

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Klinik für Herzchirurgie (Klinikum Bogenhausen)

## *Die Medtronic Mosaic-Bioprothese in Aortenposition nach 17 Jahren – eine retrospektive Untersuchung bei 272 Patienten*

Kristina Susanne Brandl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. W. B. Eichinger  
2. Univ.-Prof. Dr. H.-H. Eckstein

Die Dissertation wurde am 19.02.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2014 angenommen.

	Seite	
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	4
1.1	Historie des operativen Aortenklappenersatzes	4
1.2	Genese der Aortenklappenstenose/-insuffizienz	4
1.3	Indikation zum Aortenklappenersatz	6
1.4	Vor- und Nachteile der biologischen Klappen	7
1.5	Richtlinien für die Implantation biologischer Klappen	7
1.6	Verschiedene Modelle von Bioprothesen	8
1.7	Charakterisierung der Mosaic-Bioprothese	9
1.8	Häufigkeit des Aortenklappenersatzes in Deutschland	10
1.9	Operative Technik des Aortenklappenersatzes	12
<b>2</b>	<b>Ziel und Fragestellung der Untersuchung</b>	13
2.1	Studienziel und Fragestellung	13
2.2	Erhebung der perioperativen Daten	13
2.2.1	Präoperative Daten	13
2.2.2	Operative Daten	14
2.2.3	Postoperative Daten	14
2.3	Definition der prothesenbedingten Komplikationen	14
2.3.1	Thromboembolie	15
2.3.2	Prothesenthrombosierung	15
2.3.3	Blutung	15
2.3.4	Prothesen-Endokarditis	16
2.3.5	Dysfunktion der Klappenprothese	16
2.3.5.1	strukturelle Prothesendysfunktion	16
2.3.5.2	nicht-strukturelle Prothesendysfunktion	16
2.3.6	Re-Operation	17
2.3.7	Mortalität	17
<b>3</b>	<b>Methodik und Patientengut</b>	18
3.1	statistische Methoden	18
3.2	demographische und präoperative Patientendaten	19
3.3	operative Patientendaten	21
3.4	Datenerfassung	21
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	22
4.1	30-Tages-Mortalität	22
4.2	langfristiges Follow-up	23
4.2.1	Langzeit-Überleben	23
4.2.2	Thromboembolie	26

	Seite	
4.2.3	Blutung	28
4.2.4	Re-Operation	29
4.2.5	Klappenassoziierte Todesfälle	33
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
5.1	Überleben	36
5.1.1	Frühmortalität	36
5.1.2	Langzeit-Überleben	37
5.1.3	Klappenassoziierte Mortalität	39
5.2	Thromboembolie	39
5.3	Blutung	40
5.4	Endokarditis	41
5.5	Re-Operation	42
5.5.1	Re-Operationen aufgrund struktureller Klappendegeneration	45
5.5.2	Re-Operationen aufgrund anderer Ursachen	46
5.6	Einfluss des Patientenalters auf das klinische Outcome	47
<b>6</b>	<b>Limitationen der Studie</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>49</b>
7.1	Hintergrund und Fragestellung der Studie	49
7.2	Methodik	49
7.3	Ergebnisse	49
7.4	Beurteilung	50
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>57</b>
9.1	Produktinformation zur Medtronic Mosaic-Bioprotthese	57
9.2	Einverständniserklärung	62
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>64</b>

## **Verzeichnis der Abkürzungen**

AKE:	Aortenklappenersatz
AOA:	$\alpha$ -Amino-Ölsäure
BMI:	Body-Mass-Index
COPD:	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiogramm
DGTHG:	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
INR:	International Normalized Ratio
KHK:	koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
NYHA:	New York Heart Association
PRIND:	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
SA:	Standardabweichung
TIA:	transitorische ischämische Attacke
TAVI:	transcatheter aortic valve implantation

# **1 Einleitung**

## **1.1 Historie des operativen Aortenklappenersatzes (AKE)**

Von allen Erkrankungen der Herzklappen ist die Aortenklappe am häufigsten betroffen. Die technischen Untersuchungsmethoden in der modernen Medizin ermöglichen es, eine Stenose, eine Insuffizienz bzw. ein kombiniertes Vitium der Aortenklappe frühzeitig zu diagnostizieren.

Als Pioniere der Operation an der Aortenklappe gelten die französischen Chirurgen Theodore Tuffier und Alexis Carrel, die im Jahre 1912 erstmals eine manuelle Dilatation einer Aortenklappenstenose durchführten, indem sie die Aorta ascendens in die Aortenklappe invaginierten (48). Im Jahre 1960 implantierte Dwight E. Harken erstmals eine künstliche Herzklappe in Aortenposition (27). Der Zugang zur Aortenklappe führte zu dieser Zeit entweder antegrad über die Spitze des linken Ventrikels oder retrograd über die Aorta ascendens.

Als Klappenersatz dienen entweder mechanische (künstliche) Ventile oder biologische Klappenprothesen. Bei den biologischen Herzklappen unterscheidet man in Xenografts (= Gewebe einer anderen Spezies), v. a. porcine Klappenprothesen oder Klappen aus Rinder- bzw. Pferde-Perikard, in Allografts (=Gewebe der gleichen/ humanen Spezies) sowie in Autografts (eigenes Gewebe des Patienten). Ein Autograft wurde erstmals 1962 von Donald Ross in Aortenposition implantiert: er ersetzte eine degenerierte Aortenklappe durch die patienteneigene Pulmonalklappe (44). In Oxford wurde zwei Jahre später die erste gestentete porcine Klappenprothese implantiert. In dieser Zeit wurden biologische Herzklappen aus Schweine- und Kälbergewebe mit Quecksilbersalz konserviert, ab 1968 erfolgte die Präservation mittels Formaldehyd und Glutaraldehyd (46).

## **1.2 Genese der Aortenklappenstenose/-insuffizienz**

Eine Stenose oder eine Insuffizienz können an der Aortenklappe sowohl isoliert als auch in Kombination auftreten. Bei der Aortenklappenstenose unterscheidet man den supra- und subvalvulären, valvulären und subvalvulären Typ.

Vor der Einführung der allgemeinen Penicillin-Prophylaxe anfangs der 50er-Jahre galt das rheumatische Fieber durch Streptokokken-Infektionen als Hauptverursacher der Aortenklappenerkrankung (46). Epidemiologisch ist gegenwärtig die Aortenstenose die häufigste Herzklappenerkrankung und meist durch eine Kalzifizierung der Klappentaschen verursacht. Es lagern sich Lipoproteine ab, welche eine chronische Entzündungsreaktion und schließlich eine Sklerose der Klappensegel begünstigen. Da es sich hierbei um einen degenerativen Prozess handelt, sind vorwiegend ältere Patienten betroffen. Die Inzidenz der Aortenklappenstenose wird bei Patienten über 65 Jahren auf 2 %, bei den über 85-Jährigen auf 4 % geschätzt (47). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist in den nächsten Jahren mit einer weiteren Zunahme dieser Zahlen zu rechnen.

So berichtet auch der Euro Heart Survey, eine multizentrische Observationsstudie, die 2001 über 5000 Patienten in 92 Zentren aus 25 Ländern mit signifikanten Herzklappenerkrankungen einschloss, über die degenerative Aortenklappenstenose als häufigste Diagnose: eine isolierte Aortenklappenstenose wurde bei über einem Drittel aller betroffenen Patienten (33,9 %), bei den über 70-Jährigen bereits bei mehr als der Hälfte (54,9 %) der Patienten festgestellt (28). Die Aortenklappenstenose veranlasste schließlich auch den Großteil aller nachfolgend erforderlichen Interventionen (46,6 %). Ferner können auch genetische Faktoren zu einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose führen: diesbezüglich gilt die bikuspidale Aortenklappe als führende Ursache für ein degeneratives Aortenvitium, bei der anstatt 3 nur 2 Taschensegel angelegt sind. Die dadurch bedingte hämodynamische Fehlbelastung fördert sekundär eine Kalzifizierung und schließlich eine Stenosierung der Aortenklappe.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts waren oft die tertiäre Syphilis mit nachfolgender Klappenendokarditis oder das rheumatische Fieber Auslöser einer erworbenen Aortenklappeninsuffizienz. Heutzutage sind es vor allem die Taschenklappendestruktion durch eine Endokarditis, eine akute Aortendissektion Typ A oder eine akute posttraumatische Klappenschädigung. Häufig handelt es sich auch um eine relative Klappeninsuffizienz infolge einer Dilatation der Aortenwurzel, z. B. durch eine aneurysmatische Erweite-

rung, wodurch das Blut in der Diastole zurück in den linken Ventrikel regurgitiert (46).

### **1.3 Indikation zum Aortenklappenersatz**

Die Indikation zum AKE hängt nicht nur von einem einzigen Kriterium, sondern von der klinischen Symptomatik, verschiedenen hämodynamischen Parametern und den Begleiterkrankungen des Patienten ab. Zu den häufigen klinischen Symptomen zählen Angina Pectoris, Belastungsdyspnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und systemische Stauungszeichen. Die Aortenklappenstenose verläuft oft lange asymptomatisch, erst spät kommt es zu den klassischen Symptomen Angina pectoris, Dyspnoe oder Synkopen. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sind bei der Auskultation typische Stenose- oder Insuffizienzgeräusche zu hören. Auf dem Röntgenbild des Thorax lassen sich Zeichen einer Linksherzhypertrophie sowie Verkalkungen im Bereich der Aortenklappe erkennen. Mithilfe der Echokardiographie kann man morphologische Veränderungen der Klappe wie Kalzifizierungen, die Beweglichkeit der Klappensegel, die Klappenöffnungsfläche sowie den maximalen und mittleren Druckgradienten über der Klappe ermitteln. Ebenso lassen sich Zeichen einer Endokarditis wie z. B. Vegetationen erkennen und der Grad einer Insuffizienz quantifizieren. Die wichtigste Untersuchungsmethode stellt jedoch die Linksherzkatheteruntersuchung dar, welche neben der Erfassung von Druckgradienten und Insuffizienzgraden auch kardiale Begleiterkrankungen, wie vor allem Stenosierungen der Koronarien, diagnostizieren kann.

Ab einer Klappenöffnungsfläche von  $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ , welche einer schweren Aortenklappenstenose entspricht, oder einem mittleren transvalvulären Druckgradienten von  $\geq 50 \text{ mmHg}$ , wobei der Druckgradient entscheidend von der linksventrikulären Funktion abhängt, besteht eine Indikation zum Aortenklappenersatz. Bei einer akuten Aortenklappeninsuffizienz besteht eine dringliche Operationsindikation, insbesondere wegen des Risikos für ein Auftreten eines therapierefraktären Lungenödems. Wenn die Insuffizienz bereits chronisch besteht, wird vor allem dann zu einer Operation geraten, solange die linksventrikuläre Funktion noch erhalten ist ( $\geq 50 \%$ ) bzw.

die linken Herzkammern noch nicht durch die Volumenbelastung massiv dilatiert sind (= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser >55 mm) (46).

#### **1.4 Vor- und Nachteile biologischer Herzklappenprothesen**

Für biologische Herzklappenprothesen haben sich vor allem Materialien vom Schwein oder Rind besonders bewährt, da diese nach spezieller Fixierung mit Glutaraldehyd nur geringe immunologische Abwehrreaktionen hervorrufen und nur gering thrombogen sind. Deshalb benötigen die Patienten nach der Operation keine lebenslange Antikoagulation, wie sie bei mechanischen Herzklappenprothesen unbedingt erforderlich ist. Viele Patienten schätzen auch die Geräuschlosigkeit der Bioprothesen, da man im Gegensatz dazu bei mechanischen Klappen ein metallisches Geräusch („Prothesenklick“) wahrnimmt. Dieses wird beim Schließen der Klappe durch das Aufprallen der Klappenflügel auf den Klappenring verursacht. Jedoch ist die Haltbarkeit von biologischen Herzklappenprothesen – ihre bis dato geschätzte Lebensdauer beträgt ca. 10 bis 15 Jahre – gegenüber den mechanischen Prothesen, welche eine nahezu unbegrenzte Lebensdauer besitzen, noch limitiert. So galt noch 2005 die allgemein akzeptierte Ansicht „Tissue valves suffer from structural failure, with an average lifetime of 10 to 12 years before replacement is needed“ (Yoganathan, 2005 (52)).

#### **1.5 Richtlinien für die Implantation biologischer Herzklappen**

Die Entscheidung, ob einem Patienten eine biologische oder mechanische Herzklappenprothese implantiert wird, trifft grundsätzlich der behandelnde Herzchirurg nach ausführlicher Risikoaufklärung im Einverständnis mit dem Patienten. Es existieren allerdings Richtlinien, die die Verwendung biologischer Herzklappen aufgrund des altersbedingt erhöhten Risikos vital bedrohlicher Blutungen durch die Antikoagulation insbesondere für Patienten empfehlen, die über 65 Jahre alt sind, wohingegen bei jüngeren Patienten aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der biologischen Prothesen zur Vermeidung mehrerer Re-Operationen der mechanische Klappenersatz favori-

siert wird. Ferner sind biologische Klappenprothesen die erste Wahl für Patienten mit einer Kontraindikation für eine lebenslange Antikoagulationstherapie; dies gilt z. B. für Frauen im gebärfähigen Alter oder auch für spezielle Patientenkollektive mit erhöhtem Blutungsrisiko infolge Begleiterkrankungen wie einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

### **1.6 Charakterisierung der Mosaic-Bioprothese**

Bei der Medtronic Mosaic-Bioprothese handelt es sich um eine gestentete Herzklappe aus Schweinematerial (36). Der Stent weist ein niedriges Profil auf, um einen turbulenten Fluss und damit sich hämodynamisch ungünstig auswirkende Strömungen zu reduzieren. Das Material des Stents besteht aus halbelastischem Acetylpolymer und ist mit Polyester überzogen. Durch den speziell an die anatomischen Herzstrukturen angepassten Nahring kann die Prothese sowohl innerhalb als auch außerhalb des nativen Klappenannulus implantiert werden. Damit das Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion durch den Patienten nach der Implantation möglichst gering ist, wird die Herzklappe vorher mit Glutaraldehyd fixiert. Um die Zerstörung der kollagenen Strukturen der Klappentaschen und damit einen Funktionsverlust durch zu hohe Druckeinwirkung zu vermeiden, wird die sogenannte „root pressure fixation“ angewandt. Hierbei wird vom Einflus- und Ausflusstrakt der Bioprothese aus gleichzeitig derselbe Druckbeitrag appliziert, mit dem Effekt, dass im Gewebe der Klappensegel ein Nettodruck von 0 mmHg herrscht. Außerdem wird die Aortenwurzel der jeweiligen Prothesenseite dabei unter Druck gesetzt und damit der für den maximalen Durchfluss benötigte Querdurchmesser vergrößert. Dieser möglichst große Querdurchmesser der Aortenwurzel ist besonders für die Hämodynamik bei kleinen Klappengrößen wichtig.

Da die degenerative Verkalkung die Hauptursache von strukturellen Klappenveränderungen ist, soll dieser Prozess verhindert oder möglichst lange aufgeschoben werden und somit die Haltbarkeit der Bioprothese verlängert werden. Bei der Mosaic-Bioprothese geschieht dies dadurch, dass das mit Glutaraldehyd fixierte Klappengewebe in eine Pufferlösung mit  $\alpha$ -Amino-Ölsäure (AOA) getaucht wird. Der genaue antimineralische Wirkmechanis-

mus der AOA ( $\alpha$ -amino oleic acid) ist nicht im Detail bekannt, vermutlich bindet das Molekül kovalent an das fixierte Klappenmaterial, indem es zur Ausbildung von Schiff'schen Basen zwischen den Aminogruppen der AOA und freien Aldehydgruppen des Glutaraldehyds kommt. Die signifikante Reduktion der Kalzifizierung der Bioprothese durch die Behandlung mit AOA wird aber nicht nur durch die Beseitigung der verkalkungsfördernden Eigenschaften der Fixierung mit Glutaraldehyd mittels der Ausbildung von Schiff'schen Basen erreicht, sondern auch dadurch, dass AOA den bereits kurz nach der Implantation der Herzklappe einsetzenden Kalziumeinstrom, der maßgeblich für die Verkalkung des Prothesenmaterials verantwortlich gemacht wird, verhindern bzw. stark reduzieren kann.



Abbildung 1: Die Medtronic Mosaic-Bioprothese

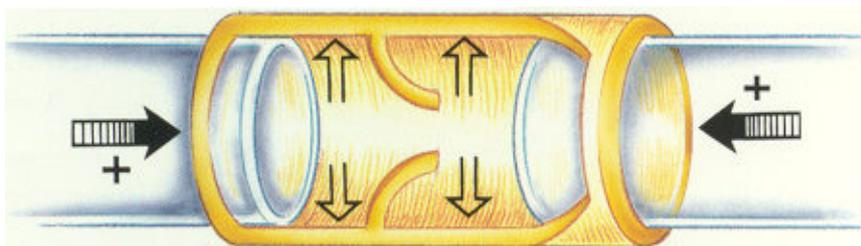


Abbildung 2: Das Prinzip der „root pressure fixation“

(Bilder mit Genehmigung der Firma Medtronic Inc., Minneapolis)

## 1.7 Verschiedene Modelle von Bioprothesen

Biologische Herzklappen werden in drei Gruppen eingeteilt: Xenografts aus bovinem oder Pferde-Perikard sowie vollständig bzw. aus einzelnen Segel-

anteilen zusammengesetzte Herzklappen vom Schwein. Hierbei haben sich die aus Schweinegewebe sowie die aus Rinderperikard hergestellten Klappenprothesen als besonders verträglich erwiesen. Allografts (auch Homografts genannt) sind Herzklappen aus dem humanen Sektionsgut. Eine weitere Alternative besteht in der Verwendung von Autografts, bei denen es sich um patienteneigene Herzklappen handelt, vorwiegend um die Pulmonalklappe, die dann in die Aortenposition implantiert wird (Ross-Operation). Es existieren auf ein Gerüst gespannte („gestentete“) oder aber gerüstlose („ungestentete/stentless“) Prothesen, zu letzteren gehören die Homografts. Stentlose Prothesen sollten sich durch eine bessere Hämodynamik auszeichnen, diese Erwartung hat sich allerdings in der verfügbaren Literatur bisher nicht eindeutig bestätigt (12, 19, 20).

## **1.8 Häufigkeit des Aortenklappenersatzes in Deutschland**

Auf dem Boden der erfolgreichen Weiterentwicklung von Operationstechniken und Materialien im Bereich der Herzchirurgie sind die Zahlen der operativen Eingriffe in den letzten Jahrzehnten enorm angestiegen. Im Jahre 2010 wurden in Deutschland 84.686 Operationen am offenen Herzen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (25). Im Vergleich dazu waren es 1990 noch 38.783 Operationen und 1978 lediglich 8.365 Eingriffe. Insbesondere der Anteil der über 80-jährigen Patienten steigt seit der Jahrtausendwende ständig an: betrug deren Anteil im Jahre 2000 noch 4,5 % an allen Herzoperationen, lag er 2010 bereits bei 12,4 % und stieg 2012 weiter auf 13,8 % (34).

Eingriffe an den Herzklappen wurden 2010 insgesamt 25.127 durchgeführt, davon 21.554 Operationen mit Herz-Lungen-Maschine. Das entspricht einem Zuwachs von 6,7 % gegenüber 2009. 56 % der Klappeneingriffe wurden bei männlichen und 44 % bei weiblichen Patienten vorgenommen, die Mortalität betrug insgesamt 3,7 %.

