische Aortenklappe vorgestellt, die aufgrund ihrer Konfiguration die Turbulenzen des Blutflusses, die Zerstörung von Erythrozyten und damit die Aktivierung der Gerinnungskaskade minimiert bzw. verhindern soll (Carrel et al., 2023). Damit würde die Notwendigkeit für eine langfristige Antikoagulation für die Patienten wegfallen, die mit den aktuellen mechanischen Klappenmodellen nur eine 50 %-Chance haben, kein thromboembolisches oder Blutungsereignis zu Lebzeiten zu erleiden (Carrel et al., 2023).

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Thromben ist das Vorhofflimmern. Neben der Operationstechnik, den verwendeten Materialien und der Medikation sollten daher auch die Rahmenbedingungen für den Patienten postoperativ überdacht werden. Das Konstrukt der stationären Rehabilitationseinrichtung scheint für die Krankenkassen recht kostenintensiv zu sein und bindet viel medizinisches Fachpersonal, welches im Gesundheitssystem an anderen Stellen händierend gesucht wird. Dennoch profitieren Patienten nach Herzoperationen eindeutig von zusätzlicher Unterstützung, sodass eine kardiologische Rehabilitation in der S3-Leitlinie generell empfohlen wird (Rauch et al., 2021, Völler and Schwaab, 2020). Dementsprechend gilt es sich mit alternativen Konstrukten zu beschäftigen. Hierbei finden sich gerade im Rahmen der Digitalisierung des Gesundheitssystems Möglichkeiten im Sinne von Online-Schulungen und der Überwachung durch Devices.

Schon heute tragen zahlreiche Menschen im Alltag Smartwatches, die eine dauerhafte Aufzeichnung der Herzfrequenz ermöglichen. Gerade bei älteren Menschen sind diese zu wichtigen Begleitern mit Notfallfunktionen geworden. Einige Geräte können sogar ein 1-Kanal-EKG ableiten und dabei Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder Schenkelblöcke zuverlässig erkennen (Ploux et al., 2022). So könnten Patienten postoperativ regelhaft mit solch einem Gerät ausgestattet werden und täglich daran erinnert werden, ein EKG aufzuzeichnen, welches dem behandelnden Arzt telemedizinisch übermittelt wird und bei Auffälligkeiten eine Konsultation mit entsprechender medikamentöser Intervention zur Folge hat. Nach herzchirurgischen Eingriffen beträgt die Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern zwischen 15 und 45 % mit besonders hohem Risiko nach Kombinationseingriffen an der Mitralklappe (Bening et al., 2020, Schwann et al., 2023). In 90% der Fälle tritt das Vorhofflimmern in den ersten sechs Tagen nach dem Eingriff auf und korreliert damit mit dem Höhepunkt der systemischen Inflammation nach der Operation (Meenashi Sundaram et al., 2023). Als Hauptrisikofaktoren werden die arterielle Hypertonie, Übergewicht, das männliche Geschlecht, das Alter, Z.n. Myokardinfarkt und Herzklappenerkrankungen aufgeführt (Lopes and Agrawal, 2022). Zudem können echokardiografische Befunde wie eine Vergrößerung des linken Vorhofs Hinweise auf die Entwicklung von chronischem Vorhofflimmern liefern (Schwann et al., 2023). Diese sollten bereits präoperativ erhoben werden und dann mit in die Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulation einfließen. Vorhofflimmern kann asymptomatisch sein und daher bis zu einer thromboembolischen Komplikation unentdeckt bleiben, womit besonders Patienten ohne engmaschige Kontrolle gefährdet sind (Dilaveris and Kennedy, 2017).

Wie bereits in Kapitel 4.1.1 diskutiert, findet die Metabolisierung von VKA über die Leber statt. Somit ist die Dosierung des VKA bei Patienten mit Lebererkrankungen zusätzlich herausfordernd. Zudem haben Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion generell auch ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, aufgrund des erniedrigten Vorkommens an Protein C und der reduzierten Synthese von Antithrombin (Costache et al., 2023).

In der Literatur sind zahlreiche Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse unter der Einnahme eines VKA aufgeführt. Ähnlich wie in Kapitel 4.1.1 finden sich neben zahlreichen Medikamenten wie Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut oder Protonenpumpen-Inhibitoren auch Nahrungsmittel wie Ingwer, Spinat, Brokkoli, Grünkohl und Lakritz, die allesamt über Interaktion mit dem Cytochrom-System zu Abschwächung der Wirkung der VKA führen und damit das Risiko für Thrombosen erhöhen (Mar et al., 2022). Tabakkonsum an sich erhöht schon das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis und führt zudem zu einer Abschwächung der antikoagulatorischen Wirkung von VKA (Pastori et al., 2023, Nathisuwan et al., 2011).

Generell ist es wichtig, dass Patienten vom ärztlichen Team ausführlich über sämtliche bestehende Interaktionen aufgeklärt werden, um Komplikationen zu verhindern und die Compliance der Patienten zu erhöhen.

4.2 Ergebnisse anderer Antikoagulationsstrategien

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine Erkrankung, die sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten auftreten kann. Das konnte auch anhand des medianen Alters von 57,9 Jahren ($\pm 12,9$) in der Kohorte gezeigt werden. Gerade mit Rücksicht auf die demographische Entwicklung und die steigende Lebenserwartung wird diese Problematik weiterhin ein Thema in der täglichen Praxis bleiben.

Bei genauerer Betrachtung der ausgeschlossenen Patienten fällt auf, dass besonders häufig bei Patienten <40 Jahre auf die Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten verzichtet wurde und stattdessen direkt postoperativ mit der Einnahme von Acetylsalizylsäure (ASS) in der Dosierung 100 mg begonnen wurde. Weiterhin nehmen auch Thrombozytenaggregationshemmer und die direkten oralen Antikoagulantien einen immer höheren Stellenwert in der Therapie ein. Am Universitätsklinikum Leuven wird postoperativ nach MKR eine Thromboseprophylaxe regelhaft nur mit Aspirin lebenslang durchgeführt (Verstraete et al., 2021).

Eine niederländische Arbeitsgruppe um Van der Wall et al. verglich die Sicherheit von Aspirin und VKA miteinander und konnte zeigen, dass kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Blutungskomplikationen vorliegt (van der Wall et al., 2018). Allerdings ist hier einschränkend zu erwähnen, dass ein Drittel der Patienten in der Aspirin-Gruppe zusätzlich einen VKA aufgrund von neu-aufgetretenem Vorhofflimmern in der Beobachtungsphase erhalten haben (van der Wall et al., 2018).

Eine weitere alternative Strategie untersuchte bereits eine Arbeitsgruppe um Noohi 2020, die Rivaroxaban und VKA miteinander verglichen (Noohi et al., 2020). In dieser Arbeit wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen das Auftreten von Blutungen und Schlaganfällen im ersten postoperativen Jahr erfasst. In beiden Gruppen traten keine Schlaganfälle und eine nicht-statistisch signifikante Anzahl an Blutungen (rektal bzw. vaginal) auf (Noohi et al., 2020).

Bereits einen Schritt weiter ist eine amerikanische Arbeitsgruppe, die in ihrer Arbeit zeigen konnten, dass Apixaban anstelle von Marcumar in der postoperativen Antikoagulation keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf Komplikationen verursacht. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass ein Großteil der Patienten zusätzlich ASS eingenommen hat (Mazur et al., 2022). Zudem ist der Eingriff bei diesen Patienten roboterassistiert durchgeführt worden.

Shim et al. untersuchten in ihrer Studie die Sicherheit und den Effekt von Edoxaban bei Patienten nach Klappenrekonstruktion oder biologischem Klappenersatz (Shim et al., 2023). Eingeschlossen wurden Patienten von 20 bis 85 Jahren, unabhängig, ob der Eingriff in an der Aorten- oder Mitralklappe oder kombiniert durchgeführt wurde. Es zeigte sich keine Unterlegenheit von Edoxaban im Hinblick auf die Verhinderung von thromboembolischen Ereignissen (Shim et al., 2023). Zudem zeigte sich eine vergleichbare Sicherheit bei Blutungsereignissen im Vergleich mit VKA (Shim et al., 2023).

Der Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen ist somit noch umstritten, jedoch wird der Wegfall der regelmäßigen Gerinnungskontrollen als Vorteil gesehen (Mazur et al., 2022, Schwann et al., 2023). Zudem scheint die Interaktion mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten deutlich geringer zu sein als bei den VKA (Di Minno et al., 2017, Qamar et al., 2018). Allerdings ist auch bei diesen Medikamenten die Leberfunktion zu beachten, da diese ebenfalls hepatisch metabolisiert werden und eine eingeschränkte Leberfunktion zu einer erhöhten Serum-Konzentration führt und damit die Blutungsgefahr steigt (Costache et al., 2023).

Neben alternativen Medikamenten sollten auch zusätzliche Interventionen erwogen werden, um thromboembolische Komplikationen zu verhindern. Regelmäßig durchgeführt im Rahmen von Eingriffen bei Patienten mit therapierefraktärem, chronischem VHF wird die Implantation eines LAAO-Systems (left atrial appendage occluder) (Whitlock et al., 2021). Hierbei handelt es sich um ein kathetergestütztes Verfahren, bei dem über einen transseptalen Zugang das linke Vorhofohr als einer der häufigsten Entstehungsorte für Thromben verschlossen wird. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und der Indikation für einen MitraClip wurden beide Verfahren schon kombiniert und zeigten erste vielversprechende Ergebnisse (D'Amico et al., 2021). Auch bei offenen thorakalen Eingriffen kann die Amputation oder der Verschluss dieser anatomischen Struktur durchgeführt werden. Aktuell findet sich noch kein Ansatz, diesen Schritt regelmäßig als Prophylaxe in die Durchführung einer MKR (MIC oder MAC) einzuführen. Ein routinemäßiger Einsatz dieses Verfahrens dürfte die Operationszeit nur geringfügig verlängern und bedarf einer sorgfältigen Kosten-Nutzen-Abwägung. Zudem gilt es das geeignete Patientenkollektiv zu finden. Eine amerikanische Arbeitsgruppe um Aggarwal konnte in einer Studie zeigen, dass im Rahmen von isolierten Mitralklappeneingriffen besonders Patienten mit einem höheren Lebensalter, fortgeschrittener Herzinsuffizienz und einer Sternotomie ein erhöhtes Risiko von postoperativ neu auftretendem Vorhofflimmern haben und dementsprechend von einer Vorhofohrampputation oder einer Ablation profitieren (Aggarwal et al., 2023).