Eingriffe an der Aortenklappe machen in Deutschland nahezu die Hälfte aller isolierten Operationen an den Herzklappen aus (47 % (35)), wobei hier die kathetergeführten Klappenimplantationen noch excludiert sind. So fan-

den 2010 bei 11.582 Patienten isolierte Aortenklappen-Operationen statt mit einer Mortalität von 3,0 %; diese liegt im Bereich internationaler Publikationen (28). Davon erhielten 9.704 Patienten einen Xenograft in Aortenposition, hierbei betrug die Mortalität 3,3 % (= 323 Todesfälle). Eine mechanische Prothese wurde bei 1.840 Patienten implantiert mit einer festgestellten Mortalität von 1,5 % (= 27 Todesfälle). Bei 38 Patienten wurde ein Homograft implantiert, bei 107 Fällen konnte die Aortenklappe erfolgreich rekonstruiert werden.

Der Hauptgrund für die geringere Letalität beim mechanischen Aortenklappenersatz gegenüber der Implantation eines Xenograft liegt vor allem im niedrigeren Patientenalter zum Zeitpunkt der Klappenintervention. So berichtet auch der multizentrische Euro Heart Survey (28) bei einer in der Gesamtheit gleichen Verteilung mechanischer (49,0 %) und biologischer (50,0 %) Klappenprothesen von einer deutlich unterschiedlichen Altersstruktur: während bei den 70–75-jährigen Patienten noch bei ca. 60 % eine mechanische Aortenklappe bevorzugt wurde, wurde diese nur mehr bei weniger als 20 % der 75–80-jährigen Patienten implantiert.

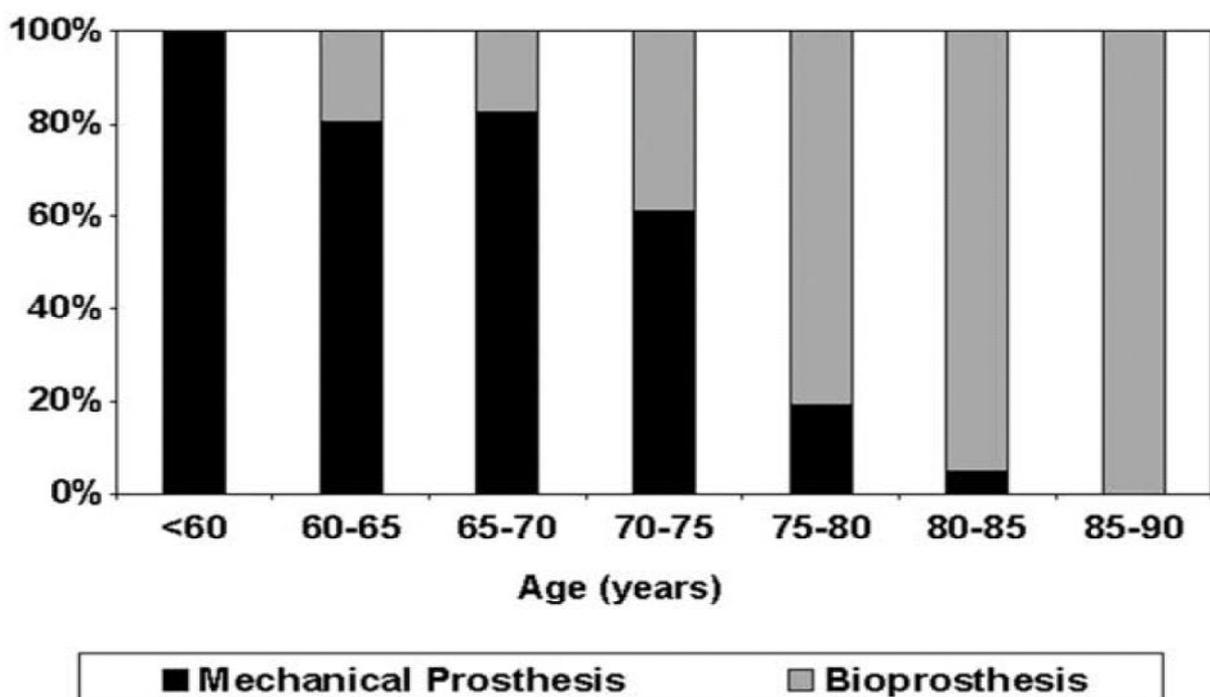


Abbildung 3: Verteilung von mechanischen und biologischen Klappenprothesen bei Aortenklappenstenose, bezogen auf das Patientenalter

(European Heart Journal (2003) 24, 1231-1243, Fig. 2)

Die Anzahl der Operationen mit medianer Sternotomie bei den isolierten Aortenklappen-Eingriffen ist von 11.981 Patienten im Jahre 2009 auf 11.689 Patienten in 2010 gesunken (25). Dieses Phänomen ist vor allem auf die Weiterentwicklung und Zunahme des interventionellen Kathetergeführten Aortenklappenersatzes (TAVI) zurückzuführen. So stieg der Anteil des interventionellen AKE von 1,3 % im Jahre 2007 bereits auf 35,5 % aller isolierten Aortenklappeneingriffe bundesweit im Jahre 2012 (34). Beim konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz waren 2012 in deutschen Kliniken bereits 61,8 % der Patienten 70 Jahre und älter (34).

### **1.9 Technik des operativen Aortenklappenersatzes**

Der operative Aortenklappenersatz wird in Allgemeinanästhesie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Zugang ist entweder eine mediane oder die kosmetisch günstigere partielle obere Sternotomie. Nach dem Anschluss an die extrakorporale Zirkulation, Abkühlung der Körpertemperatur auf moderate Hypothermie (34° Celsius) und Applikation von kardioplegischer Lösung zur Myokardprotektion erfolgt nach querer Aortotomie die Resektion der nativen Aortenklappe sowie ein ausgiebiges Debridement des Klappenannulus. Anschließend folgt die Implantation der Bioprothese in supraannulärer Position meist mittels teflonunterlegter Einzelknopf-U-Nähten. Nach der Überprüfung auf die Freiheit der Koronarostien und dem Fehlen von paravalvulären Lecks erfolgt der Verschluss der queren Aortotomie und die Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation. Nach Protamingabe sowie sorgfältiger Blutstillung wird das Sternum mittels Drahtcerclagen wieder adaptiert und der abschließende Wundverschluss beendet den Eingriff.

Postoperativ wird der Patient in der Regel für 1-2 Tage auf der Intensivstation überwacht und kann nach einem Krankenhausaufenthalt von ca. 10-12 Tagen in die Anschlussheilbehandlung entlassen werden.

Aufgrund einer auch bei biologischen Klappenprothesen bestehenden Rest-Thrombogenität erhalten alle Patienten während der ersten drei postoperativen Monate bis zur Epithelialisierung des Nahtringes eine Antikoagulation.

onstherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Bis der Zielwert einer INR von 1,5 - 2,5 erreicht ist, erfolgt eine PTT-kontrollierte Antikoagulation mittels unfragmentiertem Heparin.

## **2 Ziel und Fragestellung der Untersuchung**

### **2.1 Studienziel und Fragestellung**

Die Ziele dieser Studie sind die Evaluation der klinischen Funktion der Mosaic-Bioprothese im Langzeitverlauf sowie die Gegenüberstellung zu den publizierten Ergebnissen nach Implantation von anderen Typen biologischer Herzklappenprothesen. Hierzu wurden 272 Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz (Operationszeitraum 1993 - 2007) retrospektiv hinsichtlich Mortalität, Todesursache und Komplikationsrate wie thromboembolischen oder hämorrhagischen Ereignissen, Prothesenthrombosierung, -dysfunktion, -endokarditis sowie der Notwendigkeit einer Re-Operation im Langzeitverlauf (max. Follow-up 17,2 Jahre) nachuntersucht.

### **2.2 Erhebung der perioperativen Daten**

#### **2.2.1 Präoperative Daten**

Vor der Implantation der Mosaic-Bioprothese wurde ein individuelles Risikoprofil jedes Patienten angelegt. Neben demographischen Angaben wie Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden auch aktuelle Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes, COPD, vorbestehende Niereninsuffizienz) und kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst. Im Rahmen der obligaten Qualitätssicherung der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH (gemeinnützige GmbH zur Überwachung der gesetzlichen Qualitätssicherung in deutschen Krankenhäusern, BQS) wurden Parameter wie Dringlichkeit des Eingriffes, präoperativer Herzrhythmus, linksventrikuläre Pumpfunktion etc. dokumentiert und liegen somit für das untersuchte Patientenkollektiv vor. Das präoperative Management umfasst EKG, umfangreiches Labor, Herzkatheteruntersuchung sowie eine transthorakale Echokardiographie.

### **2.2.2 Operative Daten**

Nach der Implantation der Mosaic-Bioprothese wurden die eingriffsrelevanten operativen Kenndaten im Operationsprotokoll notiert. Dazu zählen die Dauer der Operation, die Bypasszeit, die Aortenabklemmzeit, der Zustand der explantierten Klappe, die Ätiologie der Klappenveränderung - soweit vom makroskopischen Aspekt beurteilbar -, der Durchmesser der implantierten Mosaic-Bioprothese und eventuelle intraoperative Komplikationen. Alle operativen Daten wurden in den BQS-Bögen festgehalten.

### **2.2.3 Postoperative Daten**

An postoperativen Daten wurden entsprechend den Anforderungen der Qualitätssicherung jedwede Komplikationen (kardial, neurologisch, Einschränkung anderer Organfunktionen, postoperativer Blutverlust, Rhythmusstörungen, Notwendigkeit eines Herzschrittmachers, Wundkomplikationen etc.) sowie der postoperative Kreislaufstatus, die Notwendigkeit einer Kreislaufunterstützung (Katecholaminsubstitution etc.), die perioperative/30-Tages-Mortalität mit Todesursache sowie der Entlassungszeitpunkt und -status des Patienten erfasst.

Das Langzeit-Follow-up der vorliegenden Studie analysiert die Überlebensraten, Todesursachen, das Auftreten von neurologischen, thromboembolischen, hämorrhagischen und prothesenbedingten Ereignissen und Komplikationen sowie die Re-Operationsfrequenz infolge einer Klappendysfunktion.

## **2.3 Definition der prothesenbedingten Komplikationen**

Die Diagnosestellung und Dokumentation von Komplikationen im Rahmen der Untersuchung der Mosaic-Bioprothese erfolgte gemäß den „Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations“ der American Association for Thoracic Surgery und der Society of Thoracic Surgeons (13).

### **2.3.1 Thromboembolie**

Als Thromboembolie gilt jedes embolische Ereignis ohne Vorliegen einer Infektion. Die Thromboembolie kann sich durch neurologische Ausfälle oder nicht-cerebrale embolische Ereignisse zeigen. Zu den neurologischen Ausfällen zählen die transiente ischämische Attacke (TIA; reversibel, Dauer <24 Std.), das prolongierte reversible ischämische neurologische Defizit (PRIND; reversibel, Dauer >24 Std. und <3 Wochen) und der apoplektische Insult (irreversibel; Dauer >3 Wochen). Falls der Patient direkt im Anschluss an die Allgemeinanästhesie nicht wieder erwacht bzw. unmittelbar postoperativ neue neurologische Ausfälle festgestellt werden müssen, zählen diese Ereignisse als nicht mit der Klappenprothese assoziiert. Unter die Kategorie der nicht-cerebralen embolischen Ereignisse fällt eine periphere arterielle Embolie mit einem partiellen oder kompletten Verschluss einer peripheren Arterie, die perioperativ klinisch diagnostiziert oder im Rahmen einer Autopsie festgestellt wird. Ein Myokardinfarkt fällt nur dann in diese Kategorie, wenn als dessen Ursache ein Embolus in einer Koronararterie nachgewiesen werden kann (intraoperativ, klinisch postoperativ oder durch Autopsie).

### **2.3.2 Prothesenthrombosierung**

Eine Prothesenthrombosierung wird von einem Thrombus verursacht, der sich direkt auf der Klappenprothese oder in deren unmittelbaren Umgebung befindet und nicht durch eine Infektion hervorgerufen wurde. Dieser Thrombus behindert den Blutfluss oder verschlechtert die Klappenfunktion.

### **2.3.3 Blutung**

Als Blutungsereignis wird jedes Auftreten einer klinisch relevanten inneren oder äußeren Blutung bezeichnet, das entweder eine stationäre Behandlung, permanente Ausfälle (z. B. Visusverlust), die Notwendigkeit von Bluttransfusionen nach sich zieht oder sogar letal endet. Bei der Dokumentation eines Blutungsereignisses ist es unerheblich, ob der Patient eine gerinnungshemmende Therapie erhält oder nicht.

### **2.3.4 Prothesenendokarditis**

Zur Prothesenendokarditis wird jede Infektion einer implantierten Klappenprothese gerechnet. Die Diagnose einer Prothesenendokarditis wird durch das Auftreten von klinischen Zeichen einer Infektion, dem Nachweis positiver Blutkulturen oder von im Rahmen einer Re-Operation bzw. einer Autopsie festgestellten spezifischen histologischen Veränderungen an der Klappenprothese gestellt. Endokarditis-assoziierte Komplikationen wie eine Klappenthrombosierung, Thromboembolien, Blutung oder ein paravalvuläres Leck bzw. Abszess fallen ebenfalls in diese Kategorie, werden aber nicht als eigenständige Ereignisse eingeordnet.

### **2.3.5 Dysfunktion der Klappenprothese**

Eine plötzlich auftretende oder fortschreitende Dysfunktion der Klappenprothese kann strukturell, nicht-strukturell oder durch eine Kombination von beiden bedingt sein.

#### **2.3.5.1 Strukturelle Prothesendysfunktion**

Eine strukturelle Prothesendysfunktion wird durch eine Veränderung des Klappenmechanismus hervorgerufen und führt funktionell zu einer Herzklappenstenose oder Klappeninsuffizienz. Zu diesen Veränderungen gehören u. a. Kalzifizierungen, ein Einriss von Klappensegeln oder andere Anzeichen einer Klappendegeneration wie Auffälligkeiten bezüglich des Öffnungs- oder Schließmusters. Eine Infektion oder Thrombosierung der Prothese fallen nicht in diese Kategorie.

#### **2.3.5.2 Nicht-strukturelle Prothesendysfunktion**

Auch die nicht-strukturelle Prothesendysfunktion mündet in einer Stenose oder Insuffizienz; der Grund hierfür liegt aber nicht bei einer direkten Veränderung der Klappenstruktur. Hierzu zählen z. B. Gewebewucherungen (Pannus), ein paravalvuläres Leck, eine unangemessene Prothesengröße oder eine inkorrekte Prothesenpositionierung, eine Obstruktion der Klappe durch die Implantationstechnik sowie eine klinisch manifeste hämolytische

Anämie. Ebenso wird das erstmalige Auftreten einer Koronarischämie durch eine Obstruktion der Koronarostien wie auch eine paravalvuläre Aorteninsuffizienz zu den nicht-strukturellen Prothesendysfunktionen gezählt. Ebenfalls ausgeschlossen aus dieser Kategorie werden eine Infektion oder Thrombosierung der Klappenprothese.

### **2.3.6 Re-Operation**

Als Re-Operation wird jegliche Operation gewertet, bei der eine zuvor implantierte Klappenprothese aufgrund einer Dysfunktion oder Infektion korrigiert oder ersetzt wird. Die Indikation zur Re-Operation muss dokumentiert werden.

### **2.3.7 Mortalität**

Bei der 30-Tage-Mortalität (early mortality) handelt es sich um jegliche Art des Todes, an der der Patient, unabhängig ob stationär oder poststationär, innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstirbt.

Die Krankenhaus-Mortalität (hospital mortality) beschreibt den Todeseintritt vor der Entlassung aus dem Krankenhaus, unabhängig von der Dauer der stationären Nachbehandlung. Eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus zählt hierbei nicht als Entlassung. Dies gilt auch bei einer Verlegung in ein Pflegeheim oder in eine Rehabilitationsklinik, falls der Patient an den Folgen der Operation verstirbt.

Als Todesursache werden prothesenbedingte, plötzlich ungeklärte sowie kardiale Ursachen unterschieden. Zu den prothesenbedingten Formen gehören die strukturelle und nicht-strukturelle Prothesendysfunktion, die Prothesenthrombose, ein thromboembolisches Ereignis, ein Blutungsereignis, eine Prothesenendokarditis sowie der Tod infolge einer operativen Revision der Klappenprothese. Davon ausgenommen sind Patienten, die an Herzversagen infolge einer fortgeschrittenen Myokarderkrankung trotz intakter Herzklappenprothese versterben. Auch der plötzliche ungeklärte Tod wird der Kategorie der prothesenbedingten Mortalität zugerechnet; da hierbei aber die Todesursache weder durch klinische Befunde noch durch eine Au-

topsie eindeutig geklärt werden konnte und somit der Bezug zur Herzklappenprothese ungeklärt ist, müssen diese Todesfälle auch gesondert dokumentiert werden.

Die kardiale Mortalität schließt alle Todesereignisse mit kardialer Ursache ein, dazu gehören neben der prothesenbedingten Mortalität und dem plötzlichen ungeklärten Tod auch nicht-prothesenbedingte Ursachen wie Herzversagen, akuter Myokardinfarkt oder Arrhythmien. In die Kategorie Gesamtmortalität fallen alle Todesfälle nach der Implantation einer Herzklappenprothese.

### **3 Methodik und Patientengut**

#### **3.1 Statistische Methoden**

Die statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe des Programms R 2.14.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt (22, 23).

Eine Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgt durch deskriptive Statistiken, welche relative wie absolute Häufigkeiten für qualitative Merkmale umfassen. Auf Grund eindeutiger Abweichungen von der Annahme einer Normalverteilung sind entsprechende Statistiken für quantitative Merkmale durch den Median, das 5%-Perzentil und das 95%-Perzentil dargestellt. Explorative Statistiken wurden allgemein auf dem 5%-Signifikanzniveau berechnet. Somit wurden für Ereignisraten exakte 95%-Konfidenzintervalle bestimmt. Der mediane Follow-up wurde durch die inverse Kaplan-Meier Methode ermittelt. Eine Überlebenszeitanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens erfolgte ebenfalls durch die Kaplan-Meier-Methode, um Überlebensraten und mediane Überlebenszeiten abzuschätzen.

Eintrittswahrscheinlichkeiten weiterer Ereignisse wurden unter Beachtung des konkurrierenden Ereignisses 'Tod' durch die Darstellung der kumulativen Inzidenzfunktion illustriert. Paarweise Gruppenvergleiche quantitativer, nicht-normalverteilter Merkmale erfolgten durch zweiseitige Mann-Whitney-U-Tests.

Die Erhebung der linearisierten Häufigkeiten der in Punkt 2.3 definierten Komplikationen erfolgte durch die Teilung der Anzahl der jeweiligen Ereignisse durch die Gesamtbeobachtungszeit.

Innerhalb der Gruppen wurden die Inzidenzen mittels des Gray K-sample-Test verglichen. Für alle statistischen Tests wurde immer ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  definiert.

### **3.2 Demographische und präoperative Patientendaten**

Die Mosaic-Bioprothese (36) wurde im September 1993 im Klinikum München-Bogenhausen erstmalig weltweit implantiert, die letzte Implantation einer Bioprothese dieses Modells fand im August 2007 statt. Die in der Studie untersuchten Patienten unterzogen sich einem isolierten Aortenklappenersatz ohne Kombinationseingriff. Die präoperativen demographischen und klinischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Präoperative Daten

(SA = Standardabweichung)

Variable	Ergebnis
1. Anzahl der Patienten	272
2. Geschlecht m/w	124 (46 %) / 148 (54 %)
3. Alter (Median), Jahre	76,79
Durchschnitt ± SA	75,90 ± 7,18
Min-Max	31,29 – 90,65
4. BMI	25,80 ± 4,0
5. EF (präoperativ):	
gut oder >50 %	176 (64,7 %)
mittel oder 30-50 %	77 (28,3 %)
schlecht oder <30 %	7 ( 2,6 %)
unbekannt	12 ( 4,4 %)
6. Herzrhythmus (präoperativ):	
Sinusrhythmus	207 (76,1 %)
Vorhofflimmern	39 (14,3 %)
anderer Rhythmus	26 ( 9,6 %)
7. Dringlichkeit der OP	
elektiv	255 (93,8 %)
dringend	15 ( 5,5 %)
Notfall	2 ( 0,7 %)
8. Nierenfunktion	
normal	239 (87,8 %)
kompensierte Retention	31 (11,4 %)
dialysepflichtig	1 ( 0,4 %)
unbekannt	1 ( 0,4 %)
9. Lungenerkrankung	
nein	223 (82,0 %)
COPD	48 (17,6 %)
unbekannt	1 ( 0,4 %)
10. Aortenklappenitium	
Stenose	178 (65,4 %)
Insuffizienz	18 ( 6,6 %)
Kombination	76 (28,0 %)

54 % der insgesamt 272 Patienten waren weiblich, das mittlere Alter der Patienten am Tag der Implantation betrug 75,9 Jahre (31,3 bis 90,7 Jahre). Bei der operativen Indikation zum Aortenklappenersatz überwog in unserem Patientengut mit 65,4 % die Aortenklappenstenose, zu 6,6 % lag eine Aorteninsuffizienz vor, in 28 % der Fälle bestand ein kombiniertes Aortenklappenvitium.

Bei keinem der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten fand eine frühere herzchirurgische Intervention statt.

### 3.3 Operative Patientendaten

Wichtige operative Daten der Implantation wie die Verteilung der implantierten Prothesengrößen, die OP-Zeit, die Bypass-Zeit und die Aortenabklemmzeit sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Operative Daten

(SA = Standardabweichung)

Variable	Ergebnis
1. Klappengröße (Annulus in mm)	Patienten (Anteil in %)
19	1 ( 0,4 %)
21	83 (30,5 %)
23	126 (46,3 %)
25	49 (18,0 %)
27	13 ( 4,8 %)
2. Bypasszeit (min.)	
Durchschnitt ± SA	63,26 ± 15,83
3. Aortenabklemmzeit (min.)	
Durchschnitt ± SA	47,33 ± 12,90
4. OP-Zeit (min.)	
Durchschnitt ± SA	126,49 ± 29,34

### 3.4 Datenerfassung

Um ein repräsentatives Follow-up von fast 18 Jahren (17 Jahre und 10 Monate) erstellen zu können, wurden die Patienten, ihre Angehörigen oder die behandelnden Ärzte kontaktiert. Dabei wurden der aktuelle Status, ein

eventueller Todeszeitpunkt sowie die jeweilige Todesursache, evidente Komplikationen wie Thromboembolie, Prothesenthrombose, -endokarditis, Blutung und Re-Operation erfragt. Sämtliche Fragen zum Überleben bzw. zu sämtlichen klappenassoziierten Ereignissen, Todeszeitpunkt und Todesursache waren standardisiert und wurden systematisch abgefragt. Ein schriftliches Einverständnis der Patienten oder in Vertretung ihrer Angehörigen zur anonymisierten Datenpublikation wurde eingeholt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der TU München (Nr. 5235/11) überprüft und die Genehmigung zur Durchführung wurde am 22.12.2011 erteilt.

Als Ende des Beobachtungszeitraumes wurde der 01.08.2011 festgelegt. Von 49 der insgesamt 272 operierten Patienten waren aufgrund des langen Beobachtungszeitraums keine Informationen mehr, weder über die Angehörigen noch über die zuweisenden bzw. zuletzt betreuenden Hausärzte, zu erhalten. Von den eingeschlossenen 223 Patienten lebten am Erhebungstichtag (01.08.2011) noch 58 Patienten, 165 waren bis dato bereits verstorben; (12 Patienten sind bereits innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstorben).

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 30-Tages-Mortalität**

Von insgesamt 272 Patienten konnten 260 Patienten in das langfristige Follow-up (Überleben länger als 30 Tage nach dem Aortenklappenersatz) eingeschlossen werden. 12 Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage, womit die perioperative Mortalität bei 4,4 % lag. Von den früh verstorbenen 12 Patienten konnte bei 4 Patienten eine kardiale und bei 3 Patienten eine nicht kardiale Todesursache festgestellt werden, bei 5 Patienten konnte die Todesursache nicht sicher geklärt werden. Somit wurde die Todesursache dieser 5 Patienten entsprechend der Guidelines der American Association for Thoracic Surgery (13) als klappenassoziiert gewertet.

Die Gegenüberstellung der Patienten, die die ersten 30 postoperativen Tage nicht überlebt haben versus den mehr als 30 Tage postoperativ Überlebenden zeigte im Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Alters, der Operationszeit, der Bypass-Zeit und der Aortenabklemmzeit. Der Altersdurchschnitt der früh Verstorbenen (<30 Tage) lag am Tag der Operation bei 77,1 Jahre, in der Gruppe der Langzeit-Überlebenden bei 75,8 Jahren ( $p=0,790$ ). Die Mittelwerte der OP-Zeit (127,9 Min. versus 126,4 Min.;  $p=0,304$ ) und der Bypass-Zeit (66,00 Min. versus 63,13 Min.;  $p=0,262$ ) waren nicht signifikant länger, die Aortenabklemmzeit war bei den Patienten, die das 30-Tage-Follow-up nicht erreichten, sogar geringgradig kürzer (Mittelwert 45,5 Min. versus 47,4 Min.;  $p=0,591$ ). Somit lassen diese Kennzahlen keinen Hinweis auf technische Probleme bei der Implantation der Klappenprothese bei den früh verstorbenen Patienten erkennen.

## **4.2 Langfristiges Follow-up**

### **4.2.1 Langzeit-Überleben**

In das Follow-up konnten insgesamt 223 von allen 272 mit der Mosaic-Bioprothese in Aortenposition versorgten Patienten eingeschlossen werden, dies entspricht einem Anteil von 82 % des betreffenden operativen Kollektivs. Erhoben wurden die Endpunkte: „Tod“, „hämorrhagische und thromboembolische Ereignisse“ und „Re-Operation“.

Das Follow-up umfasste insgesamt 1654,8 Patientenjahre und betrug im Maximum 17,2 Jahre, im Median 12,0 Jahre.

Die langfristigen Überlebensraten nach 5, 10, 15 und 17 Jahren sind in Tabelle 3 dargestellt.

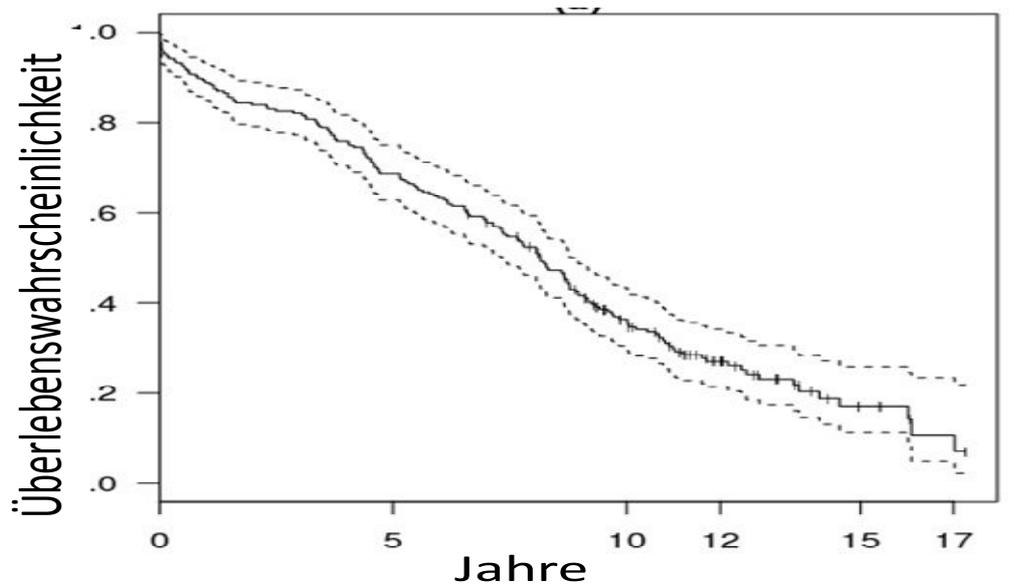
Tabelle 3: Langfristige Überlebensraten

(SA = Standardabweichung)

Jahre	Überlebensraten $\pm$ SA (Angaben in %)
5	68,6 $\pm$ 3,1 (95%-KI: 62,8 – 75,0)
10	36,4 $\pm$ 3,3 (95%-KI: 30,5 – 43,5)
15	17,1 $\pm$ 3,6 (95%-KI: 11,3 – 25,8)
17	10,7 $\pm$ 4,3 (95%-KI: 4,9 – 23,4)

Diese Daten sind in den Kaplan-Meier-Kurven für das gesamte Patientenkollektiv in der Grafik 1 a enthalten.

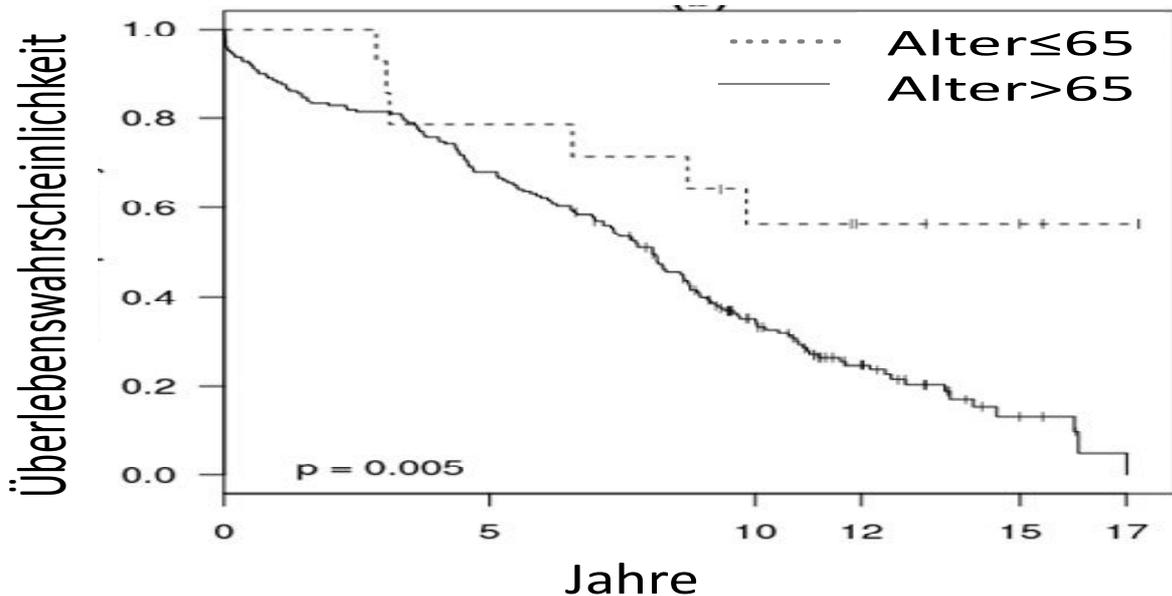
Grafik 1 a: Überleben Gesamt



Patienten	223	153	64	34	8	3
Überlebenswahrscheinlichkeit	100%	69%	36%	27%	17%	11%

Die Altersaufteilung in Patienten  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre zum Zeitpunkt der Operation ergab signifikant höhere Überlebensraten für die Patienten  $\leq 65$  Jahren ( $p=0,005$ ; siehe Grafik 1 b).

Grafik 1 b: Überleben, getrennt in das Alter  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre zum Implantationszeitpunkt der Mosaic-Bioprothese



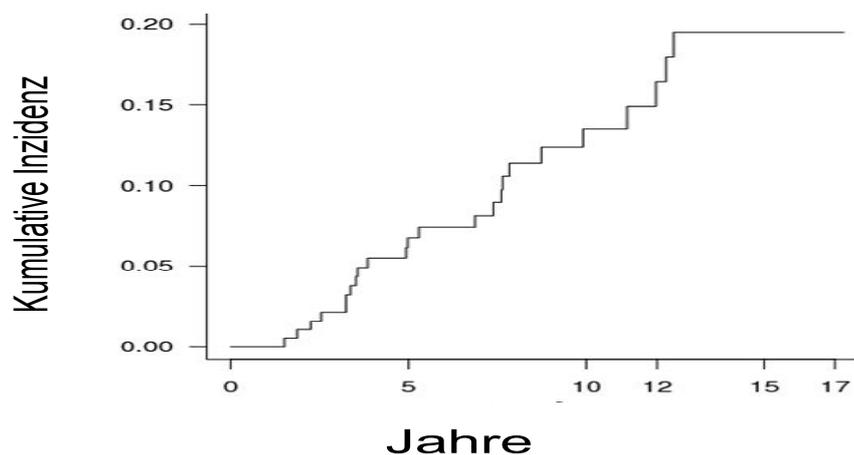
<b>Patienten</b>							
Alter $\leq 65$	14	11	7	5	3	2	
Alter $> 65$	209	142	57	29	5	1	
<b>Überlebenswahrscheinlichkeit</b>							
Alter $\leq 65$	100%	79%	56%	56%	56%	56%	
Alter $> 65$	100%	68%	35%	25%	13%	5%	

In dem gesamten Beobachtungszeitraum von fast 18 Jahren (September 1993 – August 2011) verstarben 165 Patienten, 58 Patienten waren am Stichtag der Erhebung, dem 01.08.2011 noch am Leben. Von den verstorbenen 165 Patienten konnte bei 11 eine kardiale Todesursache (5 %; 95%-KI: 2 % - 9 %) nachgewiesen werden: von diesen überlebten 4 Patienten die ersten 30 postoperativen Tage nicht, die anderen 7 Patienten (2 verstarben nach Myokardinfarkt, 1 Patient nach Aortenklappenendokarditis, 1 Patient nach kardialer Dekompensation, 3 Patienten an anderen kardialen Ursachen) verstarben zu einem späteren Zeitpunkt. Die mediane Überlebenszeit der verstorbenen 165 Patienten betrug 8,2 Jahre nach dem Aortenklappenersatz.

#### 4.2.2 Thromboembolie

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden bei 24 Patienten eine oder mehrere Thromboembolien mit der Symptomatik eines cerebralen neurologischen Defizits (>24 h) registriert. Somit lag für alle mit der Mosaic-Bioprothese versorgten Patienten das absolute Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, bei 10,8 % (95%-KI: 7,0 % -15,6 %) (siehe Grafik 2 a). 5 Jahre nach dem Aortenklappenersatz betrug das Risiko für eine Thromboembolie 7,0 %, nach 10 Jahren 14,0 % und nach 15 bzw. 17 Jahren jeweils 20,2 %. Die mediane Periode zwischen Operation und Thromboembolie betrug 5,1 Jahre (min. 1,5 Jahre, max. 12,2 Jahre).

Grafik 2 a: Kumulatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (gesamt)



Patienten	223	153	64	34	8	3
Kumulative Inzidenz	0%	7%	14%	17%	20%	20%

17 Patienten erlitten ein cerebrales ischämisches Ereignis, davon eine Patientin ein PRIND (prolongiertes ischämisches neurologischen Defizit), 7 Patienten hatten hingegen zwei oder mehrere ischämische Insulte. Der aktuelle Gerinnungsstatus der Patienten zum Zeitpunkt des thromboembolischen Ereignisses ist nicht bekannt, 8 dieser Patienten befanden sich im permanenten Vorhofflimmern.

Der beschriebene PRIND ereignete sich knapp zwei Jahre nach der Implantation der Bioprothese. Die neurologischen Defizite äußerten sich in einer hochgradigen Ataxie des Körperstammes mit zunehmender Gehunfähigkeit, Parästhesien beider Beine und beidseitigem Ausfall des Achillessehnenrefle-

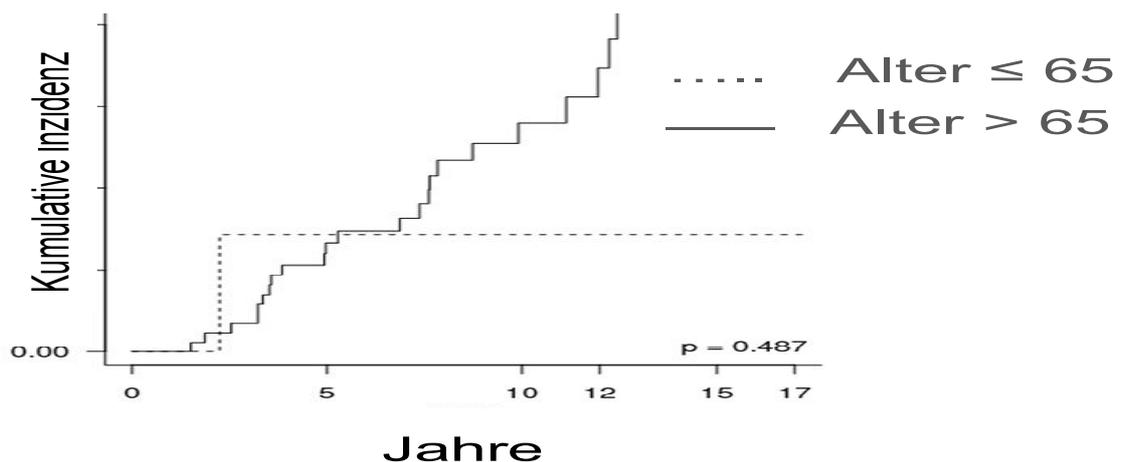
xes. Das neurologische Defizit war zwar nach wenigen Tagen reversibel, die Patientin verstarb aber 3,3 Jahre nach der Herzklappen-Implantation.

5 Patienten, die einen ischämischen Insult erlitten haben, waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Von den Patienten mit zwei oder mehreren Schlaganfällen war am Stichtag des Follow-ups am 01.08.2011 keiner mehr am Leben. Periphere arterielle Embolien, auch z. B. im Sinne einer Mesenterialschämie, konnten während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht registriert werden.

Das mediane Alter beim Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses lag bei 83,0 Jahren (min. 63,8 Jahre, max. 97,9 Jahre). Das absolute Risiko für ein thromboembolisches Ereignis war bei den  $\leq 65$ -jährigen Patienten mit 7,1 % (1 von 14 Patienten) niedriger als bei den  $>65$ -Jährigen mit 11,0 % (23 Fälle), allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p=0,487$ ) (siehe Grafik 2 b).

Die kumulative Inzidenz für ein thromboembolisches Ereignis lag bei den  $\leq 65$ -jährigen Patienten nach 17 Jahren bei 7,1 % und bei den  $>65$ -Jährigen bei 20,9 %

Grafik 2 b: Kumulatives Risiko für thromboembolische Ereignisse, je nach Alter  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre zum Implantationszeitpunkt der Mosaic-Bioprothese



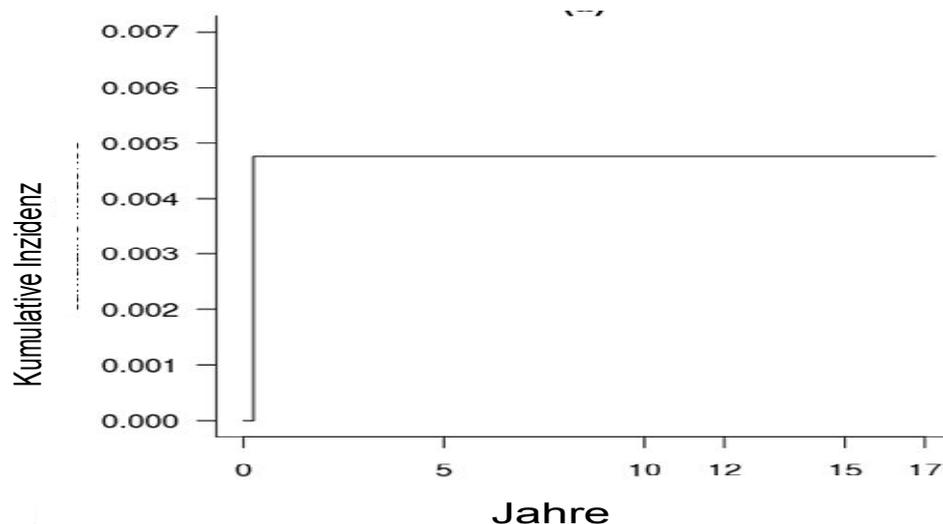
Patienten						
Alter $\leq 65$	14	11	7	5	3	2
Alter $> 65$	209	142	57	29	5	1
Kumulative Inzidenz						
Alter $\leq 65$	0%	7%	7%	7%	7%	7%
Alter $> 65$	0%	7%	14%	17%	21%	21%

### 4.2.3 Blutung

In dem gesamten Beobachtungszeitraum wurde lediglich ein Blutungsereignis beobachtet (0,4 %; 95%-KI: 0,0 % - 2,5 %) (siehe Grafik 3 a). Dieses trat drei Monate nach der Implantation der Bioprothese bei einem zum OP-Zeitpunkt 77-jährigen Patienten auf. Der Patient befand sich wegen permanentem Vorhofflimmerns unter therapeutischer Antikoagulation mit Phenprocoumon. Der exakte INR-Wert zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses ist unbekannt. Das dokumentierte Blutungsereignis manifestierte sich in Form einer Makrohämaturie. Mit Hilfe einer transurethralen Endoskopie konnte eine frühere Resektionsstelle an der Prostata als Blutungsherd identifiziert werden. Der weitere Verlauf gestaltete sich unauffällig, bis der Patient 13 Jahre nach Implantation der Mosaic-Bioprothese an einer nicht-kardialen Todesursache verstarb.