In der vorliegenden Kohorte wurde bei einem Patienten eine Vorhofohrampputation miterfüllt und die Operationsdauer lag mit 180 Minuten sogar unter dem Mittelwert der gesamten Kohorte. Zudem blieb dieser Patient von thromboembolischen Komplikationen und Blutungen verschont.

Bei Mitra-Clip-Implantationen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist dieser ergänzende Schritt bereits in einer kleinen Kohorte mit verschiedenen Verschluss-Devices durchgeführt worden, allerdings ohne bisher ausreichend Daten zu Sicherheit und Langzeit-Nutzen zu generieren (Belli et al., 2022). Eine chinesische Arbeitsgruppe konnte zudem schon sieben Patienten mit einer MKR mittels Insertion von Neo-Chordae und gleichzeitigem Einsatz eines AtriClip-Systemes zum Verschluss des linken Vorhofohres versorgen (Chan et al., 2023). Allerdings litten diese Patienten unter paroxysmalen bzw. persistierenden Vorhofflimmern und nahmen teilweise ASS oder Apixaban ein, welches jeweils auch nach dem Eingriff fortgeführt bzw. auf ASS umgestellt wurde (Chan et al., 2023). Diese Form der Antikoagulation scheint auch gerechtfertigt zu sein, da sich in ca. sieben Prozent der Fälle ein Thrombus an der Verschlussstelle bildet (Yoshimoto et al., 2021, Inui et al., 2024).

Ein kurzer Blick in die Tierwelt zeigt, dass auch Hunde nach Mitralklappenrekonstruktionen eine Antikoagulationstherapie für ein bis drei Monate erhalten (Borgarelli et al., 2017, Uechi, 2012).

Zusammenfassend ist zu festzuhalten, dass die Notwendigkeit der OAK mit einem VKA für drei Monate postoperativ gerade bei jüngeren Patienten im stabilen Sinusrhythmus in einer größeren prospektiven Kohortenstudie zu untersuchen ist. Hierzu ist allerdings ein Ethikvotum und eine engmaschige Kontrolle notwendig, da die Thrombogenität des implantierten Materials der aktuell verwendeten Ringe und Sehnenfäden sowie das erhöhte Risiko von postoperativ neuauftretendem Vorhofflimmern weiterhin bestehen bleibt.

4.3 Einschränkungen

Es handelt sich bei den Daten um eine retrospektive Studie aus einem Zentrum. Aufgrund des Zeitintervalls von bis zu neun Jahren, welches teilweise zwischen der Operation und der Erhebung der Daten lag, gestaltete sich die Kontaktaufnahme zu einigen Patienten schwierig. Unpräzise Angaben zum postoperativen Verlauf sind durch die Befragung von Angehörigen und Hausärzten vereinzelt nicht auszuschließen. Weiterhin ist besonders die Erfassung einer Epistaxis sehr von der subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten abhängig. Ein wesentlicher Kritikpunkt ist sicherlich, dass aus den Daten nicht nachvollziehbar ist, inwieweit die Einhaltung des empfohlenen INR-Wertes tatsächlich geschehen ist. Die gängige Praxis nach Entlassung aus der Rehabilitationseinrichtung ist die Kontrolle durch den Hausarzt, die in einem Großteil der Fälle eher in unregelmäßigen Intervallen erfolgt. Schwankungen der INR, die durch Interaktionen mit Medikamenten (Johanniskraut, SSRI), Vitamin-K-reiche Lebensmittel oder Infekte verursacht werden, sind überwiegend nicht erfassbar. Die tägliche Selbstmessung mittels beispielsweise eines CoaguChecks® ist aufgrund der hohen Anschaffungskosten bei einer zeitlich begrenzten Einnahmedauer von drei Monaten eher unüblich. Zudem wurde nicht erfasst, ob die Patienten in den drei Monaten postoperativ im Sinusrhythmus verblieben oder Vorhofflimmern entwickelten. Lediglich bei den Patienten, die ärztlichen Kontakt im Rahmen einer Komplikation hatten, konnte dies erfasst werden.

5 Zusammenfassung

Ziel der Studie

Die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation nach Mitralklappenrekonstruktion ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion und in den Leitlinien nicht abschließend festgelegt. In Deutschland ist dies für drei Monate postoperativ üblich.

Das Ziel der Studie war das Erfassen der Prävalenz von thromboembolischen Ereignissen und Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation bei Patienten mit Sinusrhythmus im Zeitraum von drei Monaten nach isolierter MKR.

Methodik

Im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2019 wurden in der herzchirurgischen Abteilung des Universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf bei insgesamt 1731 Patienten eine MKR durchgeführt. Mittels eines standardisierten Fragebogens wurde postoperativ für drei Monate das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen und Blutungen erfasst. Ausschlusskriterien waren Kombinationseingriffe, Vorhofflimmern und ein Alter < 18 Jahre. Als primäre Endpunkte wurden TIA, ischämische Schlaganfälle, Klappenthrombosen, periphere Thrombosen, Hämatothorax, Perikardergüsse, Epistaxis, Gastrointestinale Blutungen, Makrohämaturie und hämorrhagische Schlaganfälle festgelegt.

Ergebnisse

433 Patienten (Durchschnittsalter 57,9 Jahre \pm 12,9, 68 % männlich) wurden analysiert. Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben vier Patienten (0,9 %). Die Rate an thromboembolischen Ereignissen unter oraler Antikoagulation war sehr gering (n = 5, 1,2 %). Allerdings trat bei 28 Patienten (6,4 %) eine Blutungskomplikation auf. Am häufigsten handelte es sich hierbei um eine Epistaxis (n = 12, 40 %). In 12 Fällen war eine Wiederaufnahme in eine Klinik notwendig. Innerhalb der Studienkohorte konnten keine signifikanten Risikofaktoren für eine Thrombose oder eine Blutungskomplikation ausgemacht werden.

Diskussion

Die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation nach isolierter Mitralklappenrekonstruktion bei Patienten mit Sinusrhythmus sollte in weiteren, größer angelegten prospektiven Studien evaluiert werden. Unter Beachtung möglicher Risikofaktoren könnte der Verzicht auf einen Vitamin-K-Antagonisten im Anschluss an eine MKR bei jüngeren Patienten im stabilen Sinusrhythmus weiter diskutiert und evaluiert werden.

English version:

Objectives

The need of oral anticoagulation following mitral valve repair is still debated and current guidelines are discordant concerning this issue. In Germany oral anticoagulation is usually prescribed for three months following the procedure. The aim of the study was to verify the rates of hemorrhagic and thromboembolic complications under oral anticoagulation in patients with sinus rhythm over the period of three months after isolated MVR.

Methods

Patients who received a mitral valve repair during a period of nine years (2011-2019) were retrospectively identified from the institutional database at the University Heart and Vascular Center Hamburg (n = 1731). Exclusion criteria were concomitant surgery, age < 18 years and ongoing or past atrial fibrillation. Primary endpoints were the incidence of bleeding and thromboembolic events under oral anticoagulation during the first three postoperative months. Follow-up was performed with a standardized questionnaire by phone or via mail.

Results

433 patients (mean age $57,9 \pm 12,9$, 68 % male) were analyzed. During the study period of three months four early deaths were observed (0,9 %). The rate of thromboembolic events was low (n = 5, 1,2 %). However, 28 patients (6,4 %) reported bleeding events under oral anticoagulation. The most common bleeding event was epistaxis (n = 12, 40 %). In 12 patients hospital readmission was necessary. It wasn't possible to determine any significant risk factors for bleeding or thromboembolism.

Conclusion

Following MVR, the rate of thromboembolic complications was low. However, oral anticoagulation carries a bleeding risk. The need of oral anticoagulation should be further discussed and evaluated prospectively in larger study cohorts. Especially in non-elderly patients without atrial fibrillation the oral anticoagulation using VKA should be investigated more detailed.

6 Abkürzungsverzeichnis

A

A. Arteria
AKZ Aortenklemmzeit
AML anterior mitral leaflet
aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS Acetylsalicylsäure

D

DOAK direkte orale Antikoagulanzen

E

EACTS European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EKG Elektrokardiogramm
EKZ Extrakorporale Zirkulation
EROA effective regurgitant orifice area
ESC European Society for Cardiology

I

INR International Normalized Ratio
ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis

L

LAAO left atrial appendage occluder
LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

M

mg Milligramm
MI Mitralklappeninsuffizienz
MKE Mitralklappenersatz
MKS Mitralklappenstenose
MVR mitral valve repair

N

N. Nervus
NOAK neue orale Antikoagulanzen

O

OAK Orale Antikoagulation

P

PAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit
PML posterior mitral leaflet
PTFE Polytetrafluorethylen

R

RF Regurgitationsfraktion
R_{vol} Regurgitationsvolumen

T

TAVI transcatheter aortic valve implantation
TEE transösophageale Echokardiographie
TIA transitorische ischämische Attacke
TKE Trikuspidalklappenersatz
TTE transthorakale Echokardiographie

U

UHZ Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
UKE Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

V

V. *Vena*
VC Vena Contracta
VKA Vitamin-K-Antagonist

7 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: MECHANISMEN UND URSACHEN DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ (CARPENTIER, 1983, NICKENIG ET AL., 2013)	5
TABELLE 2: SCHWEREGRADEINTEILUNG DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ(NICKENIG ET AL., 2013, BALDUS ET AL., 2018)	7
TABELLE 3: INDIKATIONSEMPFEHLUNGEN UND EVIDENZGRADE ZUR OPERATION BEI PRIMÄRER MI (NICKENIG ET AL., 2013).....	12
TABELLE 4: ÜBERSICHT DER PRÄOPERATIV ERHOBENEN DATEN DER GESAMTKOHORTE.....	28
TABELLE 5: ÜBERSICHT DER OPERATIVEN DATEN DER GESAMTKOHORTE .	30
TABELLE 6: CHARAKTERISTIK DER PATIENTEN MIT BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN	33
TABELLE 7: OPERATIVE DATEN DER PATIENTEN MIT BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN	34
TABELLE 8: EINNAHME VON GERINNUNGSINTERAGIERENDEN MEDIKAMENTEN IN DER VORGESCHICHTE	35
TABELLE 9: CHARAKTERISTIK DER PATIENTEN MIT THROMBOEMBOLISCHEN KOMPLIKATIONEN.....	37
TABELLE 10: OPERATIVE DATEN DER PATIENTEN MIT THROMBOEMBOLISCHEN KOMPLIKATIONEN	39