Das kumulative Risiko eines Blutungsereignisses blieb bei nur einem registrierten Ereignis nach 5, 10, 15 und 17 Jahren konstant bei 0,5 %.

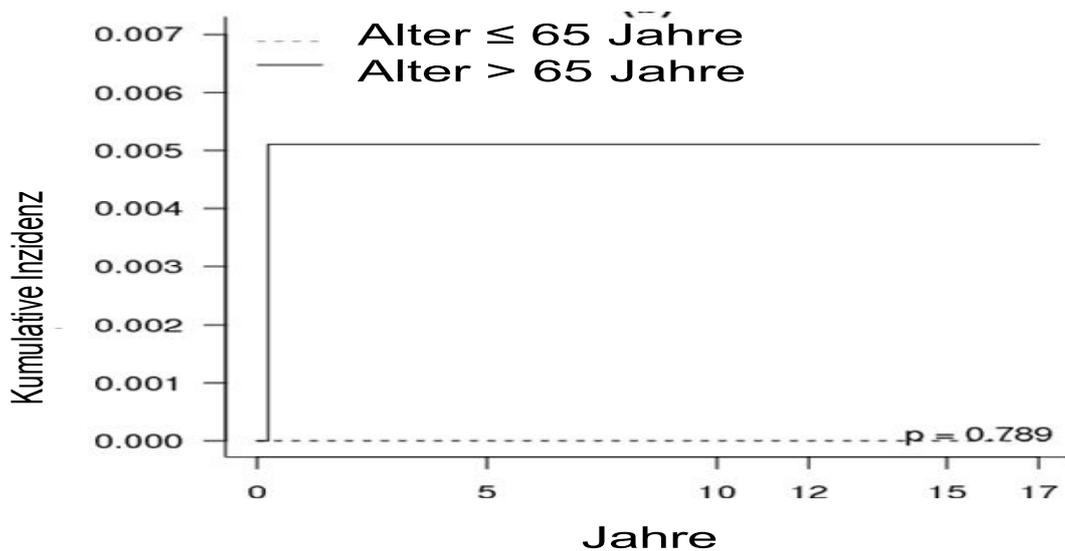
Grafik 3 a: Kumulatives Risiko für hämorrhagische Ereignisse (gesamt)



Patienten	223	153	64	34	8	3
Kumulative Inzidenz	0%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%

Bezüglich der Altersaufteilung in  $\leq 65$ -jährige sowie  $>65$ -jährige Patienten (in Grafik 3 b) ergibt sich für hämorrhagische Ereignisse somit bei dieser geringen Fallzahl kein signifikanter Unterschied ( $p=0,789$ ).

**Grafik 3 b:** Kumulatives Risiko für hämorrhagische Ereignisse, je nach Alter  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre zum Implantationszeitpunkt der Mosaic-Bioprothese



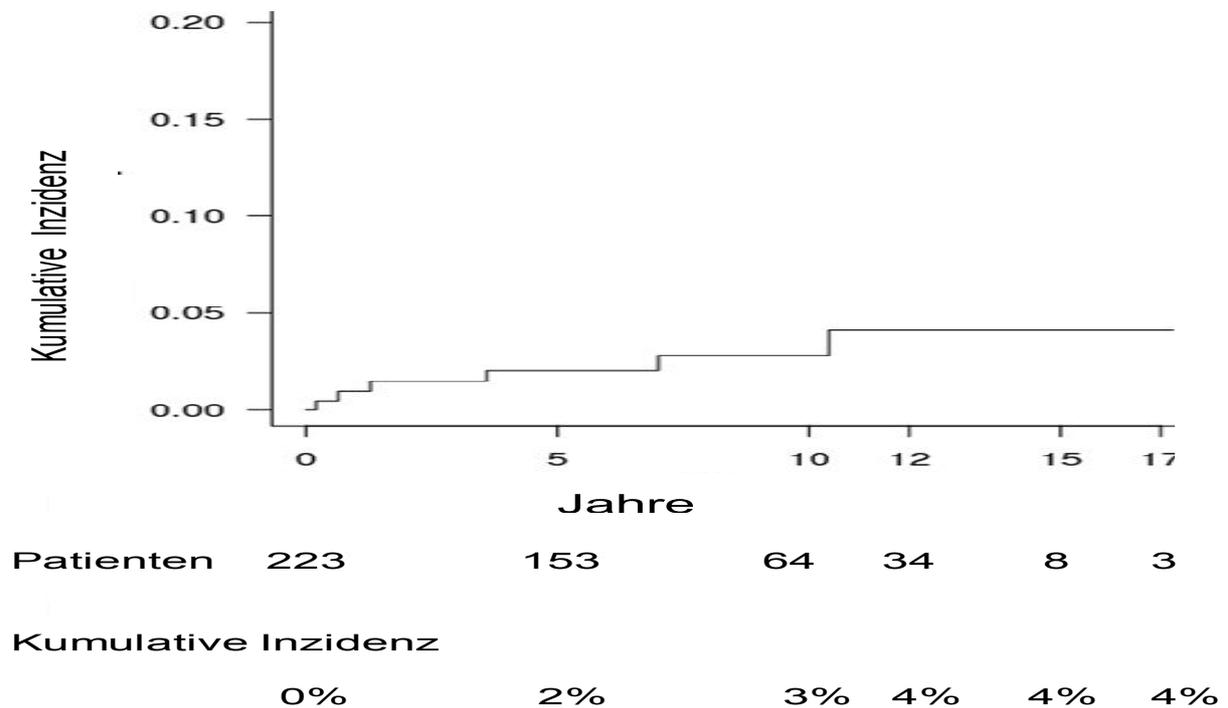
<b>Patienten</b>						
Alter $\leq 65$	14	11	7	5	3	2
Alter $> 65$	209	142	57	29	5	1
Alter $\leq 65$	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Alter $> 65$	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%

#### 4.2.4 Re-Operation

Innerhalb des 17-jährigen Beobachtungszeitraumes mussten sich 6 von 223 Patienten einer operativen Revision der Klappenprothese unterziehen (2,7 %; 95%-KI: 0,9 % - 5,8 %) (siehe Grafik 4 a).

Die kumulative Inzidenz lag hierfür nach 5 Jahren bei 2,1 %  $\pm$  1,0 %, nach 10 Jahren bei 2,9 %  $\pm$  1,3 % und nach 12, 15 bzw. 17 Jahren jeweils bei 4,3 %  $\pm$  1,8 %.

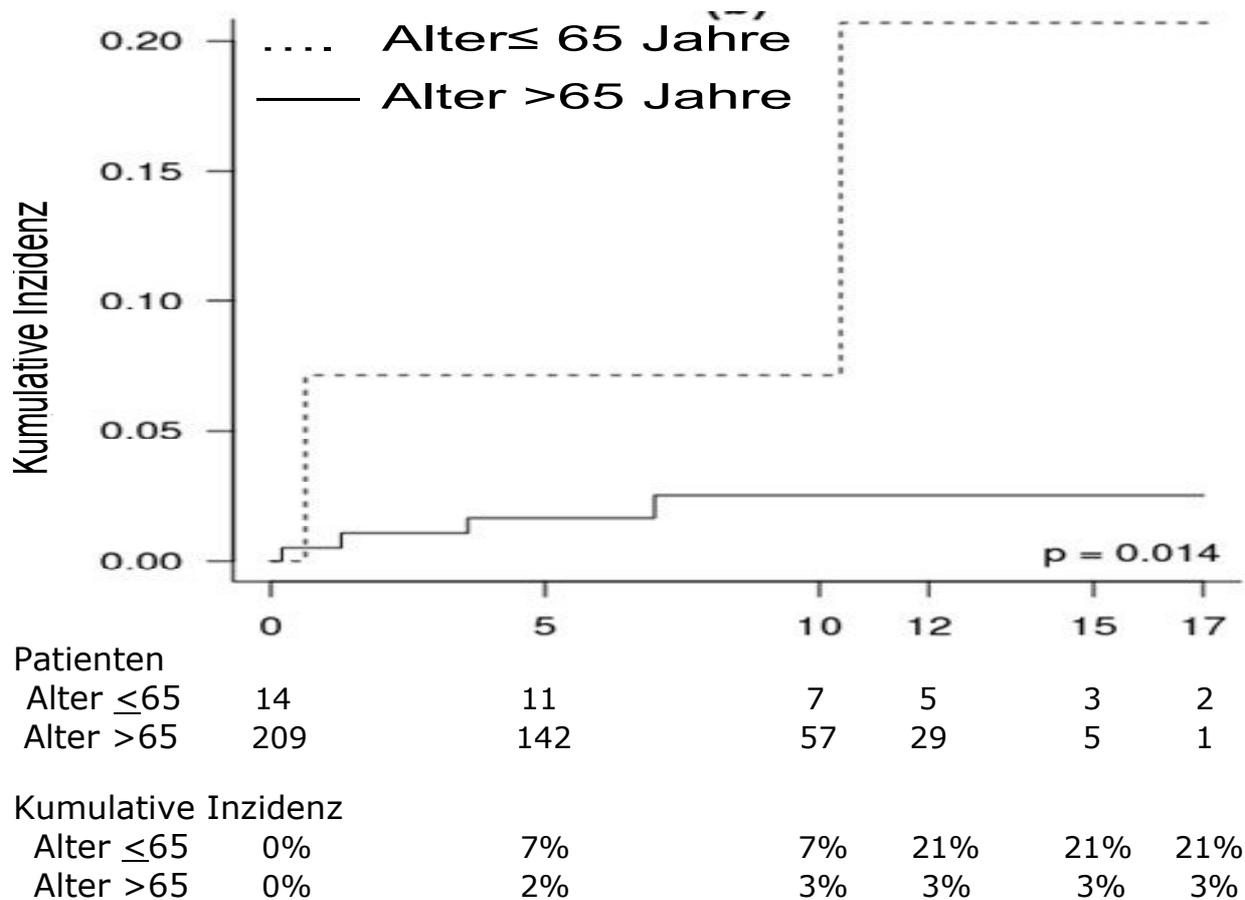
Grafik 4 a: Kumulatives Risiko für Re-Operationen (gesamt)



Das mittlere Alter der re-operierten Patienten bei der Erstimplantation betrug 66,5 Jahre (54,3 - 74,8 Jahre).

Für  $\leq 65$ -jährige Patienten war die kumulative Inzidenz für eine klappenassoziierte Re-Operation signifikant höher ( $p=0,014$ ) als für die über 65-jährigen Patienten (siehe Grafik 4 b). Dieser Unterschied erklärt sich in erster Linie mit der höheren Wahrscheinlichkeit des jüngeren Patientenkollektivs, eine Klappenprothesen-assoziierte Dysfunktion zu erleben.

Grafik 4 b: Kumulatives Risiko für Re-Operationen, je nach Alter  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre zum Implantationszeitpunkt der Mosaic-Bioprothese



Anlässlich dieser Re-Operationen wurde die Mosaic-Bioprothese schließlich durch eine mechanische Herzklappe ersetzt. Die Indikationen waren in 2 Fällen eine strukturelle Prothesendysfunktion (Alter: 54 und 70 Jahre bei der Erstimplantation), in 2 weiteren Fällen ein paravalvuläres Leck (Alter: 67 und 75 Jahre), sowie in je einem Fall eine Prothesenthrombosierung (Alter: 70 Jahre) und eine Prothesenendokarditis (Alter: 63 Jahre).

In dieser Gruppe gab es keinen Todesfall innerhalb der ersten 30 Tage nach der erforderlichen Re-Implantation einer neuen Klappenprothese. Trotz der für die Re-Operation verantwortlichen klappenassoziierten Komplikationen waren am Erhebungstichtag noch 3 dieser 6 Patienten am Leben, der errechnete Median bis zum Todeseintritt der revidierten Patienten betrug ab der Erstimplantation der Mosaic-Bioprothese 16,1 Jahre.

### Strukturelle Prothesendysfunktion:

Eine Patientin erhielt 11 Jahre nach Implantation der Mosaic-Bioprothese aufgrund degenerativer Veränderungen der Herzklappe eine neue mechanische Prothese. Der weitere Verlauf gestaltete sich unauffällig.

Der zweite Patient musste sich nach knapp 1,5 Jahren erneut einer Herzklappen-Operation unterziehen, wobei die Bioprothese ebenfalls aufgrund degenerativer Veränderungen durch eine mechanische Prothese ersetzt wurde. Der Patient verstarb vier Jahre nach der Re-Operation, wobei die Todesursache nicht kardial bedingt war.

### Paravalvuläres Leck:

Als eine nicht-strukturelle Prothesendysfunktion musste bei zwei Patienten ein paravalvuläres Leck festgestellt werden. Eine Patientin musste sich nur wenige Wochen nach der ersten Prothesenimplantation einer Re-Operation unterziehen. Trotz der erneut implantierten Klappenprothese musste aufgrund einer Dysfunktion kurze Zeit später eine dritte Prothese eingebracht werden. Die Patientin verstarb schließlich zwei Monate nach der Erstimplantation der Mosaic-Bioprothese wegen operationsbedingter Folgeschäden (Leber-/Nierenfunktion).

Der zweite Patient, bei dem eine hämodynamisch relevante Aorteninsuffizienz aufgrund eines paravalvulären Lecks diagnostiziert wurde, erhielt 7 Jahre später eine neue mechanische Herzklappe. Der weitere Verlauf gestaltete sich dann unauffällig.

### Prothesenthrombosierung:

Der einzige Fall einer Prothesenthrombosierung im Beobachtungszeitraum ereignete sich rund 3,5 Jahre nach Implantation einer Mosaic-Bioprothese. Dieser Patient wurde durch eine schwere Herzinsuffizienz im Sinne einer Linksherzdekompensation klinisch auffällig. Der Grund dafür war eine in der Echokardiographie und in der Herzkatheteruntersuchung sichtbare hochgradige Stenose der Mosaic-Bioprothese und eine fast vollständig fehlende Beweglichkeit der Klappensegel durch aufgelagertes Gewebe auf der Einflusseite sowie thrombotisches Material auf der Ausflusseite der Prothese. Da es sich um ein primäres Wachstum des Pannus handelte, das die Klap-

penöffnungsfläche und die Mobilität der Klappensegel massiv einschränkte, konnte sich sekundär ein Thrombus an den Stellen eingeschränkter Bewegung der Segel bilden. Deshalb wurde in einer Re-Operation die Mosaic-Bioprothese durch eine mechanische Prothese ausgetauscht. Der weitere Verlauf gestaltete sich unauffällig, bis der Patient 16 Jahre nach Erstimplantation verstarb, wobei hier die Todesursache nicht kardial bedingt war.

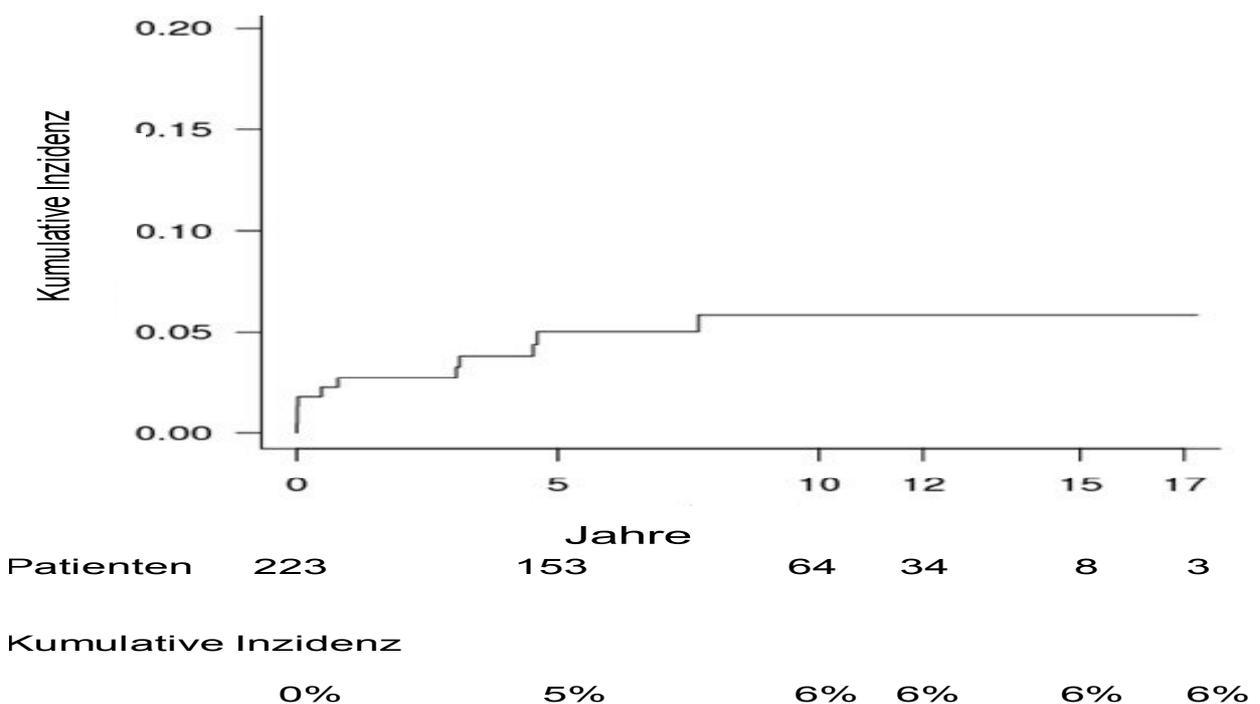
#### Endokarditis:

Im Beobachtungszeitraum von 17 Jahren musste sich nur ein Patient einer Re-Operation aufgrund einer Prothesenendokarditis unterziehen, wobei die Mosaic-Bioprothese durch eine mechanische Herzklappe ausgetauscht wurde. Die Endokarditis ereignete sich 8 Monate nach der Erstimplantation. Seitdem gestaltete sich der Krankheitsverlauf des Patienten unauffällig.

#### **4.2.5 Klappenassoziierte Todesfälle**

Die kumulative Inzidenz klappenassoziierter Todesfälle gemäß der Definition nach 2.3.7 lag bei 5,0 %  $\pm$  1,6 % nach 5 Jahren und bei 5,8 %  $\pm$  1,7 % nach 10, 12, 15 und 17 Jahren (siehe Grafik 5 a).