8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DIE ANATOMIE DER MITRALKLAPPE (VERMA AND MESANA, 2009)	3
ABBILDUNG 2: EINTEILUNG DER FUNKTIONELLEN MI (CARPENTIER, 1983).....	4
ABBILDUNG 3: KONSENSUS DER DGK UND DER DGTHG ZUR BEHANDLUNG DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ – DIAGNOSTIK DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ AUS (NICKENIG ET AL., 2013)	10
ABBILDUNG 4: THERAPIE DER HOCHGRADIGEN PRIMÄREN MI (NICKENIG ET AL., 2013)	12
ABBILDUNG 5: ANZAHL DER ISOLIERTEN MITRALKLAPPENREKONSTRUKTIONEN ODER -ERSÄTZE IN DEN JAHREN 2008 BIS 2022 IN DEUTSCHLAND, DGTHG-LEISTUNGSSTATISTIK 2022(BECKMANN ET AL., 2023, BECKMANN ET AL., 2020)	14
ABBILDUNG 6: ANZAHL DER MITRALKLAPPENOPERATIONEN IN MINIMALINVASIVER TECHNIK UND MIT STERNOTOMIE IN DEN JAHREN 2013 BIS 2022 IN DEUTSCHLAND, DGTHG-LEISTUNGSSTATISTIK 2022(BECKMANN ET AL., 2023, BECKMANN ET AL., 2020)	15
ABBILDUNG 7: ESC/EACTS LEITLINIEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON HERZKLAPPENERKRANKUNGEN, INDIKATIONEN FÜR ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE VON PATIENTEN MIT EINER KÜNSTLICHEN ODER REKONSTRUIERTEN Klappe(BAUMGARTNER ET AL., 2018)	21
ABBILDUNG 8: 2021 ESC/EACTS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF VALVULAR HEART DISEASE: DEVELOPED BY THE TASK FORCE FOR THE MANAGEMENT OF VALVULAR HEART DISEASE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY (EACTS)(VAHANIAN ET AL., 2021)	22
ABBILDUNG 9: FLOWCHART ZUR VISUALISIERUNG DER ZUSAMMENSETZUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	24
ABBILDUNG 10: ÜBERSICHT DER BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN	31
ABBILDUNG 11: AKRONYM UND DEFINITION DES SAME-TT ₂ R ₂ -SCORES, ^A DEFINIERT ALS MEHR ALS ZWEI DER FOLGENDEN: HYPERTONUS, KHK/MYOKARDINFARKT, PAVK, HERZINSUFFIZIENZ, SCHLAGANFALL, LUNGENERKRANKUNG, LEBER- ODER NIERENERKRANKUNG (APOSTOLAKIS ET AL., 2013)	46
ABBILDUNG 12: ONLINE-TOOL ZUR BERECHNUNG DES EUROSCORE II; HTTP://WWW.EUROSCORE.ORG/CALC.HTML (ZULETZT ABGERUFEN AM 13.05.2024, 19:22 UHR).....	74
ABBILDUNG 13: ONLINE-TOOL ZUR BERECHNUNG DES STS-MORTALITY-SCORE; HTTPS://ACSDRISKCALC.RESEARCH.STS.ORG/ (ZULETZT ABGERUFEN AM 13.05.2024, 19.44 UHR)	75

9 Literaturverzeichnis

- AGGARWAL, R., SIEMS, C., POTEI, K. N., HINGTGEN, A., WANG, Q., NIJJAR, P. S., HUDDLESTON, S. J., JOHN, R., KELLY, R. F. & VOELLER, R. K. 2023. New-onset postoperative atrial fibrillation after mitral valve surgery: Determinants and the effect on survival. *JTCVS Open*, 16, 305-320.
- ALFIERI, O., MAISANO, F., DE BONIS, M., STEFANO, P. L., TORRACCA, L., OPPIZZI, M. & LA CANNA, G. 2001. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122, 674-81.
- APOSTOLAKIS, S., SULLIVAN, R. M., OLSHANSKY, B. & LIP, G. Y. H. 2013. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*, 144, 1555-1563.
- BAIKOUSSIS, N. G., KOUMALLOS, N. & AGGELI, K. 2023. Mitral valve repair with the use of the “Memo 3D ReChord” ring. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 18, 151.
- BALASUBRAMANYAM, U. & KAPOOR, P. M. 2020. Anesthetic Challenges in Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Journal of Cardiac Critical Care TSS*, 03, 28-35.
- BALDUS, S., KUCK, K. H., RUDOLPH, V., NEF, H., EGGBRECHT, H., BOEKSTEGERS, P., WÖHRLE, J., INCE, H., MÖLLMANN, H., STELLBRINK, C., HAUSLEITER, J., V. BARDELEBEN, S., KELM, M. & ELSÄSSER, A. 2018. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 12, 128-144.
- BAUERSACHS, J. & SOLTANI, S. 2024. [Heart failure: update of the ESC 2023 guidelines]. *Herz*, 49, 19-21.
- BAUMGARTNER, H., FALK, V., BAX, J. J., DE BONIS, M., HAMM, C., HOLM, P. J., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., LANSAC, E., MUNOZ, D. R., ROSENHEK, R., SJOGREN, J., MAS, P. T., VAHANIAN, A., WALTHER, T., WENDLER, O., WINDECKER, S. & ZAMORANO, J. L. 2018. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 71, 110.
- BECKMANN, A., MEYER, R., LEWANDOWSKI, J., MARKEWITZ, A., BLASSFELD, D. & BONING, A. 2023. German Heart Surgery Report 2022: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 71, 340-355.
- BECKMANN, A., MEYER, R., LEWANDOWSKI, J., MARKEWITZ, A. & GUMMERT, J. 2020. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 68, 263-276.
- BELLI, M., ZANIN, F., MACRINI, M., BARONE, L., MARCHEI, M., MUSCOLI, S., PRANDI, F. R., SERGI, D., DI LUOZZO, M., ROMEO, F. & BARILLA, F. 2022. Combined MitraClip and Left Atrial Appendage Occlusion: Is It Still a Utopia? *Front Cardiovasc Med*, 9, 940560.
- BENING, C., LEYH, R., FRANTZ, S. & HOFMANN, U. 2020. Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung beim herzchirurgischen Patienten. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 34, 157-167.
- BLEE, T. H., COGBILL, T. H. & LAMBERT, P. J. 2002. Hemorrhage associated with vitamin C deficiency in surgical patients. *Surgery*, 131, 408-12.
- BODNAR, A. G. & HUTTER, A. M., JR. 1984. Anticoagulation in valvular heart disease preoperatively and postoperatively. *Cardiovasc Clin*, 14, 247-64.
- BOEKSTEGERS, P., HAUSLEITER, J., BALDUS, S., VON BARDELEBEN, R. S., BEUCHER, H., BUTTER, C., FRANZEN, O., HOFFMANN, R., INCE, H., KUCK, K. H., RUDOLPH, V., SCHAFER, U., SCHILLINGER, W., WUNDERLICH, N. & GERMANY SOCIETY OF CARDIOLOGY WORKING GROUP ON INTERVENTIONAL CARDIOLOGY FOCUS GROUP ON INTERVENTIONAL MITRAL VALVE, T. 2014. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol*, 103, 85-96.
- BONOW, R. O., O'GARA, P. T., ADAMS, D. H., BADHWAR, V., BAVARIA, J. E., ELMARIAH, S., HUNG, J. W., LINDENFELD, J., MORRIS, A. A., SATPATHY, R., WHISENANT, B. & WOO, Y. J. 2020. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of

- Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 75, 2236-2270.
- BORGARELLI, M., LANZ, O., PAVLISKO, N., ABBOTT, J. A., MENCIOTTI, G., AHERNE, M., LAHMERS, S. M., LAHMERS, K. K. & GAMMIE, J. S. 2017. Mitral valve repair in dogs using an ePTFE chordal implantation device: a pilot study. *J Vet Cardiol*, 19, 256-267.
- BOTHE, W. & BEYERSDORF, F. 2016. Moderne Mitralklappenchirurgie. *Der Internist*, 57, 332-340.
- BOUDOULAS, H., SPARKS, E. E. & WOOLEY, C. F. 2006. Mitral valvular regurgitation : etiology, pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations. *Herz*, 31, 6-13.
- BROWN, C. R., SPERRY, A. E., COHEN, W. G., HAN, J. J., KHURSHAN, F., GROENEVELD, P. & DESAI, N. 2022. Risk of Stroke and Major Bleeding With Vitamin K Antagonist Use After Mitral Valve Repair. *Ann Thorac Surg*.
- BROWN, C. R., SPERRY, A. E., COHEN, W. G., HAN, J. J., KHURSHAN, F., GROENEVELD, P. & DESAI, N. 2023. Risk of Stroke and Major Bleeding With Vitamin K Antagonist Use After Mitral Valve Repair. *Ann Thorac Surg*, 115, 957-964.
- BURRAGE, P. S., LOW, Y. H., CAMPBELL, N. G. & O'BRIEN, B. 2019. New-Onset Atrial Fibrillation in Adult Patients After Cardiac Surgery. *Curr Anesthesiol Rep*, 9, 174-193.
- CARPENTIER, A. 1983. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86, 323-37.
- CARPENTIER, A., LOULMET, D., AUPÈCLE, B., KIEFFER, J. P., TOURNAY, D., GUIBOURT, P., FIEMEYER, A., MÉLÉARD, D., RICHOMME, P. & CARDON, C. 1998. [Computer assisted open heart surgery. First case operated on with success]. *C R Acad Sci III*, 321, 437-42.
- CARPENTIER, A. F., LESSANA, A., RELAND, J. Y., BELLI, E., MIHAILEANU, S., BERREBI, A. J., PALSKEY, E. & LOULMET, D. F. 1995. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg*, 60, 1177-85; discussion 1185-6.
- CARREL, T., VOGT, P. R., OBRIST, D. & SCHAFF, H. 2023. Evolving technology: the TRIFLO tri-leaflet mechanical valve without oral anticoagulation: a potential major innovation in valve surgery. *Front Cardiovasc Med*, 10, 1220633.
- CHAN, D. T., BHATIA, I., LAM, S. C. & AU, T. W. 2023. Feasibility of concomitant exclusion of left atrial appendage during novel transapical off-pump beating heart mitral valve repair. *J Artif Organs*, 1-8.
- CHAUDHURI, A. & WADE, S. L. 2018. Flucloxacillin-warfarin interaction: an under-appreciated phenomenon. *Intern Med J*, 48, 860-863.
- CHITWOOD, W. R., JR. 2016. Robotic mitral valve surgery: overview, methodology, results, and perspective. *Ann Cardiothorac Surg*, 5, 544-555.
- CLELAND, J. G., DAUBERT, J. C., ERDMANN, E., FREEMANTLE, N., GRAS, D., KAPPENBERGER, L., TAVAZZI, L. & CARDIAC RESYNCHRONIZATION-HEART FAILURE STUDY, I. 2005. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352, 1539-49.
- COSTACHE, R. S., DRAGOMICĂ, A. S., GHEORGHE, B. E., BALABAN, V. D., STANCIU, S. M., JINGA, M. & COSTACHE, D. O. 2023. Oral Anticoagulation in Patients with Chronic Liver Disease. *Medicina (Kaunas)*, 59.
- COWIE, M. R., JOURDAIN, P., MAISEL, A., DAHLSTROM, U., FOLLATH, F., ISNARD, R., LUCHNER, A., MCDONAGH, T., MAIR, J., NIEMINEN, M. & FRANCIS, G. 2003. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*, 24, 1710-8.
- D'AMICO, G., ESTEVEZ-LOUREIRO, R., ROFASTES, X. F., RONCO, F., NOMBELA-FRANCO, L., MELICA, B., BEDOGNI, F., SAIA, F., CRUZ-GONZALEZ, I. & TARANTINI, G. 2021. Combined Procedure of Percutaneous Mitral Valve Repair and Left Atrial Appendage Occlusion: A Multicenter Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 14, 590-592.
- DADWAL, G., SCHULTE-HUXEL, T. & KOLB, G. 2020. Effect of antithrombotic drugs on bone health. *Z Gerontol Geriatr*, 53, 457-462.
- DAIMON, M., SARACINO, G., GILLINOV, A. M., KOYAMA, Y., FUKUDA, S., KWAN, J., SONG, J. M., KONGSAEREPONG, V., AGLER, D. A., THOMAS, J. D. & SHIOTA, T. 2008. Local dysfunction and

- asymmetrical deformation of mitral annular geometry in ischemic mitral regurgitation: a novel computerized 3D echocardiographic analysis. *Echocardiography*, 25, 414-23.
- DETAINT, D., MESSIKA-ZEITOUN, D., AVIERINOS, J. F., SCOTT, C., CHEN, H., BURNETT, J. C., JR. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2005. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*, 111, 2391-7.
- DI MINNO, A., FRIGERIO, B., SPADARELLA, G., RAVANI, A., SANSARO, D., AMATO, M., KITZMILLER, J. P., PEPI, M., TREMOLI, E. & BALDASSARRE, D. 2017. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*, 31, 193-203.
- DILAVERIS, P. E. & KENNEDY, H. L. 2017. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*, 40, 413-418.
- DUNNING, J., VERSTEEGH, M., FABBRI, A., PAVIE, A., KOLH, P., LOCKOWANDT, U., NASHEF, S. A., AUDIT, E. & GUIDELINES, C. 2008. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 34, 73-92.
- EBRAHIMI, P., FARHADI, Z., BEHZADIFAR, M., SHABANINEJAD, H., ABOLGHASEM GORJI, H., TAHERI MIRGHAED, M., SALEMI, M., AMIN, K., MOHAMMADIBAKHSH, R., BRAGAZZI, N. L. & SOHRABI, R. 2020. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*, 11, 124-134.
- EL SABBAGH, A., REDDY, Y. N. V. & NISHIMURA, R. A. 2018. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 628-643.
- ENRIQUEZ-SARANO, M., AKINS, C. W. & VAHANIAN, A. 2009. Mitral regurgitation. *Lancet*, 373, 1382-94.
- ESTES, E. H., JR., DALTON, F. M., ENTMAN, M. L., DIXON, H. B., 2ND & HACKEL, D. B. 1966. The anatomy and blood supply of the papillary muscles of the left ventricle. *Am Heart J*, 71, 356-62.
- FELDMAN, T., KAR, S., RINALDI, M., FAIL, P., HERMILLER, J., SMALLING, R., WHITLOW, P. L., GRAY, W., LOW, R., HERRMANN, H. C., LIM, S., FOSTER, E., GLOWER, D. & INVESTIGATORS, E. 2009. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*, 54, 686-94.
- FELDMAN, T., WASSERMAN, H. S., HERRMANN, H. C., GRAY, W., BLOCK, P. C., WHITLOW, P., ST GOAR, F., RODRIGUEZ, L., SILVESTRY, F., SCHWARTZ, A., SANBORN, T. A., CONDADO, J. A. & FOSTER, E. 2005. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 46, 2134-40.
- FISHBEIN, G. A. & FISHBEIN, M. C. 2019. Mitral Valve Pathology. *Curr Cardiol Rep*, 21, 61.
- FRERKER, C., SCHMIDT, T., KREIDEL, F., SCHLÜTER, M. & KUCK, K. H. 2015. Mitralklappeninterventionen. *Herz*, 40, 752-758.
- GALLO, G., FORTE, M., STANZIONE, R., COTUGNO, M., BIANCHI, F., MARCHITTI, S., BERNI, A., VOLPE, M. & RUBATTU, S. 2020. Functional Role of Natriuretic Peptides in Risk Assessment and Prognosis of Patients with Mitral Regurgitation. *J Clin Med*, 9.
- GEISLER, H. J., SCHLENSAK, C., SUDKAMP, M. & BEYERSDORF, F. 2009. Heart valve surgery today: indications, operative technique, and selected aspects of postoperative care in acquired valvular heart disease. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 224-33; quiz 234.
- GHEORGHE, L., IELASI, A., RENSING, B., EEFTING, F. D., TIMMERS, L., LATIB, A. & SWAANS, M. J. 2019. Complications Following Percutaneous Mitral Valve Repair. *Front Cardiovasc Med*, 6, 146.
- GIBBON, J. H., JR. 1954. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 37, 171-85; passim.
- GILLINOV, A. M. & COSGROVE, D. M., 3RD 2003. Current status of mitral valve repair. *Am Heart Hosp J*, 1, 47-54.
- GOPAL, L. & SUDARSHAN, T. 2023. Surface engineering in artificial heart valves. *Surface Engineering*, 39, 387-391.

- GUTIERREZ, C. & BLANCHARD, D. G. 2016. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician*, 94, 442-52.
- GYOTEN, T., SCHENK, S., ROCHOR, K., HERWIG, V., HARNATH, A., GRIMMIG, O., JUST, S., FRITZSCHE, D. & MESSROGHLI, D. 2020. Outcome comparison of mitral valve surgery and MitraClip therapy in patients with severely reduced left ventricular dysfunction. *ESC Heart Fail*, 7, 1781-1790.
- HABIB, G., LANCELLOTTI, P., ANTUNES, M. J., BONGIORNI, M. G., CASALTA, J. P., DEL ZOTTI, F., DULGHERU, R., EL KHOURY, G., ERBA, P. A., IUNG, B., MIRO, J. M., MULDER, B. J., PLONSKA-GOSCINIAK, E., PRICE, S., ROOS-HESELINK, J., SNYGG-MARTIN, U., THUNY, F., MAS, P. T., VILACOSTA, I. & ZAMORANO, J. L. 2015. [2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis]. *Kardiol Pol*, 73, 963-1027.
- HARB, S. C. & GRIFFIN, B. P. 2017. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*, 19, 73.
- HETZER, R. & DELMO WALTER, E. M. 2014. No ring at all in mitral valve repair: indications, techniques and long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 45, 341-51.
- HO, S. Y. 2002. Anatomy of the mitral valve. *Heart*, 88 Suppl 4, iv5-10.
- HOLZHEY, D. M., SEEBURGER, J., MISFELD, M., BORGER, M. A. & MOHR, F. W. 2013. Learning minimally invasive mitral valve surgery: a cumulative sum sequential probability analysis of 3895 operations from a single high-volume center. *Circulation*, 128, 483-91.
- HORWICH, P., BUTH, K. J. & LEGARE, J. F. 2013. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg*, 28, 8-13.
- HUGHES, S. & SAMMAN, S. 2006. The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *J Am Coll Nutr*, 25, 285-91.
- INUI, R., YOSHIMOTO, T., ISHIYAMA, H., KURASHIMA, S., NAKAGAWA, S., KITAI, T., IZUMI, C. & IHARA, M. 2024. Cardioembolism after thoracoscopic left atrial appendage clipping in a patient on oral anticoagulation therapy. *J Cardiol Cases*, 29, 5-6.
- IUNG, B., BARON, G., BUTCHART, E. G., DELAHAYE, F., GOHLKE-BARWOLF, C., LEVANG, O. W., TORNOS, P., VANOVERSCHELDE, J. L., VERMEER, F., BOERSMA, E., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24, 1231-43.
- JAVADIKASGARI, H., SURI, R. M., TAPPUNI, B. & GILLINOV, A. M. 2018. Minimally invasive mitral valve repair. *Heart*, 104, 861-867.
- JOUAN, J. 2015. Mitral valve repair over five decades. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 4, 322-334.
- KAMPAKTSIS, P. N., LEBEHN, M. & WU, I. Y. 2020. Mitral Regurgitation in 2020: The 2020 Focused Update of the 2017 American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
- KASTENGREN, M., SVENARUD, P., AHLSSON, A. & DALEN, M. 2019. Minimally invasive mitral valve surgery is associated with a low rate of complications. *J Intern Med*, 286, 614-626.
- KAWAI, M., HARADA, M., MOTOIKE, Y., KOSHIKAWA, M., ICHIKAWA, T., WATANABE, E. & OZAKI, Y. 2019. Impact of serum albumin levels on supratherapeutic PT-INR control and bleeding risk in atrial fibrillation patients on warfarin: A prospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 22, 111-116.
- KING, C. A., BABCOCK, K. M., GODIOS, R. J. & KING, B. S. 2018. Significant drug-drug interaction between warfarin and nafcillin. *Ther Adv Drug Saf*, 9, 667-671.
- KORTLANDT, F., VELU, J., SCHURER, R., HENDRIKS, T., VAN DEN BRANDEN, B., BOUMA, B., FELDMAN, T., KELDER, J., BAKKER, A., POST, M., VAN DER HARST, P., EEFTING, F., SWAANS, M., RENSING, B., BAAN, J., JR. & VAN DER HEYDEN, J. 2018. Survival After MitraClip Treatment Compared to Surgical and Conservative Treatment for High-Surgical-Risk Patients With Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Interv*, 11, e005985.