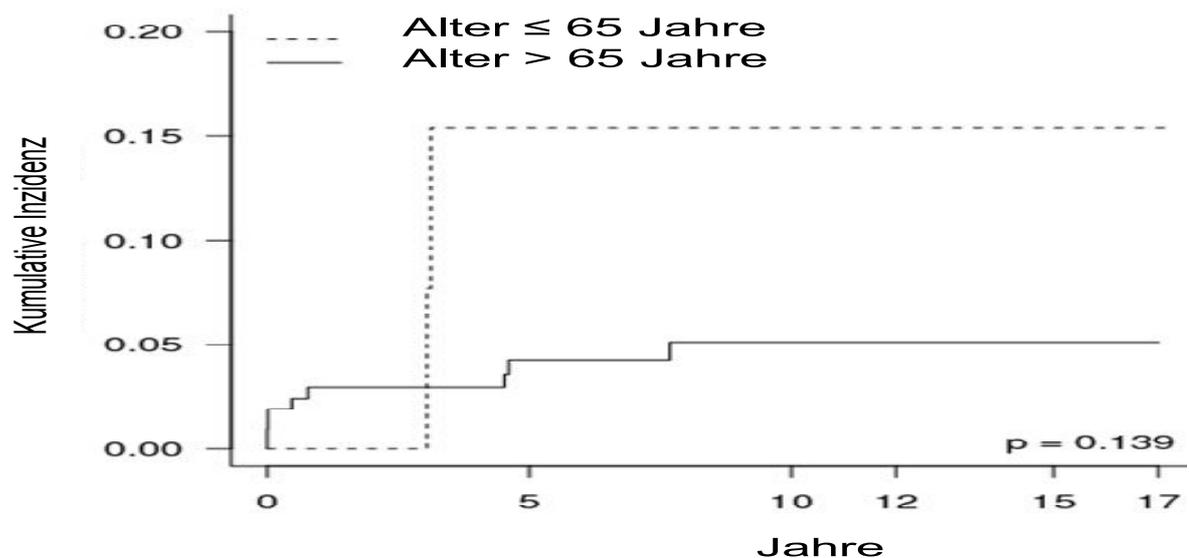
Grafik 5 a: Kumulatives Risiko für klappenassoziierte Todesfälle (gesamt)



Insgesamt waren davon 11 Patienten betroffen, somit wurde ein absolutes Risiko für einen klappenassoziierten Todesfall von 5,0 % (11 von 223 Fällen) ermittelt.

Die kumulative Inzidenz lag für Patienten  $\leq 65$  Jahre deutlich höher im Vergleich zu den  $>65$ -jährigen Patienten (siehe Grafik 5 b). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,139$ ) und erklärt sich durch die Tatsache, dass die zum Implantationszeitpunkt älteren Patienten eine geringere Wahrscheinlichkeit besitzen, an den Folgen einer prothesenbedingten Komplikation zu versterben und somit hier häufiger andere, nicht klappenassoziierte Todesursachen vorliegen dürften.

**Grafik 5 b:** Kumulatives Risiko für klappenassoziierte Todesfälle, je nach Alter  $\leq 65$  Jahre und  $> 65$  Jahre zum Implantationszeitpunkt der Mosaic-Bioprothese



Patienten						
Alter $\leq 65$	14	11	7	5	3	2
Alter $> 65$	209	142	57	29	5	1
Alter $\leq 65$	0%	15%	15%	15%	15%	15%
Alter $> 65$	0%	4%	5%	5%	5%	5%

## 5 Diskussion

Aufgrund der allgemeinen Zunahme der Lebenserwartung steigt der Anteil der Implantationen von biologischen Herzklappenprothesen im Vergleich zu mechanischen Prothesen konstant an, in Deutschland bis 2012 in einer Größenordnung von über 85 % für den chirurgischen Klappenersatz in Aortenposition (34).

### Isolierter Aortenklappenersatz 1994 - 2012

ohne Allografts, ohne kathetergeführte Eingriffe

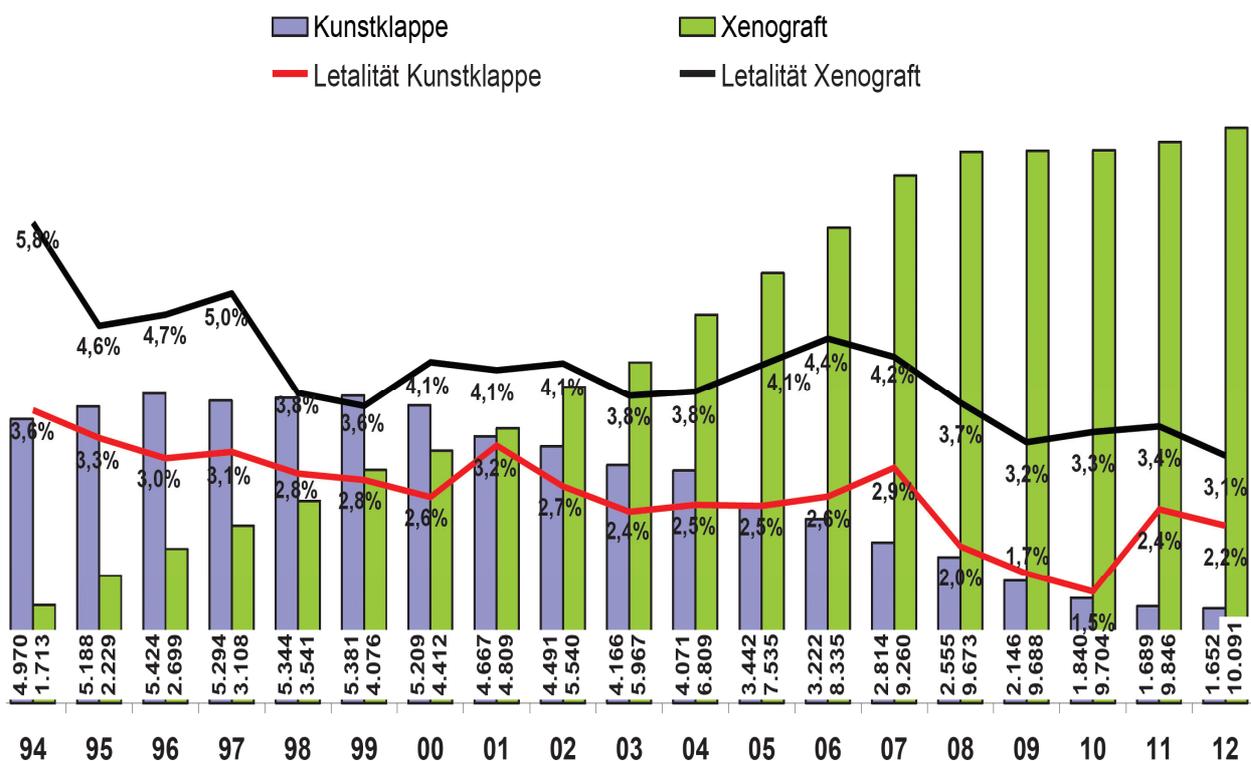


Abbildung 4: Verteilung von Kunstklappen bzw. Xenografts beim isolierten Aortenklappenersatz in Deutschland von 1994-2012 (34)

Nachdem bei der Mehrzahl aller Patienten biologische Herzklappenprothesen mittlerweile empfohlen werden, sind Langzeituntersuchungsreihen, die die Haltbarkeit der Prothesen und das individuelle Patientenrisiko nach dem Klappenersatz betreffen, von besonderer Bedeutung. Der wesentliche Fokus von Langzeitstudien nach biologischem Herzklappenersatz liegt auf der Detektion der Inzidenz struktureller Klappendysfunktionen sowie von prothe-

senassozierten Risiken wie Endokarditiden, thromboembolischen oder hämorrhagischen Ereignissen.

Die vorliegende Untersuchungsreihe deckt die längste Follow-up-Periode weltweit für die „Medtronic Mosaic“-Bioprothese ab. Diese Studie evaluiert nicht hämodynamische Ergebnisse, zumal zahlreiche Publikationen die vorteilhafte hämodynamische Funktion der porcinen Mosaic-Bioprothese bestätigen (7, 16, 17, 41). So konnten in einer vorausgegangenen Untersuchung, veröffentlicht im Jahr 2003 (21), bereits exzellente hämodynamische Ergebnisse der Mosaic-Bioprothese in Aortenposition bei 100 Patienten, die am Klinikum Bogenhausen operiert wurden, gezeigt werden. Dies wird auch in einer Gegenüberstellung der porcinen (Medtronic Mosaic, Carpentier-Edwards supraannulär) mit einer perikardialen (Edwards Perimount) Bioprothese in Aortenposition durch Jamieson und Kollegen (31) bestätigt, welche eine vergleichbare Hämodynamik bei den untersuchten Klappenmodellen fanden. Eichinger und Kollegen (15) berichten hingegen von einer signifikanten Überlegenheit von Perikardprothesen (Edwards Perimount) gegenüber porcinen Bioprothesen (Medtronic Mosaic) hinsichtlich der Druckgradienten in Ruhe und unter körperlicher Belastung in den Klappengrößen 21 mm und 23 mm, fanden jedoch keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Patienten-Prothesen-Mismatches bzw. einer Regression des linksventrikulären Massenindex. Diese prospektiv randomisierte Studie schloss 136 Patienten ein, die echokardiographischen Nachuntersuchungen hierfür wurden 10 Monate nach erfolgtem Klappenersatz durchgeführt.

## **5.1 Überleben**

### **5.1.1 Frühmortalität**

Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben an unserem Zentrum 12 der 272 mit der Mosaic-Bioprothese versorgten Patienten (4,4 %). Diese Rate bezüglich der Frühmortalität liegt im Bereich anderer Verlaufsstudien zum biologischen Aortenklappenersatz: für die St. Jude Medical Biocor-Prothese werden 5,3 % (14), für die Mitroflow-Prothese 6,6 % (37),

für die porcine Carpentier-Edwards-Prothese 5,0 % (30) und für die Mosaic-Bioprothese zwischen 1,2 und 5,0 % (1, 7, 29, 42) angegeben. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei allen diesbezüglich gegenübergestellten Publikationen in unterschiedlichem Ausmaß (siehe hierzu im Detail 5.1.2) auch kombinierte herzchirurgische Prozeduren, insbesondere aorto-koronare Bypass-Operationen, durchgeführt wurden.

Bei 5 der 12 früh verstorbenen Patienten wurde entsprechend der internationalen Guidelines (13) die Todesursache als klappenassoziiert gewertet, ohne dass unmittelbar in diesem Zeitraum eine operative Revision durchgeführt wurde.

### **5.1.2 Langzeit-Überleben**

In der längsten Verlaufsuntersuchung nach Aortenklappenersatz mit einer Bioprothese, hier allerdings mit der St. Jude Medical Biacor-Klappe, berichten Eichinger und Kollegen (14) über eine actuarische 20-Jahres-Überlebensrate von 9,4 %  $\pm$  2,8 % bei 455 Patienten (mittleres Alter 72,5  $\pm$  9 Jahre zum Operationszeitpunkt), wobei in der erwähnten Studie 37,6 % aller Patienten zusätzlich eine aortokoronare Bypass-Operation erhielten. Für die gleiche Klappenprothese wird in einer anderen Langzeitanalyse (38) bei 1518 Patienten mit Aortenklappenersatz (mittleres Alter 70,8  $\pm$  10,9 Jahre) über ein Überleben von 17,7 %  $\pm$  3,3 % nach 20 Jahren berichtet, wobei auch hier 42 % der Patienten einen begleitenden Koronarbypass erhielten.

Auch für die porcine Carpentier-Edwards-Bioprothese in Aortenposition wurden Resultate eines Langzeit-Follow-ups (30) veröffentlicht: hier betrug bei 1823 Patienten (mittleres Alter 68,9  $\pm$  10,9 Jahre) mit einem Koronarbypass-Anteil von 42,7 % das Überleben 15,8 %  $\pm$  1,6 % nach 18 Jahren. Nach Aortenklappenersatz mittels der Mosaic-Bioprothese beschreiben Riess und Kollegen (42) bei 255 Patienten eine 13-Jahres-Überlebensrate von 63,1 %  $\pm$  4,5 % in einem medianen Follow-up nach 8,3 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Operationszeitpunkt 67 Jahre, bei mehr als einem Drittel der Patienten (37,3 %) erfolgte zusätzlich die Anlage von Koronarbybässen.

Jamieson et al. (29) publizierten in einer großen multizentrischen Verlaufsstudie (6 Zentren) zur Mosaic-Bioprothese in Aortenposition ein 12-Jahres-Follow-up (im Mittel 7,5 Jahre), welches 797 Patienten mit einem mittleren Alter von 69 Jahren zum Operationszeitpunkt einschließt: hier wird über ein actuarisches Überleben von  $62,5 \% \pm 2,3 \%$  nach 10 Jahren und von  $55,8 \% \pm 3,7 \%$  nach 12 Jahren berichtet, wobei auch hier fast die Hälfte des Patientengutes ( $45,4 \%$ ) zusätzlich mit einem Koronarbypass versorgt wurde.

In einer hinsichtlich des Patientenalters zum Operationszeitpunkt (mittleres Alter  $74 \pm 6$  Jahre) zu unserem Patientenkollektiv ähnlichen Untersuchung publizierten Celiento et al. (7) die Ergebnisse von 178 Patienten nach im Mittel  $5,7 \pm 3,5$  Jahren (max. 13,7 Jahre) nach Aortenklappenersatz mit der Mosaic-Bioprothese. Das actuarische Überleben nach 13 Jahren betrug hier  $48 \% \pm 8 \%$ , wobei sich auch hier 26 % der Patienten einem kombinierten kardiochirurgischen Eingriff unterziehen mussten.

In unserer Untersuchung beobachteten wir eine Überlebensrate von  $68,6 \% \pm 3,1 \%$  nach 5 Jahren, von  $36,4 \% \pm 3,3 \%$  nach 10 Jahren, von  $17,1 \% \pm 3,6 \%$  nach 15 Jahren und von  $10,7 \% \pm 4,3 \%$  nach 17 Jahren. Diese gegenüber den oben aufgeführten Arbeiten auf den ersten Blick leicht „unterlegenen“ Überlebensraten sind in erster Linie auf die Tatsache zurückzuführen, dass das mediane Alter der Patienten in unserem Kollektiv zum Zeitpunkt der Prothesenimplantation mit 76,8 Jahren meist deutlich höher als bei den zitierten Studien lag.

Zudem muss bei einem Vergleich zu den obigen Untersuchungen berücksichtigt werden, dass wir in der statistischen Analyse die kumulative Inzidenzfunktion oder das „actual“ survival (= tatsächliches Überleben) anwenden. Die Ergebniswerte von dem „tatsächlichen Überleben“ (actual survival) und dem „actuarischem Überleben“ (actuarial survival) sind zwar nicht identisch, jedoch – falls wie hier kein „competing risk“ vorliegt - gemäß den Empfehlungen von Grunkemeier und Kollegen (24) für eine Gegenüberstellung zulässig.

### 5.1.3 Klappenassoziierte Mortalität

Die Inzidenz der klappenassoziierten Mortalität in unserem Patientenkollektiv betrug 5 % (11 von 223 Patienten) und war somit vergleichbar (37, 38) bzw. etwas niedriger als in anderen Untersuchungsreihen mit 7,6 % (30), 8,6 % (42) bzw. 8,8 % (1). Dieses Phänomen kann in erster Linie mit der Tatsache erklärt werden, dass viele Studien auch Patienten mit kombinierten Eingriffen (Aortenklappenersatz plus aortokoronarer Bypass-Operation etc.) miteinschließen (1, 14, 29, 30, 37, 38, 42), wohingegen in unserer Untersuchung Patienten mit Kombinationseingriffen und der damit verbundenen Morbidität sowie einem zusätzlichen operativen Risiko ausgeschlossen wurden. Patientenkohorten mit isoliertem Aortenklappenersatz sind sicher einem niedrigeren Risiko für kardiale Ereignisse wie einem Myokardinfarkt oder einem plötzlichem Herztod – gemäß der Definition der „prothesenbedingten“ Mortalität (13) - ausgesetzt als Patientenkollektive, die sich entsprechenden Kombinationseingriffen unterziehen müssen.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss weiter berücksichtigt werden, dass über die klappenassoziierte Mortalität bei den 49 Patienten, die mit der Mosaic-Bioprothese versorgt wurden und in unser 17,2 Jahres-Follow-up nicht eingeschlossen werden konnten (18 % aller Patienten), keine Aussage getroffen werden kann.

## 5.2 Thromboembolie

Die kumulative Inzidenz für thromboembolische Ereignisse steigt mit fortgeschrittenem Alter. So wird eine Inzidenz transitorischer ischämischer Attacken, ischämischer wie auch hämorrhagischer Insulte von mehr als 1 % mit zunehmendem Alter bei über 65-Jährigen beobachtet (33).

In unserem Patientenkollektiv nach biologischem Aortenklappenersatz beträgt die kumulative Inzidenz thromboembolischer Ereignisse 20,2 % nach 17 Jahren. Das absolute Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, lag in unserer Analyse bei 10,8 % (24 von 223 Patienten). 8 dieser 24 Patienten mit Thromboembolie (33 %) litten dabei unter permanentem Vorhofflimmern.

Keiner unserer Patienten mit thromboembolischer Komplikation war zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes jünger als 63 Jahre, dagegen waren 16 der 24 Patienten (67 %) zum Zeitpunkt des thromboembolischen Ereignisses bereits über 80 Jahre alt (medianes Alter 83,0 Jahre). Die tatsächliche Freiheit von einem thromboembolischen Ereignis 17 Jahre nach Einsetzen der Mosaic-Bioprothese lag somit für die Patienten  $\leq 65$  Jahre bei 92,9 % und für die Patienten über 65 Jahren bei 79,1 %.

Myken und Kollegen (39) publizierten für die Biocor-Prothese in einem gleichen Verlaufsintervall (17 Jahre) ähnliche Ergebnisse: die Freiheit von thromboembolischen Ereignissen betrug für die zum Operationszeitpunkt bis zu 50 Jahre alten Patienten 98,8 % und lag für über 80-jährige Patienten bei 73,7 %.

### **5.3 Blutung**

In der vorliegenden Untersuchung betrug die kumulative Inzidenz für hämorrhagische Ereignisse 0 % bei den Patienten  $\leq 65$  Jahre und 0,5 % bei den Patienten  $> 65$  Jahre im gesamten Follow-up (17,8 Jahre). Dies erscheint erstaunlich niedrig: Eichinger und Kollegen (16) berichten von einer Freiheit hämorrhagischer Ereignisse von 99,1 % nach 5 Jahren und Myken et al. (38) von 91,3 % nach 20 Jahre für die Mosaic-Bioprothese in Aortenposition. In Minami's Verlaufskontrolle (37) 15 Jahre nach Implantation der Mitroflow-Prothese wird bei einem mittleren Patientenalter von 75,6 Jahren zum Zeitpunkt des AKE eine Freiheit von 94,4 % für ein Blutungsereignis festgestellt.

In unserem Kollektiv mit biologischem Aortenklappenersatz wurde postoperativ keine routinemäßige Antikoagulation durchgeführt, ausgenommen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Indikationen für eine kontinuierliche Therapie mit Antikoagulanzen. Darüber hinaus war das mediane Alter mit 76,8 Jahren zum Operationszeitpunkt in unserer Population höher als in vergleichbaren Studien (29, 42). Das Risiko hämorrhagischer Ereignisse wie gastrointestinaler oder cerebraler Blutungen steigt in der Allgemeinbevölkerung mit zunehmendem Alter an und ist darüber hinaus bei einer Medikation mit z. B. Thrombozytenaggregationshemmern zusätzlich

erhöht. Sicherlich ist die vergleichsweise niedrige Inzidenz hämorrhagischer Komplikationen in unserem Kollektiv als Konsequenz einer Patientenselektion mit der Exklusion von Kombinationseingriffen (insbesondere Operationen an den Koronarien) und der damit verbundenen weitgehenden Vermeidung einer permanenten Therapie mit Plättchenhemmern (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel o.ä.) zu werten.

Der einzige Patient mit schwerem hämorrhagischen Ereignis in unserer Analyse war zum Operationszeitpunkt bereits 77 Jahre alt und litt unter permanentem Vorhofflimmern. Die Blutung trat bei ihm am 89. postoperativen Tag auf, der INR-Wert zum Ereigniszeitpunkt war nicht bekannt. Eine detaillierte Beschreibung des Gerinnungsstatus individueller Patienten war nicht möglich, vor allem weil standardisierte INR-Analysen erst seit Ende der 90er-Jahre verfügbar sind und die Gerinnungsprofile bei den Patienten, die eine kontinuierliche Antikoagulationstherapie erhielten, nicht vollständig erhältlich waren.

#### **5.4 Endokarditis**

Der einzige Patient, der in unserem Kollektiv mit der Mosaic-Bioprothese eine Klappenendokarditis erlitt, war zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes 63 Jahre alt, die Diagnose Endokarditis wurde bereits 8 Monate nach der Implantation gestellt.

Jüngere Patienten scheinen nach der vorliegenden Literatur einem höheren Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Prothesenendokarditis ausgesetzt zu sein: So berichten Minami et al. (37) über eine signifikante Reduktion des Risikos einer Prothesenendokarditis mit zunehmendem Alter in der Population von Trägern der bovinen Mitroflow-Klappenprothese in Aortenposition. Auch Riess et al. (41) schließen nach der Analyse ihres Kollektivs von 255 Patienten mit der Mosaic-Bioprothese in Aortenposition auf einen mit steigendem Alter protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung einer Prothesenendokarditis.

## 5.5 Re-Operation

Über die Empfänger der porcinen Biocor-Prothese (n=1518) am Sahlgrenska Universitätsklinikum Göteborg wurde eine Freiheit von Re-Operationen aufgrund struktureller Klappendysfunktion von  $61,1 \% \pm 8,5 \%$  (actuarial) bzw.  $85,6 \% \pm 2,2 \%$  (kumulativ bzw. actual) nach 20 Jahren publiziert. Die actuarische Freiheit von einer Re-Operation betrug  $44,5 \% \pm 9,2 \%$  für 65-jährige oder jüngere Aortenklappenempfänger und  $92,1 \% \pm 3,9 \%$  für die über 65-jährigen Patienten (38). Für eine nachfolgende Bewertung gilt es zu berücksichtigen, dass die actuarische Freiheit im Gegensatz zu der mittels der kumulativen Inzidenz erhobenen tatsächlichen Freiheit (actual freedom) das Risiko eines Ereignisses eher überschätzt, da hier die nicht korrekte Annahme zugrunde liegt, es würden die bereits verstorbenen Patienten noch unter dem gleichen Risiko für eine Re-Operation stehen (24).

Für die porcine Carpentier-Edwards-Bioprothese berichtet Jamieson (30) über eine tatsächliche Freiheit (actual freedom) von klappenassoziierter Re-Operation von  $85,0 \% \pm 1,2 \%$  nach 18 Jahren (mittleres Patientenalter zum Operationszeitpunkt  $68,9 \pm 10,9$  Jahre). Unterteilt in Altersgruppen berichten die Autoren eine Freiheit von klappenassoziierter Re-Operation bei  $64,2 \% \pm 3,9 \%$  der Patienten zwischen 51 und 60 Jahren (zum Zeitpunkt des Klappenersatzes) und bei  $98,4 \% \pm 5,1 \%$  der über 70-jährigen Patienten (30).

Für die Mosaic-Bioprothese in Aortenposition fanden Jamieson et al. in einer multizentrischen Untersuchung (29) eine Freiheit von klappenassoziierter Re-Operation von  $84,0 \% \pm 3,3 \%$  nach einem Follow-up von 12 Jahren. Für die Patienten unter 60 Jahren lag diese (= actual freedom) nach 12 Jahren bei  $80,6 \% \pm 5,0 \%$ , bei den Patienten mit 60 Jahren und älter zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes bei  $95,9 \% \pm 1,1 \%$ .

Für die Gesamtheit unserer Patienten betrug die kumulative Inzidenz für eine Re-Operation  $2,1 \% \pm 1,0 \%$  nach 5 Jahren und  $2,9 \% \pm 1,3 \%$  nach 10 Jahren sowie je  $4,3 \% \pm 1,8 \%$  nach 15 und 17 Jahren (Grafik 4 a). Für die Patienten mit einem Alter  $\leq 65$  Jahre lag diese bei  $7,1 \%$  nach 5 sowie

10 Jahren und bei 20,7 % nach 15 sowie 17 Jahren. Bei den Patienten über 65 Jahren betrug die kumulative Inzidenz für eine Re-Operation 1,7 % nach 5 Jahren sowie 2,5 % nach 10, 15 und 17 Jahren (Grafik 4 b). Die Altersgruppe der Patienten unter 65 Jahren war somit einem signifikant höheren Risiko ( $p=0,014$ ) für eine operative Revision mit einem erneuten Klappenersatz ausgesetzt als die Patienten mit einem Alter über 65 Jahren zum Operationszeitpunkt.

Diese Ergebnisse mit einer tatsächlichen Freiheit von  $95,7 \% \pm 1,8 \%$  für eine Reoperation 17 Jahre nach dem Aortenklappenersatz mittels einer Mosaic-Bioklappe sind somit überlegen im Vergleich zu anderen publizierten Daten, die das Outcome und die Notwendigkeit einer Re-Operation nach biologischer Klappenimplantation beschreiben. Eine Literaturübersicht hinsichtlich der Durabilität von biologischen Klappenprothesen ist in Tabelle 4 abgebildet.

Tabelle 4 : Literaturübersicht über die Durabilität von Bioprothesen

Prothese	Beobachtungszeitraum	Titel	Freiheit von Reoperation (actuarial)	Freiheit von Degeneration
<b>Biocor</b>	20 Jahre	20-Year Experience with the SJM Biocor Bioprosthesis in the Aortic Position (Eichinger et al. 2008) (14)	84.0 ± 4.7 %	70.3 ± 10.9 %
<b>Biocor</b>	20 Jahre	A Twenty-Year Experience of 1712 Patients With the Biocor Porcine Bioprosthesis (Myken et al. 2009) (38)	85.6 ± 2.2 %	n.a.
<b>Carpentier-Edwards SAV</b>	18 Jahre	Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: Clinical performance over 20 years (Jamieson et al. 2005) (30)	62.3 ± 3.5 %	64.0 ± 3.6 %
<b>Carpentier-Edwards Perimount</b>	18 Jahre	Perimount Pericardial Bioprosthesis for Aortic Calcified Stenosis: 18-Year Experience with 1,133 Patients (Aupart et al. 2006) (2)	62 ± 11 %	68 ± 12 %
<b>Mitroflow</b>	20 Jahre	Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: Durability results up to 21 years (Yankah et al. 2008) (51)	67.0 ± 4.9 %	67.0 ± 4.9 %
<b>Mitroflow</b>	15 Jahre	Mitroflow Synergy Prosthesis for Aortic Valve Replacement: 19 Years Experience With 1516 Patients (Minami et al. 2005) (37)	63.4 ± 5.3 %	62.8 ± 5.8 %
<b>Hancock II</b>	15 Jahre	Fifteen-year results with the Hancock II valve: A multi-center experience (Rizzoli et al. 2006) (43)	82.3 ± 3.7 %	84.7 ± 0.4 %
<b>Hancock II</b>	20 Jahre	Twenty-Year Results of the Hancock II Bioprosthesis (Borger et al 2006) (4)	53 ± 8 %	39 ± 9 % (<65y) 73 ± 16 % (≥65y)

Keiner unserer 6 Patienten, die sich einer Re-Operation aufgrund struktureller Klappendegeneration bzw. infolge anderer klappenassoziierter Ursache unterziehen mussten, verstarb in den ersten 30 postoperativen Tagen nach der operativen Revision; damit erscheint die 30-Tages-Mortalität diesbezüglich sehr niedrig (= 0 %). Nachdem die Fallzahl mit erforderlicher Re-

Operation jedoch sehr klein ist, muss dieses Ergebnis vorsichtig interpretiert werden und rechtfertigt keine weitere Beurteilung hinsichtlich des Risikos einer Re-Operation.

### **5.5.1 Re-Operationen aufgrund struktureller Klappendegeneration**

Strukturelle Klappendegeneration ist die häufigste Ursache für Re-Operationen und wird in der Regel verursacht durch Kalzifikation oder durch primäre Segelzerstörung ohne dystrophische Kalzifikation (30) – beides kann zu einer partiellen oder totalen Dysfunktion der Bioprothese führen. Zwei Patienten (0,9 %) unseres Kollektivs mussten wegen struktureller Klappendegeneration innerhalb der untersuchten 17,8-Jahresperiode revidiert werden. Zum Zeitpunkt der ersten Implantation waren diese Patienten 54 bzw. 70 Jahre alt.

Diese festgestellte Rate liegt damit niedriger als bei den Beobachtungen von Jamieson et al. (29), welche bei 28 von 797 Patienten (3,5 %) eine Reoperation wegen struktureller Degeneration einer Mosaic-Bioklappe in Aortenposition durchführen mussten; die hierbei festgestellte Freiheit von Re-Operationen aufgrund struktureller Klappendegeneration liegt nach 12 Jahren bei  $91,0 \% \pm 2,7 \%$  und damit etwas höher als bei Riess und Kollegen, die in ihrer Studie über die Mosaic-Prothese in Aortenposition über eine Freiheit von Re-Operation aufgrund struktureller Klappendegeneration von  $84,4 \% \pm 7,8 \%$  nach 13 Jahren berichten (42).

Für die porcine Carpentier-Edwards-Bioprothese berichtet Jamieson (30) über eine tatsächliche Freiheit (actual freedom) von struktureller Klappendegeneration von  $86,4 \% \pm 1,2 \%$  nach 18 Jahren. Unterteilt in Altersgruppen berichten die Autoren eine Freiheit von struktureller Klappendegeneration bei  $70,6 \% \pm 4,0 \%$  der Patienten zwischen 51 und 60 Jahren (zum Zeitpunkt des Klappenersatzes) und bei  $98,2 \% \pm 0,6 \%$  der über 70-jährigen Patienten (30). Dies erforderte bei insgesamt 6 % der Patienten (109 von 1823 Patienten) eine Re-Operation aufgrund einer Degeneration der Klappenstruktur.

Überragende Ergebnisse konnten von Eichinger und Kollegen (14) für die Biocor-Bioprothese mit einer actuarischen Freiheit von Re-Operation aufgrund struktureller Klappendegeneration von  $86,5 \% \pm 4,5 \%$  nach 20 Jahren demonstriert werden, das mittlere Patientenalter lag hier zum Implantationszeitpunkt bei 72,5 Jahren.

Altersabhängige Unterschiede bezüglich der Klappendegeneration sind für die Mosaic-Bioprothese bereits in vorangegangenen Studien, sei es für die Mitral- oder die Aortenposition, beobachtet worden (7, 30, 41, 42).

Strukturelle Klappendegeneration ist ein altersabhängiges Phänomen, das für alle biologischen Prothesen demonstriert werden konnte. Vor allem junge Patienten fordern die Implantation von Bioprothesen mit dem Ziel einer Aufrechterhaltung ihres gewohnten Lebensstils – wegen des Verzichts auf eine dauerhafte Antikoagulation im Gegensatz zu dieser Erfordernis bei den durablen mechanischen Klappenprothesen. Demgegenüber besteht die Vermutung, dass bei jüngeren Patienten aufgrund deren höherer physischer Aktivität ein stärkerer mechanischer Stress auf die Klappenprothese einwirkt und somit zu einer früheren strukturellen Degeneration beiträgt (37).

Obwohl die Geschwindigkeit von struktureller Klappendegeneration signifikant unterschiedlich für verschiedene biologische Klappenmodelle sein mag, müssen Patienten  $\leq 65$  Jahre unbedingt darauf hingewiesen werden, dass selbst nach Implantation der momentan am längsten haltbaren biologischen Klappenprothese ein Risiko von ca. 15-20 % besteht, innerhalb der nächsten 20 Jahre aufgrund einer strukturellen Prothesendegeneration einen erneuten Klappenersatz zu benötigen.

### **5.5.2 Re-Operationen aufgrund anderer Ursachen**

Vergleichbar zu der Feststellung einer strukturellen Klappendegeneration lag auch die Inzidenz für eine aufgrund anderer Ursachen erforderliche Re-Operation in unserem Patientengut mit 1,8 % (4 von 223 Patienten) niedrig. Bei 2 Patienten war ein paravalvuläres Leck und bei je einem Patienten eine Prothesenthrombosierung bzw. eine –endokarditis die Ursache für die Re-Operation. In einem ebenfalls für die Mosaic-Bioprothese in Aorten-

position untersuchten 12-Jahresverlauf beobachten Jamieson et al. (29) eine Rate von Re-Operationen nicht-struktureller Ursache von 4,0 % (32 von 797 Patienten).

Sowohl Myken et al. für die Biocor-Prothese (38) als auch Jamieson et al. für die Mosaic-Prothese (29) berichten über die Inzidenz einer Re-Operation aufgrund Prothesenendokarditis von 0,3 % pro Patientenjahr, in unserem Follow-up lag diese bei errechneten 0,06 % pro Patientenjahr (= 1 Fall auf 1654,8 Patientenjahre).

Ähnlich wie zu der Re-Operations-Häufigkeit aufgrund struktureller Klappendegeneration ist – mit Ausnahme der Prothesenendokarditis – auch hinsichtlich der nicht-strukturellen Ursachen die niedrige Inzidenz für eine Re-Operation in unserem Untersuchungskollektiv wohl mit dem im Vergleich zu anderen Studien höheren Patientenalter zum Operationszeitpunkt erklärbar.

## **5.6 Einfluss des Patientenalters auf das klinische Outcome**

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse für die Medtronic Mosaic-Bioprothese mit 2,7 % im 17-Jahres-Follow-up eine ausgesprochen niedrige Re-Operationsrate im Vergleich zu anderen Bioprothesen-Modellen in Aortenposition (30, 33, 38, 51), werden jedoch in der Untersuchung von Anselmi et al. (1) für die gleiche Klappenprothese mit einer Inzidenz von 0,8 % (8 von 955 Patienten im 15-Jahresverlauf) noch unterboten.

Wie bereits oben beschrieben, besteht bei jüngeren Patienten ein höheres Risiko für eine Prothesenendokarditis sowie allgemein für eine Re-Operation aufgrund struktureller Klappendysfunktion im Gegensatz zu den zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes älteren Patienten. Hinsichtlich des Auftretens von hämorrhagischen und thromboembolischen Ereignissen trifft das Gegenteil zu (30, 37, 38, 41). Im Rahmen einer gesamten Risikobewertung wird als Konsequenz aus den erfolgten Langzeitbeobachtungen inzwischen der Einsatz von Bioprothesen auch für den Aortenklappenersatz bei Patienten unter 70 Jahren befürwortet (1, 30).

Wegen dieses zunehmenden Trends zu der Wahl von Bioprothesen auch für jüngere Patienten (30) muss das Risiko hinsichtlich einer später eventuell

erforderlichen Re-Operation, insbesondere aufgrund einer strukturellen Prothesendegeneration, mit jedem Patienten im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung sorgfältig diskutiert werden.

## **6 Limitationen der Studie**

Eine Vollständigkeit von 82 % (Einschluss von 223 der 272 operierten Patienten in das Follow-up) kann als Einschränkung der Studienaussagen betrachtet werden. Wie in vielen anderen Studien bereits diskutiert, ist es extrem schwierig, postoperative Daten über einen Zeitraum von mehr als 15 Jahren vollständig zu sammeln und damit ein optimal aussagekräftiges Follow-up zu erzielen. 49 der meist sehr betagten Patienten (18 %) waren nicht oder nicht ausreichend kontaktierbar, weder telefonisch noch mittels persönlichem Anschreiben. Bei diesen Patienten war es trotz großen Engagements auch nicht möglich, einen Kontakt über Familienangehörige oder Hausärzte (die oft gewechselt wurden bzw. deren Praxis nach dem langen Zeitraum gar nicht mehr existierte) herzustellen. Ebenso sind Informationen der kardiologischen Ärzte oder Abteilungen, welche die Patienten zur Operation zugewiesen bzw. postoperativ nachbetreut haben, über diese 49 Fälle nicht mehr ausreichend verfügbar oder waren bereits verloren gegangen. Aus diesem Grund liegen auch keine systematischen echokardiographischen Untersuchungen im Langzeitverlauf vor.

## **7 Zusammenfassung**

### **7.1 Hintergrund und Fragestellung der Studie**

Die Mosaic-Bioprothese (Medtronic Inc., Minneapolis, MN), eine gestentete porcine Herzklappenprothese, kombiniert Glutaraldehyd-Fixierung mit Null-Druck-Technik und Antimineralisationsbehandlung mit  $\alpha$ -Amino-Ölsäure, um die hämodynamischen Eigenschaften und die Gewebedurabilität zu verbessern. Die weltweit erste Implantation dieser Prothese erfolgte im September 1993 im Klinikum München-Bogenhausen. Ziel der vorliegenden Studie war die Erhebung und Analyse mittel- und langfristiger Ergebnisse nach Implantation dieser Klappenprothese in Aortenposition.

### **7.2 Methodik**

272 Patienten (124 Männer, 148 Frauen) wurden zwischen September 1993 und August 2007 einem isolierten Aortenklappenersatz mittels der Mosaic-Bioprothese unterzogen. Das mediane Patientenalter zum Implantationszeitpunkt betrug 76,8 Jahre (min. 31,3 Jahre; max. 90,7 Jahre). Der mediane Follow-up-Zeitraum lag bei 12,0 Jahren (0-17,2 Jahre) und das Follow-up konnte bei 223 Patienten (82 %) mit insgesamt 1654,8 Patientenjahren komplettiert werden.

Erhoben wurden die Überlebensraten, die Todesursachen hinsichtlich kardialer bzw. nicht-kardialer Genese, die Inzidenz von Komplikationen wie thromboembolischen und hämorrhagischen Ereignissen, das Auftreten von postoperativen Endokarditiden sowie die Notwendigkeit einer Re-Operation.

### **7.3 Ergebnisse**

Die 30-Tages-Mortalität betrug 4,4 % (12 von 272 operierten Patienten). Die Überlebensrate lag nach 5 Jahren bei 68,6 %  $\pm$  3,1 %, nach 10 Jahren bei 36,4 %  $\pm$  3,3 %, nach 15 Jahren bei 17,1 %  $\pm$  3,6 % und schließlich am Ende des Erfassungszeitraumes nach 17 Jahren bei 10,7 %  $\pm$  4,3 %.

Elf Todesfälle (4,9 %) im Langzeitverlauf waren per definitionem durch ein nachgewiesenes kardiales Ereignis bedingt.

Thromboembolische Ereignisse sind bei insgesamt 24 Patienten (10,8 %) aufgetreten, nur bei 1 Patienten (0,4 %) musste ein Blutungsereignis registriert werden. Eine Re-Operation wurde bei nur 6 Patienten (2,7 %) erforderlich. Zwei dieser operativen Revisionen mussten aufgrund einer strukturellen Klappendegeneration, zwei auf dem Boden einer nicht-strukturellen Dysfunktion (paravalvuläres Leck), eine aufgrund einer thrombosierten Klappenprothese sowie ein Eingriff wegen einer Prothesenendokarditis durchgeführt werden.

#### **7.4 Beurteilung**

Im Vergleich zu den verfügbaren Langzeit-Ergebnissen nach Implantation anderer biologischer Klappenprothesen zeigen die hier vorgelegten Erfahrungen über den gesamten Zeitraum von 17 Jahren und 10 Monaten sehr zufriedenstellende Resultate für die Medtronic Mosaic-Bioprothese in Aortenposition. Die Inzidenz klappenassoziierter Komplikationen oder von Re-Operationen aufgrund von struktureller Klappendegeneration war im Langzeitverlauf äußerst niedrig.