- KRAWCZYK-OŻÓG, A., HOŁDA, M. K., BOLECHAŁA, F., SIUDAK, Z., SORYSZ, D., DUDEK, D. & KLIMEK-PIOTROWSKA, W. 2018. Anatomy of the mitral subvalvular apparatus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 155, 2002-2010.
- KUBITZ, J. C., SCHULTE-UENTROP, L., ZOELLNER, C., LEMKE, M., MESSNER-SCHMITT, A., KALBACHER, D., SILL, B., REICHENSPURNER, H., KOELL, B. & GIRDAUSKAS, E. 2020. Establishment of an enhanced recovery after surgery protocol in minimally invasive heart valve surgery. *PLoS One*, 15, e0231378.
- KURALAY, E. 2022. Mitral ring annuloplasty by biological material. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 30, 645-648.
- LAM, J. H., RANGANATHAN, N., WIGLE, E. D. & SILVER, M. D. 1970. Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation*, 41, 449-58.
- LANCELLOTTI, P., MOURA, L., PIERARD, L. A., AGRICOLA, E., POPESCU, B. A., TRIBOUILLOY, C., HAGENDORFF, A., MONIN, J. L., BADANO, L., ZAMORANO, J. L. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, E. 2010. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*, 11, 307-32.
- LATIB, A., ANCONA, M. B., FERRI, L., MONTORFANO, M., MANGIERI, A., REGAZZOLI, D., GIANNINI, F., MONACO, F., GIGLIO, M., DE SERVI, S., ALFIERI, O., COLOMBO, A. & AGRICOLA, E. 2016. Percutaneous Direct Annuloplasty With Cardioband to Treat Recurrent Mitral Regurgitation After MitraClip Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 9, e191-2.
- LEDWOCH, J., MATIC, P., FRANKE, J., GAFOOR, S., BERTOG, S., REINARTZ, M., VASKELYTE, L., HOFMANN, I. & SIEVERT, H. 2016. Transcatheter mitral valve repair with the MitraClip((R)) can be performed without general anesthesia and without conscious sedation. *Clin Res Cardiol*, 105, 297-306.
- LIN, K. J., SINGER, D. E., GLYNN, R. J., BLACKLEY, S., ZHOU, L., LIU, J., DUBE, G., OERTEL, L. B. & SCHNEEWEISS, S. 2017. Prediction Score for Anticoagulation Control Quality Among Older Adults. *J Am Heart Assoc*, 6.
- LOPES, L. A. & AGRAWAL, D. K. 2022. Post-Operative Atrial Fibrillation: Current Treatments and Etiologies for a Persistent Surgical Complication. *J Surg Res (Houst)*, 5, 159-172.
- LUDWIG, S., PERRIN, N., COISNE, A., BEN ALI, W., WEIMANN, J., DUNCAN, A., AKODAD, M., SCOTTI, A., KALBACHER, D., BLEIZIFFER, S., NICKENIG, G., HAUSLEITER, J., RUGE, H., ADAM, M., PETRONIO, A. S., DUMONTEIL, N., SONDERGAARD, L., ADAMO, M., REGAZZOLI, D., GARATTI, A., SCHMIDT, T., DAHLE, G., TARAMASSO, M., WALTHER, T., KEMPFERT, J., OBADIA, J. F., CHEHAB, O., TANG, G. H. L., LATIB, A., GOEL, S. S., FAM, N. P., ANDREAS, M., MULLER, D. W., DENTI, P., PRAZ, F., VON BARDELEBEN, R. S., GRANADA, J. F., MODINE, T. & CONRADI, L. 2023. Clinical outcomes of transcatheter mitral valve replacement: two-year results of the CHOICE-MI Registry. *EuroIntervention*, 19, 512-525.
- MAISANO, F., LA CANNA, G., LATIB, A., DENTI, P., TARAMASSO, M., KUCK, K. H., COLOMBO, A., ALFIERI, O., GUIDOTTI, A., MESSIKA-ZEITOUN, D. & VAHANIAN, A. 2014. First-in-man transseptal implantation of a "surgical-like" mitral valve annuloplasty device for functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*, 7, 1326-8.
- MAR, P. L., GOPINATHANNAIR, R., GENGLER, B. E., CHUNG, M. K., PEREZ, A., DUKES, J., EZEKOWITZ, M. D., LAKKIREDDY, D., LIP, G. Y. H., MILETELLO, M., NOSEWORTHY, P. A., REIFFEL, J., TISDALE, J. E. & OLSHANSKY, B. 2022. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 15, e007956.
- MAZUR, P. K., ARGHAMI, A., MACIELAK, S. A., NEI, S. D., VIEHMAN, J. K., KING, K. S., DALY, R. C., CRESTANELLO, J. A., SCHAFF, H. V. & DEARANI, J. A. 2022. Apixaban for Anticoagulation After Robotic Mitral Valve Repair. *Ann Thorac Surg*.
- MCMAHON, S. R., ADES, P. A. & THOMPSON, P. D. 2017. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med*, 27, 420-425.

- MEENASHI SUNDARAM, D., VASAVADA, A. M., RAVINDRA, C., RENGAN, V. & MEENASHI SUNDARAM, P. 2023. The Management of Postoperative Atrial Fibrillation (POAF): A Systematic Review. *Cureus*, 15, e42880.
- MELLERT, F., SCHILLER, W. & WELZ, A. 2016. Operative Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *CardioVasc*, 16, 38-44.
- MEMBERS, A. T. F., VAHANIAN, A., ALFIERI, O., ANDREOTTI, F., ANTUNES, M. J., BARÓN-ESQUIVIAS, G., BAUMGARTNER, H., BORGER, M. A., CARREL, T. P., DE BONIS, M., EVANGELISTA, A., FALK, V., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., PIERARD, L., PRICE, S., SCHÄFFERS, H.-J., SCHULER, G., STEPINSKA, J., SWEDBERG, K., TAKKENBERG, J., VON OPPELL, U. O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L., ZEMBALA, M., GUIDELINES, E. C. F. P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Ž., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., REVIEWERS:, D., POPESCU, B. A., VON SEGESSER, L., BADANO, L. P., BUNC, M., CLAEYS, M. J., DRINKOVIC, N., FILIPPATOS, G., HABIB, G., KAPPESTEIN, A. P., KASSAB, R., LIP, G. Y. H., MOAT, N., NICKENIG, G., OTTO, C. M., PEPPER, J., PIAZZA, N., PIEPER, P. G., ROSENHEK, R., SHUKA, N., SCHWAMMENTHAL, E., SCHWITTER, J., MAS, P. T., TRINDADE, P. T. & WALTHER, T. 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.
- MESSIKA-ZEITOUN, D., NICKENIG, G., LATIB, A., KUCK, K.-H., BALDUS, S., SCHUELER, R., LA CANNA, G., AGRICOLA, E., KREIDEL, F., HUNTGEBURTH, M., ZUBER, M., VERTA, P., GRAYBURN, P., VAHANIAN, A. & MAISANO, F. 2018. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *European Heart Journal*, 40, 466-472.
- MEURIN, P., TABET, J. Y., ILIOU, M. C., PIERRE, B., CORONE, S., CRISTOFINI, P., IUNG, B., BEN DRISS, A. & WORKING GROUP OF CARDIAC REHABILITATION OF THE FRENCH SOCIETY OF, C. 2008. Thromboembolic events early after mitral valve repair: incidence and predictive factors. *Int J Cardiol*, 126, 45-52.
- MIRABEL, M., IUNG, B., BARON, G., MESSIKA-ZEITOUN, D., DETAINT, D., VANOVERSHELDE, J. L., BUTCHART, E. G., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2007. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*, 28, 1358-65.
- MOKADAM, N. A., STOUT, K. K. & VERRIER, E. D. 2011. Management of acute regurgitation in left-sided cardiac valves. *Tex Heart Inst J*, 38, 9-19.
- MONTANHESI, P. K., GHONEIM, A., GELINAS, J. & CHU, M. W. A. 2022. Simplifying Mitral Valve Repair: A Guide to Neochordae Reconstruction. *Innovations (Phila)*, 17, 343-351.
- MOUSTAFA, F., DOPEUX, L., MULLIEZ, A., BOIRIE, Y., MORAND, C., GENTES, E., FARIGON, N., RICHARD, D., LEBRETON, A., TEISSANDIER, D., DUTHEIL, F. & SCHMIDT, J. 2021. Severe undernutrition increases bleeding risk on vitamin-K antagonists. *Clin Nutr*, 40, 2237-2243.
- MUNGALSINGH, C. R., BOMFORD, J., NAYAGAM, J., MASIELLO, M., EKEOWA, U. I. & WEBSTER, S. 2012. Warfarin-induced skin necrosis. *Clin Med (Lond)*, 12, 90-1.
- NASHEF, S. A., ROQUES, F., SHARPLES, L. D., NILSSON, J., SMITH, C., GOLDSTONE, A. R. & LOCKOWANDT, U. 2012. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41, 734-44; discussion 744-5.
- NATHISUWAN, S., DILOKTHORNSAKUL, P., CHAIYAKUNAPRUK, N., MORARAI, T., YODTING, T. & PIRIYACHANANUSORN, N. 2011. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 139, 1130-1139.
- NICKENIG, G., MOHR, F. W., KELM, M., KUCK, K. H., BOEKSTEGERS, P., HAUSLEITER, J., SCHILLINGER, W., BRACHMANN, J., LANGE, R. & REICHENSPURNER, H. 2013. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft

für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 7, 76-90.

- NIENABER, J. J. & GLOWER, D. D. 2006. Minitransseptal versus left atrial approach to the mitral valve: a comparison of outcomes. *Ann Thorac Surg*, 82, 834-9; discussion 839.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, FLEISHER, L. A., JNEID, H., MACK, M. J., MCLEOD, C. J., O'GARA, P. T., RIGOLIN, V. H., SUNDT, T. M., 3RD & THOMPSON, A. 2017. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70, 252-289.
- NISHIMURA, R. A., VAHANIAN, A., ELEID, M. F. & MACK, M. J. 2016. Mitral valve disease--current management and future challenges. *Lancet*, 387, 1324-34.
- NKOMO, V. T., GARDIN, J. M., SKELTON, T. N., GOTTDIENER, J. S., SCOTT, C. G. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368, 1005-11.
- NOACK, T. & MOHR, F. W. 2016. Operative Techniken bei Mitralklappenerkrankungen. *Herz*, 41, 10-18.
- NOOHI, F., SADEGHIPOUR, P., KORDROSTAMI, S., SHAFE, O., MALEKI, M., KYAVAR, M., BAKHSHANDEH, H., REZAEI, Y., ROKNI, M., MOOSAVI, J., AMIN, A., TASHAKORI BEHESHTI, A. & HOSSEINI, S. 2020. Rivaroxaban in patients undergoing surgical mitral valve repair. *J Thromb Thrombolysis*, 49, 475-479.
- OH, N. A., KAMPAKTSIS, P. N., GALLO, M., GUARIENTO, A., WEIXLER, V., STAFFA, S. J., AVGERINOS, D. V., COLLI, A. & DOULAMIS, I. P. 2021. An updated meta-analysis of MitraClip versus surgery for mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*, 10, 1-14.
- OSTERSPEY, A. & DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE--HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG E, V. 2006. [Production of guidelines by the German Society for Cardiology--Heart and Circulation Research]. *Clin Res Cardiol*, 95, 692-5.
- OTTO, C. M., NISHIMURA, R. A., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, GENTILE, F., JNEID, H., KRIEGER, E. V., MACK, M., MCLEOD, C., O'GARA, P. T., RIGOLIN, V. H., SUNDT, T. M., 3RD, THOMPSON, A. & TOLY, C. 2021. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143, e35-e71.
- PADANG, R., ALI, Y. Z., MANKAD, R., BOIS, M. C., MAALOUF, J. F., SINAK, L. J., PISLARU, S. V., NKOMO, V. T., MICHELENA, H. I. & LUIS, S. A. 2021. Thromboembolic Complications of Annuloplasty Rings. *JACC Cardiovasc Imaging*, 14, 1659-1665.
- PAPADIMAS, E., TAN, Y. K., CHOONG, A., KOFIDIS, T. & TEOH, K. L. K. 2021. Anticoagulation After Isolated Mitral Valve Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Heart Lung Circ*, 30, 247-253.
- PAPADOPOULOS, N., NTINOPOULOS, V., DUSHAJ, S., HÄUSSLER, A., ODAVIC, D., BIEFER, H. R. C. & DZEMALI, O. 2024. Navigating the challenges of minimally invasive mitral valve surgery: a risk analysis and learning curve evaluation. *J Cardiothorac Surg*, 19, 24.
- PAPARELLA, D., DI MAURO, M., BITTON WORMS, K., BOLOTIN, G., RUSSO, C., TRUNFIO, S., SCROFANI, R., ANTONA, C., ACTIS DATO, G., CASABONA, R., COLLI, A., GEROSA, G., RENZULLI, A., SERRAINO, F., SCRASCIA, G., ZACCARIA, S., DE BONIS, M., TARAMASSO, M., DELGADO, L., TRITTO, F., MARMO, J., PAROLARI, A., MYASEODOVA, V., VILLA, E., TROISE, G., NICOLINI, F., GHERLI, T., WHITLOCK, R., CONTE, M., BARILI, F., GELSOMINO, S., LORUSSO, R., SCIATTI, E., MARINELLI, D., DI GIAMMARCO, G., CALAFIORE, A. M., SHEIKH, A., ALFONSO, J. J., GLAUBER, M., MICELI, A. & INVESTIGATORS, G. 2016. Antiplatelet versus oral anticoagulant therapy as antithrombotic prophylaxis after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151, 1302-8 e1.
- PAPARELLA, D., FATTOUCH, K., MOSCARELLI, M., SANTARPINO, G., NASSO, G., GUIDA, P., MARGARI, V., MARTINELLI, L., COPPOLA, R., ALBERTINI, A., DEL GIGLIO, M., GREGORINI, R. & SPEZIALE,

- G. 2020. Current trends in mitral valve surgery: A multicenter national comparison between full-sternotomy and minimally-invasive approach. *Int J Cardiol*, 306, 147-151.
- PASTORI, D., CORMACI, V. M., MARUCCI, S., FRANCHINO, G., DEL SOLE, F., CAPOZZA, A., FALLARINO, A., CORSO, C., VALERIANI, E., MENICHELLI, D. & PIGNATELLI, P. 2023. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 24.
- PERLOFF, J. K. & ROBERTS, W. C. 1972. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*, 46, 227-39.
- PFANNMUELLER, B., MISFELD, M., DAVIERWALA, P., WEISS, S. & BORGER, M. A. 2020. Concomitant Tricuspid Valve Repair during Minimally Invasive Mitral Valve Repair. *Thorac Cardiovasc Surg*, 68, 486-491.
- PFISTER, R. & BALDUS, S. 2018. Atrioventricular valve disease: challenges and achievements in percutaneous treatment. *Clin Res Cardiol*, 107, 88-93.
- PITSIS, A., KELPIS, T., THEOFILOGIANNAKOS, E., TSOTSOLIS, N., BOUDOULAS, H. & BOUDOULAS, K. D. 2019. Mitral valve repair: moving towards a personalized ring. *J Cardiothorac Surg*, 14, 108.
- PLICHT, B., RECHENBERG, W., KAHLERT, P., BUCK, T. & ERBEL, R. 2006. Mitralklappenprolaps: Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko und therapeutisches Management. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 31, 14-21.
- PLOUX, S., STRIK, M., CAILLOL, T., RAMIREZ, F. D., ABU-ALRUB, S., MARCHAND, H., BULIARD, S., HAISSAGUERRE, M. & BORDACHAR, P. 2022. Beyond the wrist: Using a smartwatch electrocardiogram to detect electrocardiographic abnormalities. *Arch Cardiovasc Dis*, 115, 29-36.
- POWERS, A., LOESCH, E. B., WEILAND, A., FIORAVANTI, N. & LUCIUS, D. 2017. Preemptive warfarin dose reduction after initiation of sulfamethoxazole-trimethoprim or metronidazole. *J Thromb Thrombolysis*, 44, 88-93.
- POZZOLI, A., GAVAZZONI, M., MAISANO, F. & TARAMASSO, M. 2020. Transcatheter mitral valve replacement after transcatheter direct annuloplasty with Cardioband. *Eur Heart J*, 41, 3765.
- QAMAR, A., VADUGANATHAN, M., GREENBERGER, N. J. & GIUGLIANO, R. P. 2018. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*, 71, 2162-2175.
- RAHMANIAN, P. B., STRAUCH, J. T. & WAHLERS, T. 2010. Mitralklappenersatz mit Erhalt des subvalvulären Apparats. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 24, 83-90.
- RAMLAWI, B. & GAMMIE, J. S. 2016. Mitral Valve Surgery: Current Minimally Invasive and Transcatheter Options. *Methodist Deakey Cardiovasc J*, 12, 20-6.
- RAUCH, B., SALZWEDEL, A., BJARNASON-WEHRENS, B., ALBUS, C., MENG, K., SCHMID, J. P., BENZER, W., HACKBUSCH, M., JENSEN, K., SCHWAAB, B., ALTENBERGER, J., BENJAMIN, N., BESTEHORN, K., BONGARTH, C., DÖRR, G., EICHLER, S., EINWANG, H. P., FALK, J., GLATZ, J., GIELEN, S., GRILLI, M., GRÜNIG, E., GUHA, M., HERMANN, M., HOBERG, E., HÖFER, S., KAEMMERER, H., LADWIG, K. H., MAYER-BERGER, W., METZENDORF, M. I., NEBEL, R., NEIDENBACH, R. C., NIEBAUER, J., NIXDORFF, U., OBERHOFFER, R., REIBIS, R., REISS, N., SAURE, D., SCHLITT, A., VÖLLER, H., VON KÄNEL, R., WEINBRENNER, S., WESTPHAL, R. & ON BEHALF OF THE CARDIAC REHABILITATION GUIDELINE, G. 2021. Cardiac Rehabilitation in German Speaking Countries of Europe-Evidence-Based Guidelines from Germany, Austria and Switzerland LLKardReha-DACH-Part 1. *J Clin Med*, 10.
- RITWICK, B., CHAUDHURI, K., CROUCH, G., EDWARDS, J. R., WORTHINGTON, M. & STUKLIS, R. G. 2013. Minimally invasive mitral valve procedures: the current state. *Minim Invasive Surg*, 2013, 679276.
- RYDBERG, D. M., LINDER, M., MALMSTRÖM, R. E. & ANDERSEN, M. 2020. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol*, 76, 867-876.
- SAHA, A. & ROY, S. 2018. Papillary muscles of left ventricle-Morphological variations and it's clinical relevance. *Indian Heart J*, 70, 894-900.