Die Ergebnisse legen bei Patienten  $\leq 65$  Jahren wegen des erwartbaren längeren postoperativen Überlebens ein altersabhängig erhöhtes Risiko für eine Re-Operation nahe, zeigen jedoch insbesondere für das Patientenkollektiv mit über 65 Jahren zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes eine sehr niedrige Inzidenz klappenassoziierter Komplikationen und eine exzellente Haltbarkeit der Bioprothese.

In den aktuellen „Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease“ von 2006 (3) wird für Patienten über 65 Jahren weiterhin die Implantation von Bioprothesen empfohlen (Class II a). Zusätzlich werden biologische Klappenprothesen erstmals für Patienten  $\leq 65$  Jahre auf dem Boden von Lifestyle-bedingten Beweggründen befürwortet (Class II a). Die Resultate unserer Langzeituntersuchung zur Mosaic-Bioprothese in Aortenposition unterstützen diese Empfehlung.

Insgesamt sollte der Einsatz von biologischen Herzklappenprothesen immer von einer logischen und individuell angepassten Diskussion und Entscheidungsfindung im Konsens mit dem Patienten geleitet werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Anselmi A, Flecher E, Ruggieri VG, Harmouche M, Langanay T, Corbineau H, Verhoye JP, Leguerrier A. Long-term results of the Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; ?: 1-8
2. Aupart MR, Mirza A, Meurisse YA, Sirinelli AL, Neville PH. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis: 18-year experience with 1133 patients. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 768–775
3. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-231
4. Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Christie-Hrybinsky D, Feindel CM, David TE. Twenty-year results of the Hancock II bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 49–55
5. Borst HG, Kliner W, Oelert H. Kirschnersche allgemeine und spezielle Operationslehre. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1991, 2. Auflage
6. Bortolotti U, Milano A, Mossuto E, Mazzaro E, Thiene G and Casarotto D. Porcine valve durability: a comparison between Hancock standard and Hancock II bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:216-220
7. Celiento M, Ravienni G, Milano AD, Pratali S, Scioti G, Nardi C, Botolotti U. Aortic valve replacement with the Medtronic Mosaic bioprosthesis: a 13- year-follow up. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 510-515
8. Cohn Lawrence H. *Cardiac Surgery In The Adult*. Fourth Edition. Mc-Graw Hill Companies, Inc. 2012

9. Dalmau MJ, Gonzales-Santos JM, Blazquez JA, Sastre JA, Lopez-Rodriguez J, Bueno M, Castano M, Arribas A. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount magna aortic bioprosthesis: five-year results of a prospectively randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 844-852
10. Dellgreen G, Eriksson MJ, Brodin LA, Radegran K. Eleven years` experience with the Biocor stentless aortic bioprosthesis: clinical and hemodynamic follow-up with long-term relative survival rate. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 912-921
11. Dignam JJ, Kocherginsky MN. Choice and interpretation of statistical tests used when competing risks are present. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4027-4034
12. Doss M, Wood JP, Kiessling AH, Moritz A. Comparative evaluation of left ventricular mass regression after aortic valve replacement: a prospective randomized analysis. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 136-144
13. Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 932-935
14. Eichinger WB, Hettich IM, Ruzicka DJ, Holper K, Schrickler C, Bleiziffer S, Lange R. Twenty-year experience with the St. Jude Medical Biocor bioprosthesis in the aortic position. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1204-1211
15. Eichinger WB, Botzenhardt F, Keithahn A, Günzinger R, Bleiziffer S, Wagner I, Bauernschmitt R, Lange R. Exercise hemodynamics of bovine versus porcine bioprostheses: a prospective randomized comparison of the Mosaic and Perimount aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1056-1063
16. Eichinger WB, Botzenhardt F, Günzinger R, Kemkes BM, Sosnowski A, Maiza D, Coto EO, Bleese N. European experience with the Mosaic-bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 333-339
17. Eichinger WB, Günzinger R, Simmerl D, Gansera B, Kemkes BM. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position at five years. *J Heart Valve Dis.* 2000; 9: 653-660
18. Eichinger WB, Schütz A, Simmerl D, Gansera B, Breuer M, Haslinger B, Kemkes BM. The Mosaic bioprosthesis in the aortic position: hemodynamic performance after 2 years. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 126-129

19. Funder JA, Frost MW, Wierup P, Klaaborg KE, Hjortdal V, Nygaard H, Hasenkam JM. Turbulence downstream of subcoronary stentless and stented aortic valves. *J Biomech* 2011; 44: 2273-2278
20. Funder JA, Frost MW, Ringgaard S, Klaaborg KE, Wierup P, Hjortdal V, Nygaard H, Hasenkam JM. In-vivo blood velocity and velocity gradient profiles downstream of stented and stentless aortic heart valves. *J Heart Valve Dis* 2010; 19: 292-303
21. Gansera B, Botzenhardt F, Günzinger R, Spiliopoulos K, Angelis I, Kemkes BM. The Mosaic Bioprosthesis in the Aortic Position: Seven Years` Results. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 354-361
22. Gray B. *Cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks*. 2011; R package version 2.2-2. <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>
23. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16: 1141-1154
24. Grunkemeier GL, Jin R, Eijkemans MJ, Takkenberg JJ. Actual and actuarial probabilities of competing risks: apples and lemons. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1586-1592
25. Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F, Schiller W. Cardiac Surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 259-267
26. Hammermeister KE, Sethi, GK, Henderson, WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1289-1296
27. Harken DE, Soroff MS, Taylor MC. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 744-62
28. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243
29. Jamieson WR, Riess FC, Raudkivi PJ, Metras J, Busse EF, Goldstein J, Fradet GJ. Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis: assessment of 12-year performance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142: 302-307

30. Jamieson WR, Burr LH, Myagishima RT, Germann E, MacNab JS, Stanford E, Chan F, Janusz MT, Ling H. Carpentier–Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 994-1000
31. Jamieson, WR, Janusz MT, MacNab J, Henderson C. Hemodynamic comparison of second-and third-generation stented bioprostheses in aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 282-284
32. Johnson DM, Sapirstei W. FDA's requirements for in-vivo performance data for prosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 350-355
33. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501-2506
34. Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 2012
35. Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 2010
36. Medtronic Inc., Minneapolis: Produktinformation
37. Minami K, Zittermann A, Schulte-Eistrup S, Koertke H and Korfer R. Mitroflow synergy prostheses for aortic valve replacement: 19 years experience with 1516 patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1699-1705
38. Myken PS, Bech-Hansen O. A 20-year experience 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 76-81
39. Myken PS. Seventeen-year experience with the St. Jude Medical biocor porcine bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 2005; 14: 486-492
40. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart* 2003; 89: 715-721
41. Riess FC, Bader R, Cramer E, Hansen L, Schiffelers S, Wallrath J, Wahl G. The Mosaic porcine bioprosthesis: Role of age on clinical performance in aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1440-1448
42. Riess FC, Cramer E, Hansen L, Schifferlers S, Wahl G, Wallrath J, Winkel S, Kremer P. Clinical results of the Medtronic Mosaic porcine bioprosthesis up to 13 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 145-153

43. Rizzoli G, Mirone S, Ius P, Polesel E, Bottio T, Salvador L, Zussa C, Gerosa G, Valfre C. Fifteen-year results with the Hancock II valve: a multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 602-609
44. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 1962; 2: 487
45. Schäfers HJ, Rossaint R. Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2003, 1. Auflage
46. Sievers HH, Misfeld M. Erworbene Vitien der Aortenklappe. In: „Herzchirurgie“, Ziemer G, Haverich A (Hrsg.). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2010, 3. Auflage, 601-630
47. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634
48. Tuffier T. Etat actuel de la chirurgie intrathoracique. Transactions of the International Congress of Medicine. London, 1913, section VII Surgery, pp 247-327
49. Vesely, I. Analysis of the Medtronic Intact bioprosthetic valve. Effects of "zero-pressure" fixation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 90-99
50. Vrandecic MO, Gontijo Filho B, Paula e Silva JA, Fantini FA, Barbosa JT, São José MC, Dos Santos Pinto CA, Vieira GL, Oliveira HG, Rabelo S. Clinical results with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32: 807-813
51. Yankah CA, Pasic M, Musci M, Stein J, Detschades C, Siniawski H, Hetzer R. Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: durability results up to 21 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 688-696
52. Yoganathan AP, Chandran KB, Sotiropoulos F. Flow in prosthetic heart Valves: state-of-the-art and future directions. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 1689-1694

## 9 Anhang

### 9.1 Produktinformation zur Medtronic Mosaic-Bioprothese


**Medtronic**
**MOSAIC®**

Bioprosthesis / With CINCH® Advanced Implant System / Bioprothèse / avec système d'implantation avancé CINCH® / Bioprothese / Mit CINCH® Advanced Implant System / Bioprotésis / con sistema de implantación avanzado CINCH® / Bioprothese / met geavanceerd CINCH®-implantatiesysteem / Bioprotesi / con sistema di impianto avanzato CINCH® / Biologisk protese / med CINCH® avansert implantasjonssystem / Bioproteesi / mukana uuden aikainen CINCH®-implantointijärjestelmä / Biologisk hjärtklaff / med CINCH® avancerat implantationssystem / Βιοπρόθεση / Με το προηγμένο σύστημα εμφύτευσης CINCH® / Bioprothese / Med CINCH® avanceret implanteringssystem / Bioproteza / z zaavansowanym systemem implantacji CINCH® / Bioprotese/Com sistema de implante avanzado CINCH® / Bioprotez / CINCH® Gelişmiş İmplant Sistemi ile birliktedir / Bioprotéza / s pokročilým implantačním systémem CINCH® / Biológiai műbillentyű / CINCH® továbbfejlesztett beültetési rendszerrel / Bioprotéza / S pokročilým implantačním systémem CINCH® / Bioprotees / tāiustatud CINCH® implantēerimissüsteemiga / Биопротеза/съ система CINCH® за усъвършенствано имплантиране / Bioproteza / s naprednim sustavom za implantaciju CINCH® / Bioproteze/ar CINCH® papdinatu implantātu sistemu / Bioprotezas / su CINCH® patobulinta implantų sistema / Bioprotéza / cu sistem de implantare avansat CINCH® / Биопротез с усовершенствованной системой имплантации CINCH® / Bioproteza/sa CINCH® naprednim sistemom za ugradnju / Bioproteza/z naprednim sistemom vsaditve CINCH®

Instructions for Use / Mode d'emploi / Gebrauchsanweisung / Instrucciones de uso / Gebruiksaanwijzing / Istruzioni per l'uso / Bruksanvisning / Käyttöohjeet / Bruksanvisning / Οδηγίες χρήσης / Brugsanvisning / Instrukcja użytkowania / Instruções de utilização / Kullanım Talimatları / Návod k použití / Használati útmutató / Pokyny na používanie / Kasutusjuhend / Инструкции за употреба / Upute za upotrebu / Lietošanas pamācība / Naudojimo instrukcijos / Instruțiuni de utilizare / Инструкция по эксплуатации / Uputstva za upotrebu / Navodila za uporabo



## 1 PRODUKTBESCHREIBUNG

MOSAIC Bioprothesen bestehen aus Aortenklappen vom Schwein, die in einer gepufferten 0,2%-Glutaraldehydlösung konserviert und anschließend zugeschnitten und an gewebeüberzogenen flexiblen Stents angebracht wurden. Die Fixierung des Gewebes mittels einer gepufferten 0,2%-Glutaraldehydlösung bewirkt, dass die Aortenklappe weitestgehend frei von Antigenen ist. Die Vernetzung des Aortenwurzeltgewebes erfolgt mittels Physiologic Fixation™<sup>1</sup>. Bei diesem Prozess wird die Wurzel einem hydrostatischen Druck ausgesetzt, wobei oberhalb wie unterhalb der Klappensegel identische Druckverhältnisse vorliegen.

MOSAIC Bioprothesen werden im AOA-Verfahren einem Alpha-Amino-Ölsäuren-Antimineralisationsprozess unterzogen. Dieser Prozess führt im Tierversuch nachweislich zu einer reduzierten Kalzifizierung der Klappensegel. Die Stents der Aorten- (Modell 305) und der Mitralklappen-Bioprothese (Modell 310) bestehen aus einem Acetal-Homopolymer.

Die verfügbaren Nahtring-Durchmesser und Größen der porcinen MOSAIC Bioprothesen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Einlassfläche der Aorten- bzw. Mitralklappen-Bioprothesen ist der natürlichen Anatomie der Annuli angenähert. Die Aortenklappen-Stents samt Nahtring sind eingekerbt, die Mitralklappen-Stents samt Nahtring sind flach. Zur Erleichterung der Visualisierung unter Durchleuchtung sind die Stents der Aorten- wie der Mitralklappen mit metallischen Stentstreben-Markern versehen. Diese Stentstreben-Marker sind nahe der Spitze der einzelnen Stentstreben angebracht, um die Beziehung der einzelnen Stentstreben zueinander sowie zur Aorta- bzw. Ventrikelwand visualisieren zu können.

Die Stents sind mit einem Polyestergerewebe überzogen. Der Nahtring der Mitralklappen-Bioprothese enthält Polyesterfilz, damit die Nadel leicht eindringen und die Nähte unter geringem Zug angelegt werden können. Der Nahtring der Aortenklappen-Bioprothese ist eingekerbt. Sie kann daher innerhalb oder oberhalb (supraannulär) des Annulus implantiert werden. Bei Patienten mit kleiner Aortenwurzel empfiehlt sich möglicherweise die supraannuläre Implantation einer größeren Aortenklappen-Bioprothese.

Aorten- wie Mitralklappen-Bioprothesen sind mit Nähten an einem CINCH Einweghalter fixiert. Diese Halter besitzen einen Ratschenmechanismus, der ausgelöst wird, wenn der Bioprothesenhalter auf den Griff geschraubt und der Griff dann noch eine Umdrehung weiter gedreht wird. Dies zieht die Stentstreben nach innen und erleichtert so die Implantation der Bioprothese. Bei der Mitralklappen-Bioprothese verhindern die Nähte, mit denen die Bioprothese am Halter fixiert ist, dass die vom Operateur im Rahmen der Implantation gelegten Nähte Schleifen bilden.

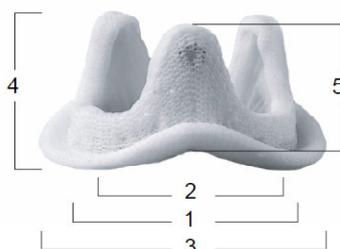
Die Einweghalter besitzen eine Gewindeöffnung zum Einschrauben des wiederverwendbaren Medtronic Handgriffs, der auch für die MOSAIC Obturatoren für das Ausmessen des Annulus verwendet wird.

**Tabelle 1. Verfügbare Größen und Nahringdurchmesser**

Klappengröße (Stent, Außen- durchmesser <sup>a</sup> ) (1)	Durchmesser der Öffnung (Innerer Stent- durchmesser) (2)	Nahring- durchmesser (3)	Klappenhöhe (4)	Protrusion (Aorta) (5)
19	17,5	25,0	13,5	11,0
21	18,5	27,0	15,0	12,0
23	20,5	30,0	16,0	13,5
25	22,5	33,0	17,5	15,0
27	24,0	36,0	18,5	15,5
29	26,0	39,0	20,0	16,0

(Nominalwerte in Millimeter)

<sup>a</sup> Entspricht dem Durchmesser des Annulus



**MOSAIC Aortenklappe,  
Modell 305**

**Tabelle 1. Verfügbare Größen und Nahringdurchmesser (Fortsetzung)**

Klappengröße (Stent, Außen- durchmesser <sup>a</sup> ) (1)	Durchmesser der Öffnung (Innerer Stent- durchmesser) (2)	Nahring- durchmesser (3)	Klappenhöhe (4)	Protrusion (Aorta) (5)
(±0,5 mm)	(±0,5 mm)	(±1 mm)	(±0,5 mm)	(±0,5 mm)
19	17,5	24,0	13,5	11,0
21	18,5	26,0	15,0	12,0
23	20,5	28,0	16,0	13,5
25	22,5	30,0	17,5	15,0
27	24,0	32,0	18,5	15,5
29	26,0	34,0	20,0	16,0

(Nominalwerte in Millimeter)

<sup>a</sup> Entspricht dem Durchmesser des Annulus

## 2 INDIKATIONEN

MOSAIC Bioprothesen sind als Ersatz pathologischer oder prothetischer Aorten- und Mitralklappen indiziert.

## 3 KONTRAINDIKATIONEN

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten unter Hämodialyse sowie Patienten mit verändertem Kalziumstoffwechsel besteht möglicherweise eine erhöhte Neigung zur Kalzifizierung von Klappen-Bioprothesen. Diese Neigung besteht auch bei Kindern. Der Einbau einer Mitralklappen-Bioprothese ist u. U. auch bei Patienten mit einem kleinen, hypertrophierten linken Ventrikel kontraindiziert, da bei diesen die Gefahr einer Obstruktion des Ausflusstrakts oder einer Perforation der Ventrikelwand durch die Stentstreben besteht. Diese Risiken müssen folglich bei der Auswahl einer passenden Klappen-Bioprothese für den jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.

## 4 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

### 4.1 Warnhinweise

Das Gerät ist zur Verwendung an nur einem Patienten bestimmt. Das Produkt darf nicht wiederverwendet, aufbereitet oder resterilisiert werden. Wiederverwendung, Aufbereitung oder Resterilisation können die strukturelle Integrität des Geräts beeinträchtigen und/oder ein Kontaminationsrisiko für das Produkt darstellen, was wiederum zu Verletzung, Erkrankung oder zum Tod des Patienten führen kann.

Überprüfen Sie den Versandtemperaturanzeiger in der Verpackung. Wenn das Indikatorfenster der Temperaturanzeige schwarz ist, darf die Klappe nicht mehr verwendet werden.

DIE KLAPPE DARF AUF KEINE WEISE RESTERILISIERT WERDEN. Die Bioprothese darf nicht mehr verwendet werden, wenn sie selbst oder ihr Behälter Strahlung, Dampf, Äthylenoxid oder anderen chemischen Sterilisationsmitteln ausgesetzt wurde.

Beschädigte Klappen-Bioprothesen DÜRFEN NICHT verwendet werden. Das empfindliche Klappengewebe muss mit äußerster Sorgfalt vor Beschädigungen geschützt werden. Das Gewebe der Bioprothese darf nicht mit Instrumenten gehandhabt werden. Selbst die kleinste Perforation kann sich im Laufe der Zeit erweitern und zu einer substanziellen Beeinträchtigung der Klappenfunktion führen. Versuchen Sie keinesfalls eine Reparatur einer bei der Implantation beschädigten Klappe.

Die Bioprothese DARF NICHT in Antibiotika-Lösungen gespült werden.

### 4.2 Vorsichtsmaßnahmen

Um ein Austrocknen des Klappengewebes zu verhindern, muss die Bioprothese während der Implantation regelmäßig mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Bestimmen Sie vor dem Vernähen den Einfluss und den Ausfluss der Bioprothese.

Bei der Auswahl der Klappengröße müssen die anatomischen Gegebenheiten des Herzens berücksichtigt werden. Zudem muss darauf geachtet werden, dass die gewählte Klappe den hämodynamischen Anforderungen des Patienten gerecht wird.

Beim Austausch einer Aortenklappe muss eine Bioprothese gewählt werden, die bequem in die Aortenwurzel passt. Versuchen Sie keinesfalls, eine zu große Bioprothese zu implantieren.

Richten Sie beim Austausch einer Aortenklappe die Stentstreben und die Bioprothese so aus, dass keine Obstruktion der Ostien der Koronarien vorliegt. Wählen Sie beim Austausch einer Mitralklappe die Bioprothese so aus, dass diese der Größe und der Konfiguration des Ventrikels und des Gewebeannulus entspricht.