- SAMANIDIS, G., KANAKIS, M. & PERREAS, K. 2022. Outcomes after Transcatheter Mitral Valve Implantation: A Literature Review. *J Pers Med*, 12.
- SCHMIDT, K. H., BIKOU, O., BLINDT, R., BRUCH, L., FELGENDREHER, R., HOHENFORST-SCHMIDT, W., HOLT, S., LADAGE, D., PFEUFFER-JOVIC, E., RIETH, A., SCHMEISSER, A., SCHNITZLER, K., STADLER, S., STERINGER-MASCHERBAUER, R., YOGESWARAN, A. & KUEBLER, W. M. 2023. [Pulmonary hypertension associated with left heart disease (group 2)]. *Pneumologie*, 77, 926-936.
- SCHULMAN, S., ANGERÅS, U., BERGQVIST, D., ERIKSSON, B., LASSEN, M. R. & FISHER, W. 2010. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*, 8, 202-4.
- SCHWANN, T. A., ENGOREN, M., BONNELL, M., CLANCY, C., KHOURI, S., KABOUR, A., JAMIL, T. & HABIB, R. H. 2013. Mitral valve repair and bioprosthetic replacement without postoperative anticoagulation does not increase the risk of stroke or mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44, 24-31.
- SCHWANN, T. A., VEKSTEIN, A. M., ENGELMAN, D. T., THIBAUT, D., CHIKWE, J., ENGOREN, M., GAUDINO, M., VEMULAPALLI, S., THOURANI, V. H., AILAWADI, G., ROUSOU, A. & HABIB, R. H. 2023. Long-term Outcomes and Anticoagulation in Mitral Valve Surgery-A Report From The Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg*.
- SHIM, C. Y., SEO, J., KIM, Y. J., LEE, S. H., DE CATERINA, R., LEE, S. & HONG, G. R. 2023. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 165, 58-67.e4.
- SHIMOMURA, A., NAGATA, N., SHIMBO, T., SAKURAI, T., MORIYASU, S., OKUBO, H., WATANABE, K., YOKOI, C., AKIYAMA, J. & UEMURA, N. 2018. New predictive model for acute gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*, 33, 164-171.
- SILBINGER, J. J. & BAZAZ, R. 2009. Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *Am Heart J*, 158, 887-95.
- SOUTTAR, H. S. 1925. The Surgical Treatment of Mitral Stenosis. *Br Med J*, 2, 603-6.
- SPEICH, R. 2011. Diagnosing pulmonary hypertension: is there a revival of the electrocardiogram? *Eur Respir J*, 37, 994-6.
- SPIEGELSTEIN, D., MOSHKOVITZ, Y., STERNIK, L., FIENBERG, M. S., KOGAN, A., MALACHY, A. & RAANANI, E. 2010. Midterm results of mitral valve repair: closed versus open annuloplasty ring. *Ann Thorac Surg*, 90, 489-95.
- STARR, A. & EDWARDS, M. L. 1961. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg*, 154, 726-40.
- STERNIK, L. 2016. Warfarin or aspirin after mitral valve repair: Why work harder? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151, 1309-10.
- SUNDERMANN, S. H., FALK, V. & JACOBS, S. 2012. Mitral valve reconstruction - timing, surgical techniques and results. *Swiss Med Wkly*, 142, w13715.
- SUTTON, T. M., STEWART, R. A., GERBER, I. L., WEST, T. M., RICHARDS, A. M., YANDLE, T. G. & KERR, A. J. 2003. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 41, 2280-7.
- TARAMASSO, M., CANDREVA, A., POZZOLI, A., GUIDOTTI, A., GAEMPERLI, O., NIETLISPACH, F., BARTHELMES, J., EMMERT, M. Y., WEBER, A., BENUSSI, S., ALFIERI, O. & MAISANO, F. 2015. Current challenges in interventional mitral valve treatment. *J Thorac Dis*, 7, 1536-42.
- TESTA, L., POPOLO RUBBIO, A., CASENGHI, M., PERO, G., LATIB, A. & BEDOGNI, F. 2019. Transcatheter Mitral Valve Replacement in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *J Am Heart Assoc*, 8, e013352.
- TOMŠIČ, A. & PALMEN, M. 2023. Robotic mitral valve repair surgery: where do we go from here? *Front Cardiovasc Med*, 10, 1156495.

- TOMSIC, A., ZHAO, C., SCHOONES, J. W., KLAUTZ, R. J. M. & PALMEN, M. 2023. Oral Anticoagulation Versus Antiplatelet Treatment After Mitral Valve Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*, 210, 58-64.
- TREVIS, J. & AKOWUAH, E. 2022. Which antithrombotic strategy provides the best outcomes after mitral valve repair in patients who remain in sinus rhythm? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 35.
- UECHI, M. 2012. Mitral valve repair in dogs. *J Vet Cardiol*, 14, 185-92.
- VAHANIAN, A., BEYERSDORF, F., PRAZ, F., MILOJEVIC, M., BALDUS, S., BAUERSACHS, J., CAPODANNO, D., CONRADI, L., DE BONIS, M., DE PAULIS, R., DELGADO, V., FREEMANTLE, N., GILARD, M., HAUGAA, K. H., JEPPSSON, A., JÜNI, P., PIERARD, L., PRENDERGAST, B. D., SÁDABA, J. R., TRIBOUILLOY, C., WOJAKOWSKI, W., GROUP, E. E. S. D. & SOCIETIES, E. N. C. 2021. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 43, 561-632.
- VALEUR, N., MERIE, C., HANSEN, M. L., TORP-PEDERSEN, C., GISLASON, G. H. & KOBER, L. 2016. Risk of death and stroke associated with anticoagulation therapy after mitral valve repair. *Heart*, 102, 687-93.
- VAN DER WALL, S. J., OLSTHOORN, J. R., HEUTS, S., KLAUTZ, R. J. M., TOMSIC, A., JANSEN, E. K., VONK, A. B. A., SARDARI NIA, P., KLOK, F. A. & HUISMAN, M. V. 2018. Antithrombotic therapy after mitral valve repair: VKA or aspirin? *J Thromb Thrombolysis*, 46, 473-481.
- VAN PRAET, K. M., STAMM, C., SUNDERMANN, S. H., MEYER, A., UNBEHAUN, A., MONTAGNER, M., NAZARI SHAFTI, T. Z., JACOBS, S., FALK, V. & KEMPFERT, J. 2018. Minimally Invasive Surgical Mitral Valve Repair: State of the Art Review. *Interv Cardiol*, 13, 14-19.
- VERMA, S. & MESANA, T. G. 2009. Mitral-valve repair for mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 361, 2261-9.
- VERSTRAETE, A., HERREGODS, M. C., VERBRUGGHE, P., LAMBERIGTS, M., VANASSCHE, T., MEYNS, B., OOSTERLINCK, W., REGA, F., ADRIAENSSENS, T., VAN HOOFF, L., KEULEERS, S., VANDENBRIELE, C., SINNAEVE, P., JANSSENS, S., DUBOIS, C., MEURIS, B. & VERHAMME, P. 2021. Antithrombotic Treatment After Surgical and Transcatheter Heart Valve Repair and Replacement. *Front Cardiovasc Med*, 8, 702780.
- VIOLI, F., PIGNATELLI, P. & BASILI, S. 2010. Nutrition, supplements, and vitamins in platelet function and bleeding. *Circulation*, 121, 1033-44.
- VIVAS, D., BERNARDO, E., GARCÍA-RUBIRA, J. C., AZCONA, L., NÚÑEZ-GIL, I., GONZÁLEZ-FERRER, J. J., MACAYA, C., ANGIOLILLO, D. J. & FERNÁNDEZ-ORTIZ, A. 2011. Can resistance to aspirin be reversed after an additional dose? *J Thromb Thrombolysis*, 32, 356-61.
- VO, A. T., NGUYEN, D. H., VAN HOANG, S., LE, K. M., NGUYEN, T. T., NGUYEN, V. L., NGUYEN, B. H. & TRUONG, B. Q. 2019. Learning curve in minimally invasive mitral valve surgery: a single-center experience. *J Cardiothorac Surg*, 14, 213.
- VÖLLER, H. & SCHWAAB, B. 2020. Kardiologische Rehabilitation. *Der Kardiologe*, 14, 106-112.
- WALCOT, N., HOHENBERGER, W., LAKEW, F., BATZ, G., DIEGELER, A. & PERIER, P. 2015. Totally endoscopic set-up for mitral valve repair. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2015.
- WANG, N., QIU, S., YANG, Y., ZHANG, C., GU, Z. C. & QIAN, Y. 2021. Physician-Pharmacist Collaborative Clinic Model to Improve Anticoagulation Quality in Atrial Fibrillation Patients Receiving Warfarin: An Analysis of Time in Therapeutic Range and a Nomogram Development. *Front Pharmacol*, 12, 673302.
- WATT, T. M. F., MURRAY, S. L., BRESCIA, A. A., BURN, D. A., WISNIEWSKI, A., KHAN, S. P., ROMANO, M. A., BOLLING, S. F. & THE MICHIGAN MITRAL RESEARCH GROUP, M. 2020. Anticoagulation following mitral valve repair. *J Card Surg*.
- WHITLOCK, R. P., BELLEY-COTE, E. P., PAPARELLA, D., HEALEY, J. S., BRADY, K., SHARMA, M., REENTS, W., BUDERA, P., BADDOUR, A. J., FILA, P., DEVEREAUX, P. J., BOGACHEV-PROKOPHIEV, A., BOENING, A., TEOH, K. H. T., TAGARAKIS, G. I., SLAUGHTER, M. S., ROYSE, A. G.,

- MCGUINNESS, S., ALINGS, M., PUNJABI, P. P., MAZER, C. D., FOLKERINGA, R. J., COLLI, A., AVEZUM, Á., NAKAMYA, J., BALASUBRAMANIAN, K., VINCENT, J., VOISINE, P., LAMY, A., YUSUF, S. & CONNOLLY, S. J. 2021. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *N Engl J Med*, 384, 2081-2091.
- WITT, D. M. 2012. Approaches to optimal dosing of vitamin K antagonists. *Semin Thromb Hemost*, 38, 667-72.
- WOOLLEY, K. & STARK, P. 1999. Pulmonary parenchymal manifestations of mitral valve disease. *Radiographics*, 19, 965-72.
- WYLER VON BALLMOOS, M. C., KALRA, A. & REARDON, M. J. 2018. Complexities of transcatheter mitral valve replacement (TMVR) and why it is not transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Ann Cardiothorac Surg*, 7, 724-730.
- YOSHIMOTO, A., SUEMATSU, Y., KURAHASHI, K., KANEKO, H., ARIMA, D. & NISHI, S. 2021. Early and Middle-Term Results and Anticoagulation Strategy after Left Atrial Appendage Exclusion Using an Epicardial Clip Device. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 27, 185-190.
- ZHUO, D. X., BILCHICK, K. C., SHAH, K. P., MEHTA, N. K., MWANSA, H., NKANZA-KABASO, K., KWON, Y., BREATHETT, K. K., HILTON-BUCHHOLZ, E. J. & MAZIMBA, S. 2021. MAGGIC, STS, and EuroSCORE II Risk Score Comparison After Aortic and Mitral Valve Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 35, 1806-1812.
- ZOGHBI, W. A., ADAMS, D., BONOW, R. O., ENRIQUEZ-SARANO, M., FOSTER, E., GRAYBURN, P. A., HAHN, R. T., HAN, Y., HUNG, J., LANG, R. M., LITTLE, S. H., SHAH, D. J., SHERMAN, S., THAVENDIRANATHAN, P., THOMAS, J. D. & WEISSMAN, N. J. 2017. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 30, 303-371.