**Achtung:** Um eine mögliche Blockierung des linksventrikulären Ausflusstrakts durch die Stentstege zu vermeiden, muss die Bioprothese im Mitralannulus so ausgerichtet werden, dass der größte Abstand zwischen den Kommissuren mit dem linksventrikulären Ausflusstrakt des Patienten zusammenfällt.

Von der Einstromseite des Nahtrings aus gesehen liegt dieser größte Abstand zwischen den Kommissuren der Bioprothese zwischen der grünen Nahtmarkierung und der ersten (entgegen dem Uhrzeigersinn) Kommissurstrebe. Richten Sie die Bioprothese im Annulus so aus, dass die grüne Nahtmarkierung etwa in Richtung des Trigonum fibrosum dextrum (Abbildung 14) weist. Auf diese Weise dürfte der größte Abstand zwischen den Kommissuren korrekt positioniert werden. Überprüfen Sie die korrekte Positionierung, indem Sie die Ausrichtung der Stentstreben im Ventrikel begutachten, bevor Sie die Halternähte lösen.

Halten Sie die Fäden beim Einsetzen der Bioprothese in den Mitralannulus unter Spannung, um zu verhindern, dass sich diese in den Stentstreben verheddern. Untersuchen Sie die zum Ventrikel gerichtete Seite der Bioprothese und stellen Sie sicher, dass sich kein Faden um die Stentstreben gelegt hat.

Verwenden Sie keine schneidenden Nadeln, da diese das Gewebe der Bioprothese beschädigen könnten. Beachten Sie unbedingt, dass das Durchführen von Kathetern, chirurgischen Instrumenten oder transvenösen Stimulationselektroden durch die Herzklappe stets die Gefahr einer Beschädigung der Bioprothese birgt.

Werden unterbrochene Nähte verwendet, müssen die Nähte dicht an den Knoten abgeschnitten werden. Auch muss sichergestellt sein, dass freiliegende Nahtenden nicht in Kontakt mit Klappensegelgewebe kommen.

Nähte müssen mit großer Vorsicht in den Nahtringen platziert werden, um mögliche Verletzungen des Klappensegelgewebes zu vermeiden.

## 5 MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN

Zu den möglichen Nebenwirkungen der Verwendung biologischer Herzklappenprothesen gehören:

- Herzrhythmusstörungen
- Tod
- Endokarditis
- Hämolyse
- Hämorrhagien (ausgelöst durch Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmer)
- Lecks (transvalvulär oder paravalvulär)
- Nichtstrukturelle Dysfunktion (obstruktives Einwachsen des Pannus, Klaffen einer Naht, falsche Größe usw.)
- Strukturelle Degeneration (Kalzifizierung, Klappensegelriss, Stenosierung usw.)
- Thromboembolie
- Klappenthrombose

## 6 INDIVIDUELLE ABSTIMMUNG DER BEHANDLUNG

Eine Langzeit-Antikoagulations- und/oder Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie sollte bei Patienten mit dilatiertem linken Vorhof, früheren thromboembolischen Ereignissen oder Vorhofflimmern oder -flattern erwogen werden.

## 7 INFORMATIONEN ZUR PATIENTENBERATUNG

Je nach Zustand des Patienten kann eine Antikoagulations- oder Thrombozyten-Aggregationshemmer-Therapie angeraten sein. Patienten mit Bioprothesen sind dem Risiko einer Bakteriämie ausgesetzt (z. B. bei zahnärztlichen Eingriffen) und sollten über eine prophylaktische Antibiotika-Therapie informiert werden.

Instruieren Sie Patienten dahingehend, dass sie die Implantat-Identifikationskarte von Medtronic jederzeit mit sich führen müssen.

## 8 LIEFERUMFANG

### 8.1 Verpackung

Die MOSAIC Bioprothese wird einem chemischen Sterilisationsverfahren unterzogen und STERIL in einer gepufferten 0,2-prozentigen Glutaraldehyd-Aufbewahrungsösung geliefert. Wenn der Glasbehälter oder der Deckel geöffnet oder beschädigt ist, ist die Sterilität beeinträchtigt. Die Außenseite des Behälters ist UNSTERIL. Der Behälter darf nicht im Sterilbereich abgelegt werden.

### 8.2 Lagerung

Medtronic MOSAIC Bioprothesen müssen bei Temperaturen zwischen 5 °C und 25 °C (41 °F und 77 °F) gelagert werden. Kühlung ist nicht erforderlich. Einfrieren kann die Bioprothese beschädigen. Lagerung bei Raumtemperatur bis zu 25 °C (77 °F) ist zulässig, sofern die Bioprothesen keinem direkten Sonnenlicht oder anderen UV-Strahlungsquellen ausgesetzt sind und keine starken Temperaturschwankungen auftreten.

Stellen Sie durch geeignete Inventarisierungsmaßnahmen sicher, dass vorzugsweise immer die Bioprothesen mit jüngerem Verfallsdatum implantiert werden und damit das Erreichen eines Verfallsdatums vermieden wird.

## 9 GEBRAUCHSANWEISUNG

### 9.1 Handhabung und Vorbereitung

Die richtige Größenbestimmung ist bei einem Herzklappen austausch von essenzieller Bedeutung. Die Auswahl der richtigen Größe der MOSAIC Bioprothese erfolgt mithilfe von Obturatorensets für Aorten- bzw. Mitralklappen. Verwenden Sie für diesen Zweck ausschließlich die für MOSAIC Bioprothesen freigegebenen Obturatoren. Weitere Informationen hierzu finden Sie in den Gebrauchsanweisungen zu den MOSAIC Obturatoren.

Bereiten Sie im Sterilbereich zwei Spülbäder mit jeweils 500 ml steriler isotonischer Kochsalzlösung vor.

Die Außenflächen des Behälters und dessen Deckel sind NICHT STERIL. Untersuchen Sie die Siegelstreifen, um sicherzustellen, dass der Behälter unbeschädigt und bislang ungeöffnet ist. Sind alle Siegelstreifen beschädigt, darf die Bioprothese nicht verwendet werden. Drehen Sie den Deckel gegen den Uhrzeigersinn und öffnen Sie den Behälter (Abbildung 1).

Die Bioprothese und alle im Inneren des Behälters befindlichen Verpackungskomponenten sind STERIL und müssen entsprechend gehandhabt werden. Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger den Träger und ziehen Sie ihn langsam aus dem Behälter, damit die Glutaraldehyd-Aufbewahrungslösung abfließen kann (Abbildung 2).

Stellen Sie sicher, dass die Seriennummer am Träger mit der Seriennummer auf dem Deckel des Behälters, dem Umkarton und dem Patientenregistrierungsformular übereinstimmt. Vermerken Sie die Seriennummer der Bioprothese in der Patientenakte. Verwenden Sie dafür die Aufkleber auf dem Patientenregistrierungsformular.

Halten Sie den Träger aufrecht. Drehen Sie den Trägerdeckel mit Daumen und Zeigefinger entgegen dem Uhrzeigersinn und nehmen Sie den Trägerdeckel ab (Abbildung 3). Unter dem abgehobenen Trägerdeckel ist nun der CINCH Bioprothesenhalter zu sehen.

Halten Sie den Träger fest und führen Sie einen sterilen Metallgriff in den CINCH Bioprothesenhalter ein. Schrauben Sie den Handgriff im Uhrzeigersinn in die Gewindeöffnung des Halters, bis Sie Widerstand verspüren. Beenden Sie das Einschrauben, sobald ein erstes Klicken zu hören ist (Abbildung 4).

**Achtung:** Der Handgriff darf nicht zu fest angeschraubt werden, da auf diese Weise der Ratschenmechanismus betätigt würde.

Ziehen Sie die Bioprothese mit dem Handgriff senkrecht aus dem Träger (Abbildung 5).

#### Spülvorgang

Schwenken Sie die Bioprothese auf ganzer Länge (einschließlich des Halters) mithilfe des Metallhandgriffs kontinuierlich mindestens 30 Sekunden lang in einem der zuvor präparierten Spülbäder (Abbildung 5). Drücken Sie dabei behutsam den Nahtring, um die Glutaraldehyd-Aufbewahrungslösung vollständig zu entfernen. Legen Sie die Herzklappe in das zweite Spülbad. **Das Gewebe der Bioprothese darf dabei nicht berührt werden.** Die Bioprothese muss bis zur Implantation im Spülbad verbleiben.

### 9.2 Implantation der Aortenklappen-Bioprothese

Die Aortenklappen-Bioprothese muss so ausgerichtet werden, dass Stent und Nahtring keine Obstruktion der Ostien der Koronarien verursachen.

Während der Implantation muss die Bioprothese regelmäßig mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um ein Austrocknen des empfindlichen Klappengewebes zu verhindern.

Zum Einbiegen des Stents ergreifen Sie vorsichtig den Nahtring der Bioprothese und drehen den Handgriff im Uhrzeigersinn (Abbildung 6). Der CINCH Aortenklappenhalter, hier in nicht gebogenem Zustand gezeigt (Abbildung 8), ist als vollständig gebogen anzusehen, wenn 2 der 3 Stentstrebenspitzen unter der blauen Halterstruktur ausflusseiteig nicht mehr zu sehen sind (Abbildung 9). Jede weitere Krümmung stellt keine Erleichterung bei der Implantation dar. Biegen Sie Stentstreben nicht über ihre maximal zulässige Krümmung hinaus. Das Einbiegen des Stents erleichtert das anschließende Einführen der Klappen-Bioprothese in die Aorta. Die Biegung der Stentstreben darf nicht länger als 30 Minuten andauern.

**Achtung:** Wird der Griff zu stark gedreht, kann der das Einbiegen der Stentstreben bewirkende Faden reißen. Sollte die Halternaht während der Deflektion der Trägerrahmenstreben reißen, so untersuchen Sie den Trägerrahmen der Klappe auf Fadenreste, nachdem Sie den CINCH-Halter entfernt haben. Eventuell vorhandene Fadenreste müssen vor Abschluss der Klappenimplantation entfernt werden.

Nachdem Sie die Nähte am Nahtring angelegt, die Klappen-Bioprothese im Annulus positioniert und alle Knoten festgezogen haben, trennen Sie die Halternahte durch, um den Klappenhalter von der Klappe zu trennen (Abbildung 7).

Halten Sie die Bioprothese an Ort und Stelle und entfernen Sie vorsichtig den Halter und die Halternahte. Kontrollieren Sie den Nahtring, die Stentstreben und den Halter, um sicherzustellen, dass keine Fadenreste an der Bioprothese verblieben sind. Eventuell vorhandene Fadenreste müssen vor Abschluss der Klappenimplantation entfernt werden. Der Halter muss vom Handgriff abgeschraubt, inspiziert und anschließend entsorgt werden.

## 10 NACH DEM EINGRIFF

### 10.1 Sicherheit bei Magnetresonanztomographie (MRT)

Nichtklinische Tests haben ergeben, dass die MOSAIC Bioprothese bedingt MR-sicher (für Magnetresonanztomographie geeignet) ist. Die Klappe kann unter folgenden Bedingungen ohne Bedenken einem Scan unterzogen werden:

- Statisches Magnetfeld von  $\leq 3,0$  Tesla
- Räumliches Gradientenfeld von  $\leq 3,9$  T/m
- Maximale durchschnittliche Ganzkörper-SAR von 1,1 W/kg für Scandauer von  $\leq 20$  Minuten (nach Angabe auf Systembildschirm)

In nichtklinischen Tests zeigten die MOSAIC Bioprothesen bei einer maximalen durchschnittlichen Ganzkörper-SAR (1,1 W/kg und  $\leq 20$  Minuten MR-Scan-Dauer mit 3,0 Tesla Feldstärke) einen Temperaturanstieg von  $\leq 0,2$  °C. Verwendet wurde ein GE Signa<sup>®2</sup> LX 3.0 T MR System: (supraleitende Mehrfachspulen, Magnet mit aktiver Schirmung in 94-cm-Bohrung, Gradientenamplitude: 40 mT/m, Schaltfrequenz: 150 T/m/s, Software VH3\_M4). Die maximale Ganzkörper-SAR von 1,1 W/kg für eine Scandauer von  $\leq 20$  Minuten wurde vom Scanner-Bildschirm abgelesen.

<sup>2</sup> Signa<sup>®</sup> ist eine eingetragene Marke der General Electric Company.

### 10.2 Rücksendung explantierter Bioprothesen

Medtronic ist an der Rücksendung explantierter MOSAIC Porcine Bioprothesen interessiert. Falls erforderlich werden diese durch einen beratenden Pathologen untersucht. Der Arzt erhält einen schriftlichen Bericht mit einer Zusammenfassung der Befunde. Kits für die Einsendung samt Explantat-Informationsformular erhalten Sie von den Medtronic Vertriebszentren oder Ihrem Medtronic Repräsentanten. Füllen Sie das Explantatformular vollständig aus. Sollte kein Set verfügbar sein, legen Sie die explantierte Bioprothese unmittelbar nach der Exzision in einen Behälter mit Glutaraldehydlösung oder gepufferter Formalinlösung (10 %). Weitere Anweisungen zum Einsenden des Explantats erhalten Sie von Ihrem Medtronic Repräsentanten.

## 11 PATIENTENINFORMATION

### 11.1 Informationen zur Registrierung

**Hinweis:** Die Patientenregistrierung ist in Ländern (einschließlich EU-Ländern), deren Datenschutzgesetze mit der Weitergabe von Patienteninformationen im Konflikt stehen, nicht anwendbar.

Der Verpackung des Produkts liegt ein Formular zur Registrierung des Patienten bei. Bitte tragen Sie nach der Implantation alle benötigten Angaben ein. Die Seriennummer befindet sich auf der Verpackung und auf dem Identifikationsetikett an dem Behälter. Senden Sie das Originalformular an die auf dem Formular angegebene Medtronic-Anschrift und händigen Sie dem Patienten vor der Entlassung die vorläufige Kennkarte aus.

Dem Patienten wird eine Implantat-Identifikationskarte ausgehändigt. Diese Karte enthält den Namen und die Telefonnummer des behandelnden Arztes sowie alle Daten, die das medizinische Personal in einem Notfall benötigen könnte.

## 12 HAFTUNGSAUSSCHLUSS

### FOLGENDER HAFTUNGSAUSSCHLUSS GILT NUR FÜR KUNDEN AUSSERHALB DER USA:

---

#### HAFTUNGSAUSSCHLUSS

**TROTZ SORGFÄLTIGER KONSTRUKTION, HERSTELLUNG UND VOR VERKAUF DURCHFÜHRTER TESTDURCHLÄUFE IST ES MÖGLICH, DASS DIE MOSAIC BIOPROTHESEN MODELL 305 UND 310, IM NACHFOLGENDEN ALS „PRODUKT“ BEZEICHNET, AUS VERSCHIEDENSTEN GRÜNDEN NICHT ZUFRIEDENSTELLEND FUNKTIONIEREN. DIE HINWEISE IN DER PRODUKTINFORMATION ENTHALTEN WEITERE DETAILLIERTE INFORMATIONEN UND SOLLTEN ALS TEIL DES HAFTUNGSAUSSCHLUSSES GESEHEN WERDEN. MEDTRONIC SCHLIESST JEDE AUSDRÜCKLICHE ODER STILLSCHWEIGENDE GARANTIE IN BEZUG AUF DAS PRODUKT AUS. MEDTRONIC HAFTET WEDER FÜR UNMITTELBARE NOCH FÜR IN DER FOLGE ENTSTANDENE SCHÄDEN, DIE DURCH DEN GEBRAUCH, DURCH STÖRUNGEN ODER FEHLFUNKTIONEN DES PRODUKTES ENTSTEHEN, UNABHÄNGIG DAVON, OB SICH DER ANSPRUCH AUF SCHADENSERSATZ AUF EINE GARANTIE, EINEN VERTRAG, EINE UNERLAUBTE HANDLUNG ODER EINE ANDERE ANSPRUCHSGRUNDLAGE STÜTZT.**

---

Die hier aufgeführten Haftungs Ausschlüsse und -beschränkungen sollen nicht gegen zwingende gesetzliche Bestimmungen verstoßen und sind nicht dahingehend auszulegen. Sollte ein zuständiges Gericht feststellen, dass dieser HAFTUNGSAUSSCHLUSS ganz oder teilweise unwirksam, nicht durchsetzbar oder im Widerspruch zu zwingendem Recht ist, berührt dies die Gültigkeit der restlichen Klauseln nicht, und alle Rechte und Pflichten aus diesem HAFTUNGSAUSSCHLUSS sind so auszulegen und durchzusetzen, als sei der für ungültig erklärte Teil oder die ungültige Vorschrift in dem HAFTUNGSAUSSCHLUSS nicht enthalten.

## 9.2 Einverständniserklärung

Klinikum Bogenhausen • Städtisches Klinikum München GmbH  
Herzzentrum München-Bogenhausen  
Englschalkinger Strasse 77 • 81925 München

Herrn  
Chefarzt PD Dr. Eichinger  
Klinik für Herzchirurgie  
Klinikum München-Bogenhausen  
Englschalkinger Str. 77

81925 München

**Herzzentrum  
München-  
Bogenhausen**

**Klinik für  
Herzchirurgie**

**Chefarzt PD  
Dr. med. W. Eichinger**

Englschalkinger Strasse 77  
81925 München

Sekretariat  
Tel. (089) 9270-2630/2631  
Fax (089) 9270-2605

walter.eichinger@klinikum-  
muenchen.de

www.klinikum-muenchen.de

### **Einverständniserklärung über die anonymisierte Weitergabe der Ergebnisse unserer Patientenbefragung an die Firma Medtronic**

Station 16           -2635  
Intensivstation    -2637

nachrichtlich:

Sehr geehrter Patient,

Sie haben in unserer Klinik eine biologische Aortenprothese vom Typ Mosaic erhalten.

Die Langzeithaltbarkeit der Herzklappe bzw. das Auftreten jedweder Komplikationen im Zusammenhang mit der Herzklappe, ist für uns behandelnde Ärzte wie auch die für Firma Medtronic (Klappenhersteller) von großem Interesse.

Wir würden Sie bitten, mit Ihrer Unterschrift die Erlaubnis zur Weitergabe der Ergebnisse unserer Telefonbefragung an die Firma Medtronic (Klappenhersteller) zu gestatten. Selbstverständlich ist jede Information oder Datenweitergabe vertraulich und Ihre Identität bleibt durch die Anonymisierung gewahrt.

Für eine unterzeichnete Rücksendung dieser Einwilligung, wären wir Ihnen sehr verbunden.

So erreichen Sie uns:  
U-Bahn: U4 (Arbellapark)  
Bus: 59, 154, 184, 186, 189  
Krankenhaus Bogenhausen

Klinikum Bogenhausen -  
Akademisches  
Lehrkrankenhaus der  
Technischen Universität  
München

Mosaic-Studie

**Ich erkläre mich bereit,  
dass die Angaben der telefonischen Befragung über mein Befinden/Gesundheitszustand  
(Herzklappe betreffend),  
an die Firma Medtronic in anonymer Form weitergegeben werden dürfen.**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

..... Datum:	..... Unterschrift des Patienten oder eines Vertreters
-----------------	---

Ich habe die telefonische Befragung geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

PD Dr. med. Brigitte Gansera  
.....

Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Prüfarztes/der Prüferärztin

## **10 Danksagung**

Ich möchte mich für die Inspiration und jederzeit wohlwollende Betreuung meiner Dissertationsarbeit bei Herrn Prof. Dr. W. Eichinger, Chefarzt der Klinik für Herzchirurgie am Klinikum München-Bogenhausen, vielmals bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. med. B. Gansera, die das Thema dieser wissenschaftlichen Untersuchung vorgeschlagen hat und mir als Betreuerin dieser Studie immer fürsorglich zur Seite stand. Sowohl bei allen Fragen zur Erhebung der statistischen Daten als auch bei der Auswertung und Interpretation beriet sie mich äußerst engagiert.

Zuletzt gilt der Dank meinen Eltern, die mich allzeit unterstützt haben und somit wesentlich zur Realisierung dieser Arbeit beigetragen haben.