10 Anhang

Patientenfragebogen

Fragebogen zu Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation nach Mitralklappen Rekonstruktion

An die behandelnden Kollegen und Patienten,

mit der Teilnahme an unserer Studie und diesem Fragebogen helfen Sie uns, die Behandlungsstrategien nach Herzklappeneingriffen am Universitären Herzzentrum Hamburg zu optimieren und die Weiterentwicklung der kardiovaskulären Medizin zu gewährleisten.

Mit Ihrer Hilfe wird es uns möglich sein, aktuelle Antikoagulationskonzepte nach Mitralklappenrekonstruktion (MKR) weiter zu verbessern und potenzielle Blutungskomplikationen in Zukunft zu vermeiden.

Bitte beantworten Sie den Fragebogen vollständig und kontaktieren Sie bei weiteren Fragen unseren Doktoranden Herrn Johannes van Erckelens im Universitären Herzzentrum Hamburg, unter 0174***** oder jverckelens@gmx.de oder fragen Sie Ihren behandelnden Arzt.

Alle Angaben werden selbstverständlich anonymisiert und vertraulich behandelt (s. Hinweise zum Datenschutz der Patienteninformation).

Wir freuen uns über Ihr Engagement und bedanken uns für Ihre Mithilfe!

I. Allgemeine Angaben zur Person

Name und Vorname

Geburtsdatum: (/ /)

Geschlecht: weiblich männlich

II. Postoperativer Verlauf nach Ihrer Mitralklappen Rekonstruktion:

II. a Kam es zu Blutungsereignissen innerhalb der dreimonatigen postoperativen Blutverdünnungstherapie (Marcumar)?

- JA NEIN

Lokalisation der aufgetretenen Blutung/en:

- Intrakranial (Gehirnblutung)
 Gastrointestinal (Magen-Darm Blutung)
 Hämaturie (Blasenblutung)
 Epistaxis (Nasenblutung)
 Andere _____

Diagnostik zur Abklärung der aufgetretenen Blutung

- CT
 Röntgen
 Sonographie
 Andere _____

Therapiemaßnahmen

Wurde das Marcumar während des Ereignisses abgesetzt?

- JA, es wurde wieder begonnen am: _____
 NEIN

Erfolgte die Therapie stationär oder ambulant?

- Stationär Ambulant

In welches Krankenhaus wurde der Patient überwiesen?

II. b Kam es zu thromboembolischen Ereignissen unter Marcumartherapie, die potentiell auf die erfolgte MKR zurückzuführen sind?

- JA NEIN

Wenn ja, welche?

- Ischämischer Schlaganfall
 TIA
 Thrombus im linken Vorhof (Herzinfarkt)
 Lungenembolie
 Periphere Embolien
 Andere _____

Diagnose des thromboembolischen Ereignisses durch:

- Angiographie
 Angiographie-CT
 Sonographie
 Andere _____

Therapiemaßnahmen:

Wurde das Marcumar während des Ereignisses abgesetzt?

- JA, es wurde wieder begonnen am _____
 NEIN

In welches Krankenhaus wurde der Patient überwiesen?

Erfolgte die Therapie stationär oder ambulant?

- Stationär
 Ambulant

II. c Wurde das Marcumar nach drei postoperativen Monaten abgesetzt?

- JA NEIN

Gab es eine weiterführende blutverdünnende Therapie mit:

- ASS
- Clopidogrel
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer
- Heparin
- Xarelto
- Andere _____
- NEIN

Derzeitige Medikation:

Weitere Auffälligkeiten/Ereignisse:

Screenshot EuroSCORE II

Patient-related factors	Cardiac-related factors	EuroSCORE II	
age ⁱ <input type="text"/>	CCS angina class 4 ⁱ <input type="checkbox"/> no	0.00 % <p>Based on the information you have provided... if 100 people with a similar condition had a similar operation, 0 may be expected to die, whereas 100 would be expected to survive. Your EuroSCORE is 0.00.</p> <p>reset</p> <p>↑</p>	
biological sex <input type="text" value="Male"/>	LV function <input type="text" value="good (LVEF > 50%)"/>		
chronic lung disease ⁱ <input type="checkbox"/> no	recent MI ⁱ <input type="checkbox"/> no		
extracardiac arteriopathy ⁱ <input type="checkbox"/> no	pulmonary hypertension ⁱ <input type="text" value="No"/>		
poor mobility ⁱ <input type="checkbox"/> no	NYHA class <input type="text" value="I"/>		
previous cardiac surgery ⁱ <input type="checkbox"/> no	Operation-related factors		
active endocarditis ⁱ <input type="checkbox"/> no	surgery on thoracic aorta ⁱ <input type="checkbox"/> no		
critical preoperative state ⁱ <input type="checkbox"/> no	urgency of operation ⁱ <input type="text" value="elective"/>		
renal impairment ⁱ <input type="text" value="normal (CC > 85 ml/mir)"/>	weight of operation ⁱ <input type="text" value="isolated CABG"/>		
<input type="text" value="creatinine clearance"/>			
diabetes on insulin <input type="checkbox"/> no			

Abbildung 12: Online-Tool zur Berechnung des EuroSCORE II; <http://www.euroscore.org/calc.html> (zuletzt abgerufen am 13.05.2024, 19:22 Uhr)

Screenshot STS Mortality Score



**The Society
of Thoracic
Surgeons**

STS Short-term / Operative Risk Calculator

Adult Cardiac Surgery Database - All Procedures

Answer All Questions that Apply for Accurate Estimates

Planned Surgery

Surgery Incidence

Surgical Priority

Demographics

Sex

Age (years)

Height (cm)

Weight (kg)

Race

Payor / Insurance

Laboratory Values

Creatinine (mg/dL)

Hematocrit (%)

WBC Count (10⁹/μL)

Platelet Count (cells/μL)

Preoperative Medications

ACE Inhibitors/ARBs ≤ 48 hrs

GP IIb/IIIa Inhibitor ≤ 24 hrs

Inotropes ≤ 48 hrs

Steroids ≤ 24 hrs

ADP Inhibitors ≤ 5 days

Risk Factors/Comorbidities

Diabetes

Family Hx of CAD

Hypertension

Liver Disease

Mediastinal Radiation

Unresponsive State

Dialysis

Cancer ≤ 5 yrs

Syncope

Immunocompromised

Endocarditis

Illicit Drug Use

Alcohol Use

Tobacco Use

Pulmonary

Chronic Lung Disease

Recent Pneumonia

Sleep Apnea

Home O₂

Vascular

Cerebrovascular Disease

Peripheral Artery Disease

Right Carotid Sten. ≥ 80%

Prior Carotid Surgery

Left Carotid Sten. ≥ 80%

Cardiac Status

Heart Failure

NYHA Classification

PreOp Mech Circ Support

Ejection Fraction (%)

Cardiogenic Shock

Resuscitation ≤ 1hr

Coronary Artery Disease

Prim. Coronary Symptom

Myocardial Infarction-when

No. of Diseased Vessels

Valve Disease

Aortic Stenosis

Mitral Stenosis

Aortic Root Abscess

Aortic Regurgitation

Mitral Regurgitation

Tricuspid Regurgitation

Arrhythmia

Atrial Fibrillation

Atrial Flutter

V. Tach / V. Fib

Sick Sinus Syn.

2nd Degree Block

3rd Degree Block

Previous Cardiac Interventions (Select all that apply)

CABG Valve PCI Other

This application was developed and implemented at the STS Research and Analytic Center; contact at research@sts.org
(App Version: 2.0.4; Last Updated: February 02, 2024)

Abbildung 13: Online-Tool zur Berechnung des STS-Mortality-Score; <https://acsdriskcalc.research.sts.org/> (zuletzt abgerufen am 13.05.2024, 19.44 Uhr)

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, um mich bei allen Unterstützern dieser Arbeit zu bedanken.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Evaldas Girdauskas für die Überlassung des Themas und das mir damit entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Weiterhin gebührt großer Dank meiner Betreuerin Frau Dr. Maria von Stumm, die mir während der gesamten Zeit mit großer Geduld und viel Engagement stets für Fragen und Ratschläge zur Verfügung stand und einen großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit trägt.

Ganz besonders möchte ich allerdings meinen Eltern und meiner Schwester danken, die mich in jeder Phase meines bisherigen Lebens und besonders bei dieser Arbeit bedingungslos und mit dem größtmöglichen Einsatz unterstützt haben. Meinem zukünftigen Schwager möchte ich ebenfalls für seine Unterstützung danken. Mein Studium und diese Arbeit wären ohne Euch nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich mich bei Murray Perahia und dem English Chamber Orchestra für ihre Einspielung der Klavierkonzerte Nr. 1 bis 27 von Wolfgang Amadeus Mozart bedanken, welche mich durch schwere Stunden im Rahmen dieses Projektes begleitet haben und dieser Arbeit einen bedeutenden Schub nach vorne verliehen haben.

12 Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: