

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Rüdiger Lange)

Vergleich zweier biologischer Herzklappen in Aortenposition: Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease™ versus St. Jude Medical Trifecta™

Dr.med.univ. Kathrin Fiegl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät der Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Ralf J. Günzinger

2. Univ.-Prof. Dr. Rüdiger Lange

Die Dissertation wurde am 05.06.2014 bei der Technischen Universität
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.2015
angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	2
2	Abkürzungen.....	5
3	Einleitung.....	7
3.1	Epidemiologie.....	7
3.2	Anatomie der Aortenklappe.....	7
3.3	Aortenklappenvitien.....	9
3.4	Pathophysiologie.....	10
3.5	Diagnostik.....	11
3.5.1	Klinische Untersuchung.....	11
3.5.2	EKG.....	12
3.5.3	Röntgen.....	12
3.5.4	Echokardiographie.....	12
3.5.5	Linksherzkatheter.....	13
3.6	Klinik.....	14
3.7	Gradeinteilung der Aortenklappenvitien.....	15
3.8	Therapie.....	17
3.8.1	Medikamentöse Behandlung von Aortenklappenvitien.....	17
3.8.2	Interventionelle und chirurgische Behandlung von Aortenklappenvitien.....	18
3.8.2.1	Indikation.....	18
3.8.2.2	Interventionelle Behandlung.....	19
3.8.2.2.1	Ballonvalvuloplastie.....	19

3.8.2.2.2	Transkatheter Aortenklappenimplantation	20
3.8.2.3	Chirurgische Behandlung der Aortenklappenvitien	21
3.8.2.3.1	Aortenklappenrekonstruktion.....	21
3.8.2.3.2	Aortenklappenersatz	22
3.8.2.4	Derzeitiger Trend in Deutschland	26
4	Hintergrund und Fragestellung	29
4.1	Patienten und Methoden	31
4.2	Transthorakale Echokardiographie.....	31
4.2.1	Hämodynamische Berechnungen.....	32
4.3	Implantierte Prothesen	33
4.3.1	Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease™ Bioprothese (CEPM Ease™) ..	33
4.3.2	St. Jude Medical Trifecta™ Bioprothese (SJM Trifecta™)	34
4.4	Implantationstechnik.....	36
4.5	Statistik	36
5	Ergebnisse	37
5.1	Patienten.....	37
5.2	Operative Daten	39
5.3	Überleben	41
5.4	Klappenbedingte Komplikationen	42
5.4.1	Thromboembolien	42
5.4.2	Blutungen.....	42
5.4.3	Neurologische Komplikationen	43
5.4.4	Prothesenendokarditis.....	43

5.5	Hämodynamik	44
5.6	Patienten-Prothesen-Mismatch	51
5.7	Linksventrikulärer Massenrückgang	52
6	Diskussion.....	53
6.1	Überleben	55
6.2	Hämodynamik	56
6.3	Patienten-Prothesen-Mismatch	58
6.4	Linksventrikulärer Massenrückgang	60
6.5	Handling und Implantation.....	61
6.6	Limitationen.....	61
7	Schlussfolgerung.....	62
8	Zusammenfassung.....	63
9	Literaturverzeichnis	65
10	Tabellenverzeichnis.....	77
11	Bilderverzeichnis	78
12	Lebenslauf.....	79
13	Danksagung.....	80

2 Abkürzungen

AI	...	Aortenklappeninsuffizienz
AS	...	Aortenklappenstenose
AV-Block	...	atrioventrikulärer Block
AKE	...	Aortenklappenersatz
BSA	...	body surface area (=Körperoberfläche)
CEPM Ease™	...	Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease™
CE	...	Communautés Européennes →Produkt entspricht den Anforderungen der EU
CI	...	Konfidenzintervall
COPD	...	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT	...	Computertomografie
DGTHG	...	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EF	...	linksventrikuläre Auswurffraktion
EKG	...	Elektrokardiogramm
EOA	...	effektive Klappenöffnungsfläche
EOAI	...	effektive Klappenöffnungsfläche/Körperoberfläche
FDA	...	Food and Drug Administration

ICD	...	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICR	...	Interkostalraum
INR	...	international normalized ratio
IVS	...	interventrikuläres Septum
KÖF	...	Klappenöffnungsfläche
LV	...	linker Ventrikel (=linke Herzkammer)
LVEDD	...	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	...	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVM	...	linksventrikuläre Masse
LVMl	...	linksventrikuläre Masse/Körperoberfläche
LVOT(diameter)	...	linksventrikulärer Ausflusstrakt (Durchmesser)
LVPWD	...	Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand
MPG	...	mittlerer Druckgradient
MRT	...	Magnetresonanztomografie
NYHA	...	New York Heart Association
PPM	...	Patienten-Prothesen-Mismatch
SJM Trifecta™	...	St. Jude Medical Trifecta™
TK	...	Taschenklappe
VSD	...	Ventrikelseptumsdefekt
VTI	...	Flussgeschwindigkeit (velocity time integral)

3 Einleitung

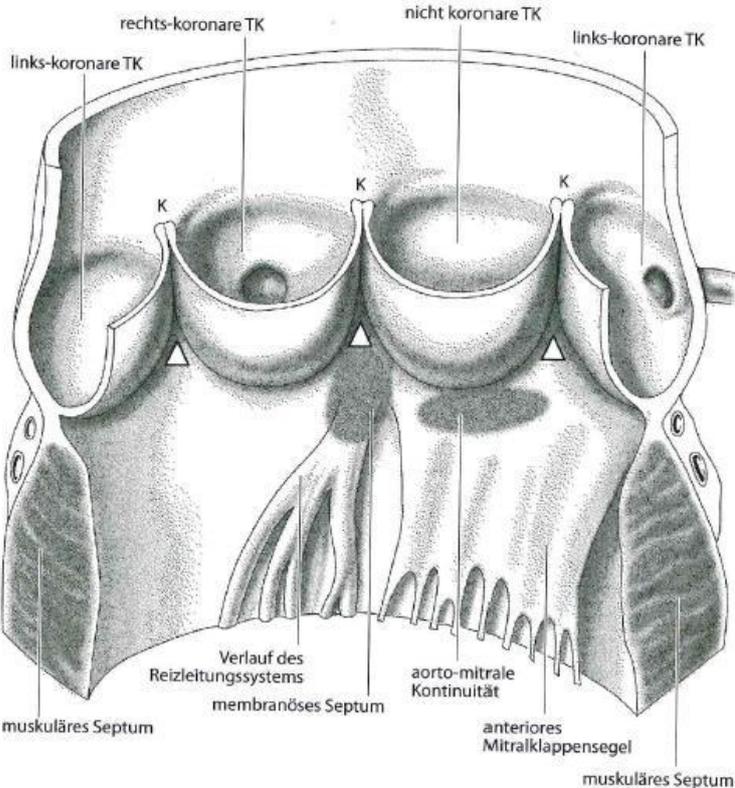
3.1 Epidemiologie

2013 wurden in Deutschland ca. 100 000 herzchirurgische Eingriffe (Herzschrittmacher- und ICD-Implantationen ausgeschlossen) durchgeführt. Etwas mehr als ein Viertel der Eingriffe betrafen die Herzklappen, wovon die Aortenklappe am häufigsten betroffen war (DGTHG Leistungsstatistik 2013, Jahresbericht). Der Aortenklappenersatz (AKE) ist mittlerweile zu einem Routineeingriff geworden. Bei dem zugrunde liegenden Vitium handelt es sich in den meisten Fällen um eine Aortenklappenstenose (AS). In der US-Bevölkerung beträgt die Prävalenz bei den über 75-Jährigen 2,8 % (Nkomo, Gardin et al. 2006).

3.2 Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe befindet sich am Übergang zwischen linken Ventrikel und Aorta. In der Diastole verhindert sie den Rückstrom des Blutes in die linke Herzkammer. Die Aortenklappe gehört zu den sogenannten Taschenklappen. Sie besteht aus 3 Klappentaschen und ist damit trikuspid. Die Klappentaschen sind halbmondförmig an der Aorta befestigt, wodurch in der Aortenwurzel 3 Ausbuchtungen, die Sinus valsalve, entstehen. Der Klappenring hat die Form einer Krone. Gemäß des Abgangs der Koronararterien aus den Sinus valsalve spricht man von einem rechtskoronaren, einem linkskoronaren und einem akoronaren Sinus. Die freien Ränder der Taschen haben in der Mitte eine kleine Verdickung, die sogenannten Noduli arantii, und bilden mit den korrespondierenden Taschen die Koaptationsflächen der Klappe. An der Insertionsstelle der Klappentaschen an der Aorta verlaufen die freien Ränder parallel. Dieser Bereich wird als Kommissur bezeichnet. Unterhalb der Kommissur zwischen der rechtskoronaren und akoronaren Tasche befindet sich der membranöse Teil des interventrikulären Septums, worin das Reizleitungssystem des Herzens verläuft. Bei dessen Schädigung kann es zu vorübergehenden oder permanenten AV-Blockierungen kommen, die eine Implantation eines Herzschrittmachers notwendig machen (Sievers 2010).

Bild 1: Anatomie der Aortenklappe (Sievers 2010)



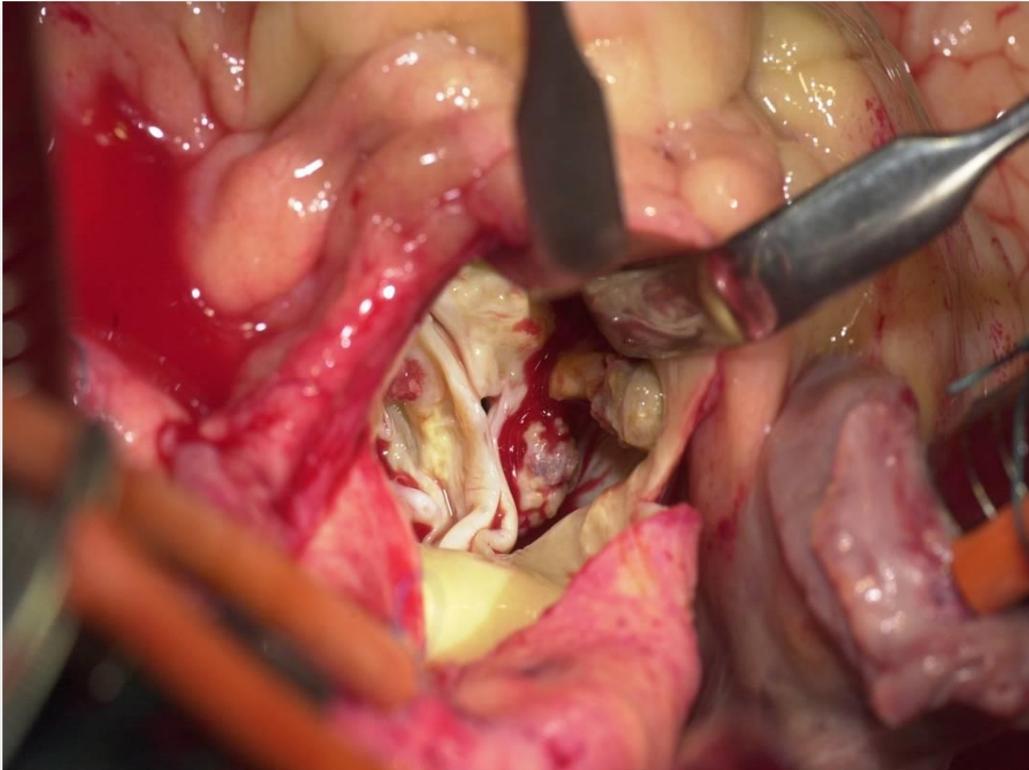
3.3 Aortenklappenvitien

Wie bei allen Herzklappen unterscheidet man an der Aortenklappe eine Stenose von einer Insuffizienz, sowie eine Kombination aus Beidem. Die reine Aortenklappenstenose (AS) tritt wesentlich häufiger auf als die reine Aortenklappeninsuffizienz (AI).

Der AI lag früher in den meisten Fällen eine tertiäre Syphilis mit Endokarditis zugrunde (Reader, Romeo et al. 1947). Durch die Aufklärung der Bevölkerung über sexuell übertragbare Krankheiten und die konsequente antibiotische Behandlung ist diese Erkrankung in den Hintergrund geraten. Heutzutage handelt es sich meist um eine angeborene Anomalie der Aortenklappe oder um eine sekundäre Insuffizienz der Klappe bei Dilatation der Aortenwurzel oder der Aorta ascendens (Sievers 2010). Dies kommt häufig bei Erkrankungen vor, die mit einem hyperelastischen Bindegewebe einhergehen (z.B. Marfan Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Medianekrose Erdheim-Gsell). Ist die Klappe betroffen kann eine Dilatation des Klappenrings, ein Prolaps oder eine Restriktion einer Klappentasche unterschieden werden (Prodromo, D'Ancona et al. 2012).

Die AS wurde zu Beginn des letzten Jahrhunderts häufig durch eine rheumatische Endokarditis als Folge einer Streptokokkeninfektion ausgelöst. Diese ist in den industrialisierten Teilen der Welt seit der Einführung der Antibiotika fast verschwunden (Rahimtoola and Frye 2000). Im höheren Alter (> 60 Jahre) liegen der AS laut neueren Studien dieselben Pathomechanismen wie bei der Arteriosklerose zugrunde. Es kommt zu Lipideinlagerungen, Einwanderung aktivierter Entzündungszellen, Remodelling der extrazellulären Matrix und Verkalkungen der Klappentaschen (O'Brien, Reichenbach et al. 1996; Olsson, Thyberg et al. 1999; Jian, Narula et al. 2003; Dweck, Boon et al. 2012). Eine genetische Komponente soll ebenfalls eine Rolle spielen (Probst, Le Scouarnec et al. 2006). Bei jüngeren Patienten liegt meist eine angeborene Anomalie der Klappe vor. Die Aortenklappe besteht nur aus 2 Klappentaschen und ist damit bikuspid. Das Risiko einer Klappendegeneration ist wesentlich höher als bei trikuspiden Aortenklappen (Bonow, Carabello et al. 2008; Sievers 2010; Spence 2010).

Bild 2: intraoperativer Befund der AS (Quelle: Deutsches Herzzentrum München)



3.4 Pathophysiologie

Bei der AI kommt es durch den Rückfluss des Blutes in der Diastole zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels. Er dilatiert, die Compliance nimmt zu und es kommt zu einer exzentrischen Linksherzhypertrophie. Durch die erhöhte Dehnbarkeit des linken Ventrikels steigt der enddiastolische Druck anfangs nur gering an und das Herzzeitvolumen bleibt erhalten. Wenn das Herz eine gewisse Größe erreicht hat, kann das Schlagvolumen nicht mehr aufrechterhalten werden, die Ventrikelcompliance nimmt ab und der enddiastolische Ventrikeldruck und das enddiastolische Ventrikelvolumen steigen. Das Herzzeitvolumen sinkt (Bonow, Carabello et al. 2008; Prodomo, D'Ancona et al. 2012).

Bei der AS kommt es zu einer Einengung des Ausflusstraktes. Der linke Ventrikel muss gegen einen erhöhten Widerstand arbeiten. Es kommt zu einer konzentrischen Hypertrophie und der

Ventrikel ist anfangs noch in der Lage das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Im Gegensatz zur AI nimmt die Dehnbarkeit des linken Ventrikels ab und der Druck in den Lungenvenen steigt. Durch die Hypertrophie des Ventrikels kommt es zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch und zu einer myokardialen Minderperfusion. Außerdem kommt es bei abnehmendem Herzzeitvolumen zu einer zerebralen Minderperfusion und zu Synkopen. Im schlimmsten Fall kann es zu einem plötzlichen Herztod kommen (Dweck, Boon et al. 2012).

3.5 Diagnostik

3.5.1 Klinische Untersuchung

Bei der AI besteht eine große Blutdruckamplitude, da der systolische Blutdruck erhöht und der diastolische vermindert ist (Pulsus celer et altus). Als Folge dessen können pulssynchrones Dröhnen im Kopf, sichtbare Pulsationen der Karotiden, sichtbarer Kapillarpuls bei leichtem Druck auf einen Fingernagel und pulssynchrones Kopfnicken auftreten. Die Haut ist blass und der Herzspitzenstoß bei exzentrischer Linksherzhypertrophie hyperdynam, verbreitert und nach unten außen verlagert. Auskultatorisch hört man ein diastolisches Decrescendogeräusch unmittelbar nach dem 2. Herzton mit dem Punktum Maximum über der Aorta (2. ICR rechts-parasternal) oder dem Erb' Punkt (3. ICR links-parasternal) (Bonow, Carabello et al. 2008; Kaemmerer 2008).

Bei der AS ist die Blutdruckamplitude vermindert und der Pulsablauf langsam (Pulsus parvus et tardus). Aufgrund der konzentrischen Linkshypertrophie ist der Herzspitzenstoß hebend, verbreitert und nicht verlagert. Auskultatorisch hört man ein spindelförmiges raues Systolikum mit dem Punktum Maximum im 2. ICR rechts-parasternal. Es ist vom 1. Herzton abgesetzt und wird in die Karotiden fortgeleitet. Umso stärker die Stenose, desto weiter verlagert sich das Geräuschmaximum in die Spätsystole (Bonow, Carabello et al. 2008; Kaemmerer 2008; Spence 2010).

3.5.2 EKG

Im EKG zeigen sich sowohl bei der AI als auch bei der AS Linksherzhypertrophiezeichen (Solokow-Lyon-Index: $SV1 + RV5 \text{ oder } 6 > 3,5\text{mV}$). Zudem besteht ein Linkstyp und als Ausdruck der Druckhypertrophie eine T-Negativierung links präcordial (V4-6). Bei der Volumenhypertrophie sind kleine R-Zacken typisch (Bonow, Carabello et al. 2008; Kaemmerer 2008; Spence 2010).

3.5.3 Röntgen

Bei der AI findet sich im Röntgen ein großer nach links ausladender linker Ventrikel, eine Dilatation und Elongation der Aorta ascendens und ein prominenter Aortenknopf (sogenannte „Schuhform“ des Herzens).

Bei der AS zeigt sich im kompensierten Stadium ein normal großes Herz, eventuell mit einer poststenotischen Dilatation der Aorta ascendens und Kalk in Projektion auf die Aortenklappe. Bei kardialer Dekompensation zeigt sich eine pulmonal-venöse Stauung (Bonow, Carabello et al. 2008; Kaemmerer 2008; Spence 2010).

3.5.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie dient dazu das Aortenklappenvitium genau zu quantifizieren. Man kann hierbei die Größe der Vorhöfe und der Kammern, sowie die Wandstärke des linken Ventrikels messen und es werden die Druck- und Flussverhältnisse bestimmt. Verkalkungen und endokarditische Vegetationen können gesehen werden. Sie dient dazu eine genaue Gradeinteilung vorzunehmen und hilft dem Arzt die Operationsindikation zu stellen (Bonow, Carabello et al. 2008; Spence 2010).

Bei der AI zeigen sich echokardiographisch eine diastolische Regurgitation des Blutes von der Aorta in den linken Ventrikel und ein dilatierter linker Ventrikel.

Bei der AS zeigen sich in der Echokardiographie ein hypertrophierter linker Ventrikel und eine verkalkte Aortenklappe mit einer verminderten Klappenöffnungsfläche (KÖF). Die Flussgeschwindigkeit und der Gradient über der Aortenklappe sind erhöht.

3.5.5 Linksherzkatheter

Im Linksherzkatheter lassen sich die Fluss- und Druckverhältnisse bestimmen. Es können Koronarstenosen dargestellt werden, welche in einem Kombinationseingriff mit behandelt werden können (Bonow, Carabello et al. 2008; Spence 2010).

Bei der AI zeigt sich im Linksherzkatheter bei der Kontrastmittelinjektion in die Aorta ascendens eine Kontrastmittelregurgitation in den linken Ventrikel.

Bei der AS zeigt sich eventuell Kalk in Projektion auf die Aortenklappe und ein erhöhter Druckgradient über der Aortenklappe.

Als weitere diagnostische Methoden stehen noch die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) und die Belastungsechokardiographie zur Verfügung, welche jedoch nur bei speziellen Fragenstellungen und nicht routinemäßig verwendet werden.

3.6 Klinik

Bei einer chronischen AI können die Patienten lange Zeit beschwerdefrei sein. Anfangs treten nur gelegentlich Palpitationen auf. Im weiteren Verlauf nimmt die Leistungsfähigkeit ab und es kommt zu einer Linksherzinsuffizienz mit Dyspnoe und Orthopnoe. Bei einer akuten AI, zum Beispiel im Rahmen einer Aortendissektion, kommt es innerhalb kürzester Zeit zu einer Linksherzdekompensation mit Lungenödem und arterieller Hypotension, weil die Zeit zur kardialen Anpassung fehlt (Sievers 2010; Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Auch bei einer AS können die Patienten lange Zeit asymptomatisch bleiben (Vahanian, Alfieri et al. 2012). Erst ab einer hochgradigen Stenose (Klappenöffnungsfläche (KÖF) $< 1,0\text{cm}^2$ (normal $> 2,5\text{ cm}^2$)), werden die Patienten symptomatisch. Es kommt zu einer Leistungsminderung, einer Lungenstauung, einer Hypotonieneigung und zu Schwindel. Die typische Trias setzt sich zusammen aus Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen bei Belastung. Ein plötzlicher Herztod durch ischämiebedingte Herzrhythmusstörungen ist möglich (Sievers 2010).

3.7 Gradeinteilung der Aortenklappenvitien

Tabelle 1: Gradeinteilung der AI (Angiographie) (Larsen 2012)

Grad	Kontrastmittelverteilung	KM-Dichte	Regurgitationsfraktion (%)
I	minimale KM-Regurgitation in den LVOT	LV << Aorta	<20
II	schwache diastolische Anfärbung des gesamten LV	LV < Aorta	20-40
III	deutliche diastolische Anfärbung des gesamten LV	LV = Aorta	40-60
IV	sofortige und vollständige Anfärbung des gesamten LV während 1-2 Herzaktionen	LV > Aorta	>60

Tabelle 2: Gradeinteilung der AS (Echokardiographie) (Bonow, Carabello et al. 2008)

Grad	Klappenöffnungsfläche	mittlerer Druckgradient über der Klappe	Flussgeschwindigkeit über der Klappe
leichtgradig	1,5 cm ²	< 25 mmHg	< 300 cm/sec
mittelgradig	1,0-1,5 cm ²	25-40 mmHg	300-400 cm/sec
hochgradig	< 1,0 cm ²	> 40 mmHg	> 400 cm/sec

Die Gradeinteilung darf allerdings nicht unkritisch gesehen werden. Ist die Ventrikelfunktion eingeschränkt und das Herzzeitvolumen gering, kann der Patient trotz einer hochgradigen AS einen geringeren Gradienten und eine geringere Flussgeschwindigkeit über der Klappe haben.

3.8 Therapie

Die medikamentöse Therapie von Aortenklappenitiden beschränkt sich lediglich auf eine symptomatische Behandlung. Diese hat bis jetzt nur zu einem mäßigen Erfolg geführt. Die chirurgische Behandlung der Aortenklappenitiden ist weiterhin der Goldstandard der Therapie.

3.8.1 Medikamentöse Behandlung von Aortenklappenitiden

Eine Therapie der AS mit Statinen, Betablockern und ACE-Hemmern hat in bisherigen Studien zu keiner signifikanten Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung geführt (Cowell, Newby et al. 2005; Bonow, Carabello et al. 2008; Rossebo, Pedersen et al. 2008; Spence 2010; Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Bei der AI wird versucht über eine Senkung des arteriellen Blutdrucks mittels Vasodilatoren (Nifedipine oder ACE-Hemmer) eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie zu erreichen und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Auch hier gibt es nur widersprüchliche Ergebnisse und keine klaren Empfehlungen (Scognamiglio, Fasoli et al. 1990; Scognamiglio, Rahimtoola et al. 1994; Evangelista, Tornos et al. 2005; Bonow, Carabello et al. 2008; Vahanian, Alfieri et al. 2012).

3.8.2 Interventionelle und chirurgische Behandlung von Aortenklappenvitien

3.8.2.1 Indikation

Die Indikation zur Operation ergibt sich aus dem Schweregrad des Vitiums und aus der Symptomatik des Patienten. Zudem werden die linksventrikuläre Funktion und die Notwendigkeit eines Kombinationseingriffs (zum Beispiel eine Aortokoronare Bypassoperation) in die Entscheidung miteinbezogen (Bonow, Carabello et al. 2008; Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Bei der AI ist die Indikation zur Operation bei symptomatischen Patienten auf jeden Fall gegeben. Der Eingriff sollte so schnell wie möglich durchgeführt werden. Außerdem sollten asymptotische Patienten mit einer schweren AI, einer reduzierten linksventrikulären Funktion und einer deutlichen Dilatation des linken Ventrikels operiert werden. Asymptomatische Patienten mit einer schweren Insuffizienz und einer reduzierten LV-Funktion (EF <50%) sollten ebenfalls operiert werden. Bei asymptotischen Patienten mit schwerer Insuffizienz, erhaltener LV-Funktion, aber einem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) >70 mm oder einem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) >50mm sollte eine Operation in Betracht gezogen werden (Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Bei der AS ist die Indikation zur Operation bei symptomatischen Patienten auf jeden Fall gegeben. Patienten mit einer Klappenöffnungsfläche (KÖF) <1,0 cm² oder einem mittleren Druckgradienten über der Klappe von >40 mmHg sollten ebenfalls operiert werden (Bonow, Carabello et al. 2008).

Intervention oder Chirurgie?

Für die Reparatur beziehungsweise den operativen Ersatz der Aortenklappe stehen heutzutage eine Vielzahl von Techniken und Herzklappen zur Verfügung. Für welche Behandlungsform man sich entscheidet hängt, hauptsächlich von den Patientencharakteristika und von der Notwendigkeit eines Kombinationseingriffs ab (Bonow, Carabello et al. 2008; Spence 2010). Muss ein Kombinationseingriff (z.B. Aortokoronare Bypassoperation, weiterer Klappenersatz) durchgeführt werden, wird man sich eher für eine konventionelle Operation entscheiden (Bonow, Carabello et al. 2008). Bei jüngeren Patienten wird man eher eine mechanische Klappe verwenden, da diese länger hält (Hammermeister, Sethi et al. 2000; Oxenham, Bloomfield et al. 2003; Spence 2010). Bei älteren Patienten mit vielen Komorbiditäten und einem hohen operativen Risiko wird man eher einen interventionellen Eingriff anstreben (Kappetein, Head et al. 2012).

3.8.2.2 Interventionelle Behandlung

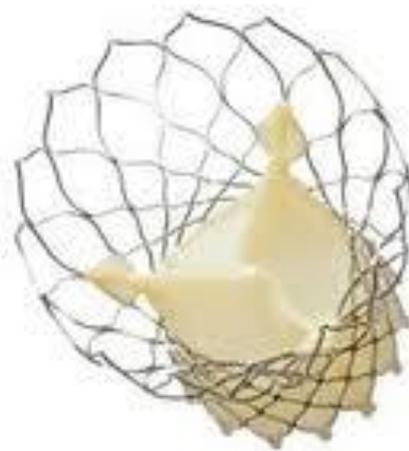
3.8.2.2.1 Ballonvalvuloplastie

Bei der perkutanen Ballonvalvuloplastie wird retrograd über die Arteria femoralis ein Draht in die Aortenwurzel vorgeschoben und die Stenose mittels eines Ballons aufgedehnt. Aufgrund der hohen periprozeduralen Komplikationsraten und der hohen Restenoserate ist dieses Verfahren heutzutage in den Hintergrund geraten (Sievers 2010). Es wird nur noch bei sehr jungen ausgewählten Patienten mit bikuspiden Aortenklappen angewendet, da diese bessere Ergebnisse mit längeren interventionsfreien Intervallen aufweisen (Spence 2010; Maskatia, Justino et al. 2013).

3.8.2.2.2 Transkatheter Aortenklappenimplantation

2002 wurde erstmalig bei einem Menschen eine künstliche Herzklappe kathetergesteuert über die Vena femoralis implantiert (Cribier, Eltchaninoff et al. 2002). Seitdem wurde diese Methode weiterentwickelt und sie gehört mittlerweile zu den Routineeingriffen in Kardiologie und Herzchirurgie. Der Vorteil ist, dass diese Eingriffe weniger invasiv sind und ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden können. Daher können auch Patienten die bisher als inoperabel galten einen Herzklappenersatz bekommen (Spence 2010). Die Klappentaschen sind hierbei auf einem Drahtgeflecht ähnlich einem Stent aufgebracht, der über einen Katheter in die richtige Position gebracht wird. Anschließend wird der Stent mit einem Ballon aufgedehnt oder er dehnt sich selbst auf. So wird die native Klappe verdrängt und die neue Klappe im Gewebe verankert. Die häufigsten Zugangswege sind heutzutage die Arteria femoralis oder die Herzspitze (Bleiziffer, Ruge et al. 2009). Es wurden jedoch auch Implantationen über die Arteria subclavia (Petronio, De Carlo et al. 2012), die Arteria axillaris oder über die ascendierende Aorta (Bauernschmitt, Schreiber et al. 2009) beschrieben (Stortecky, Buellesfeld et al. 2012).

Bild 3: Beispiel einer Katheterklappe, Medtronic CoreValve™ (Quelle: Medtronic)



3.8.2.3 Chirurgische Behandlung der Aortenklappenvitien

Die konventionelle chirurgische Behandlung der Aortenklappenvitien erfolgt in der Regel über eine partielle oder eine mediane Sternotomie unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine.

3.8.2.3.1 Aortenklappenrekonstruktion

Die Aortenklappenrekonstruktion stellt eine gute Behandlungsoption bei Patienten mit einer isolierten AI dar. Besonders wenn es sich bei der zugrundeliegenden Pathologie um eine Dilatation der Aortenwurzel oder um den Prolaps einer Tasche handelt (Prodromo, D'Ancona et al. 2012; David 2013). Es stehen verschiedene Rekonstruktionsmethoden zur Verfügung (Prodromo, D'Ancona et al. 2012; David 2013). Liegt eine Perforation eines der Segel vor, so kann der Defekt mit einem Patch, zum Beispiel aus autologem Perikard, verschlossen werden (David 2013). Ist ein Segel zu groß, so kann es durch eine Plikaturnaht oder mittels einer triangulären Resektion verkleinert werden (Prodromo, D'Ancona et al. 2012; David 2013). Ist der Aortenklappenring erweitert, so kann der Klappenring mit einem künstlichen Ring gerafft werden (Mazzitelli, Stamm et al. 2013).

Bild 4: HAART-Ring (Quelle: Deutsches Herzzentrum München)



3.8.2.3.2 Aortenklappenersatz

Seit der Einführung von Herzklappenoperationen Anfang der 1960er Jahre (Starr and Edwards 1961; Ionescu, Wooler et al. 1967) gab es viele Weiterentwicklungen in operativer Technik und Klappendesign (El Oakley, Kleine et al. 2008). Für einen konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

3.8.2.3.2.1 Aortenklappenersatz mit mechanischen Prothesen

Mechanische Prothesen haben gegenüber biologischen Prothesen den Vorteil der unbegrenzten Haltbarkeit (Hammermeister, Sethi et al. 2000; Oxenham, Bloomfield et al. 2003; El Oakley, Kleine et al. 2008; Spence 2010). Allerdings sind sie stark thrombogen und erfordern eine lebenslange Antikoagulation. Besonders bei älteren Patienten und bei Einnahmefehlern ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse und Blutungen erhöht (Hammermeister, Sethi et al. 2000; Oxenham, Bloomfield et al. 2003; El Oakley, Kleine et al. 2008; Spence 2010). Langzeituntersuchungen zeigen, dass das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis zwischen 0,5% und 4,4% pro Patientenjahr und das Risiko für eine Blutungskomplikation zwischen 0,4% und 2,3% pro Patientenjahr liegt (Lund, Nielsen et al. 2000; Santini, Casali et al. 2002; Prasongsukarn, Jamieson et al. 2005).

Bild 5: Beispiel einer mechanischen Prothese, St. Jude Medical Regent™

(Quelle: St. Jude Medical)

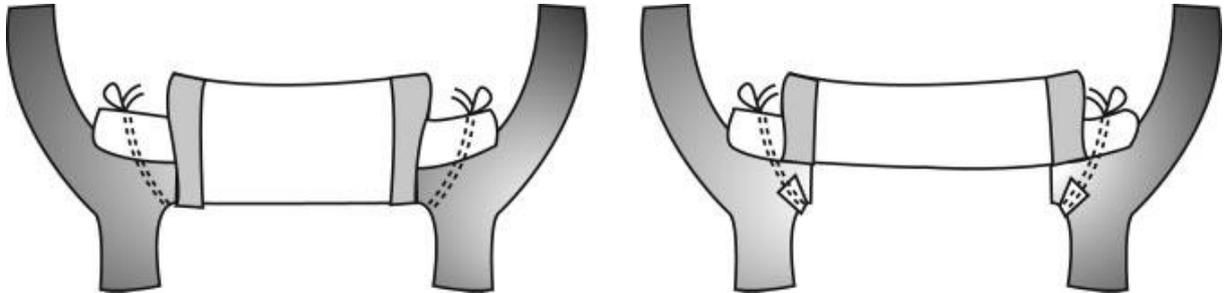


3.8.2.3.2.2 Aortenklappenersatz mit biologischen Prothesen

Grundsätzlich zählen zu den biologischen Prothesen Autografts (z.B. die autologe Pulmonalklappe bei der Rossoperation), Homografts und Xenografts (gestentete oder nicht gestentete Bioprothesen). Gestentete Bioprothesen (Schweinesegel oder Rinderperikard auf einem künstlichen Stent fixiert) sind in der heutigen Zeit am weitesten verbreitet und werden bei ca. 80% der Patienten verwendet (El Oakley, Kleine et al. 2008; Funkat, Beckmann et al. 2012).

Durch ihr komplett supraannuläres Design erreichen die neuesten Modelle gestenteter Bioprothesen ähnliche hämodynamische Ergebnisse wie nicht gestentete Bioprothesen (Totaro, Degno et al. 2005). Bei den älteren Modellen gestenteter Bioprothesen befinden sich Stent und Nahtring innerhalb des nativen Aortenklappenrings und behindern damit den Blutstrom (Wagner, Eichinger et al. 2007; Ruzicka, Hettich et al. 2009). Es zeigten sich postoperativ erhöhte Druckgradienten über der Aortenklappenprothese. Das Ziel einer komplett supraannulären Implantation der Aortenklappenprothese ist es, die im Blutstrom befindlichen Materialien so weit wie möglich zu reduzieren und eine möglichst große effektive Öffnungsfläche bei der anatomisch gegebenen Situation des Patienten zu schaffen. Bei den neuesten gestenteten Bioprothesen sind der Stent und der Nahtring dünner und die Herzklappe kann auf dem nativen Aortenklappenring positioniert werden ohne den Blutstrom zu behindern (siehe Bild 6) (Wagner, Eichinger et al. 2007; Ruzicka, Hettich et al. 2009).

Bild 6: Intraannuläre (links) beziehungsweise komplett supraannuläre (rechts) Prothesenposition (Ruzicka, Hettich et al. 2009)



Biologische Prothesen haben den Vorteil, dass eine orale Antikoagulation (zum Beispiel mit Marcumar) höchstens für 3 Monate erforderlich ist. Die Haltbarkeit von Bioprothesen ist aufgrund von struktureller Klappendegeneration begrenzt und die Patienten benötigen einen erneuten Klappenersatz (Hammermeister, Sethi et al. 2000; El Oakley, Kleine et al. 2008). Trotzdem gibt es auf lange Sicht keinen Unterschied in den Überlebensraten nach Aortenklappenersatz mit biologischer oder mechanischer Prothese (Hammermeister, Sethi et al. 2000; Oxenham, Bloomfield et al. 2003; Chan, Jamieson et al. 2006; El Oakley, Kleine et al. 2008).

3.8.2.3.2.3 Ross-Operation

Bei der Ross-Operation wird die patienteneigene Pulmonalklappe als Graft für die defekte Aortenklappe verwendet. Die Pulmonalklappe wird durch ein Homograft ersetzt. Der Vorteil dieser Operation liegt darin, dass die transplantierte Pulmonalklappe in Aortenposition nicht so schnell verkalkt, wie ein Xenograft in Aortenposition (Andreas, Wiedemann et al. 2014). Zudem kann das Autograft (Pulmonalklappe) in Aortenposition mitwachsen. Deshalb wird diese Operation vor allem bei Kindern und Heranwachsenden durchgeführt (Santini, Luciani et al. 2002; Andreas, Wiedemann et al. 2014). Der Nachteil dieser Operation ist, dass man aus einem 1-Klappenvitium ein 2-Klappenvitium macht. Das heißt Reinterventionen sind sowohl am pulmonalen Autograft in Aortenposition, als auch am Homograft in Pulmonalposition möglich (Charitos, Takkenberg et al. 2012).

3.8.2.4 Derzeitiger Trend in Deutschland

Derzeit gibt es in Deutschland den Trend, dass immer weniger mechanische Herzklappen in Aortenposition implantiert werden. Die Anzahl biologischer Prothesen in Aortenposition hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Der Anteil an transkatheter Aortenklappenimplantationen nimmt seit der ersten Implantation im Jahr 2002 (Cribier, Eltchaninoff et al. 2002) stetig zu. Im Jahr 2013 betrug der Anteil ca. 38% der isolierten Aortenklappenimplantationen (DGTHG Leistungsstatistik 2013, Jahresbericht). Der Trend zur biologischen Herzklappe hat mehrere Gründe. Zum einen wird die Haltbarkeit biologischer Prothesen laufend verbessert. Durch kontinuierliche Verbesserung der chirurgischen Technik konnte die Letalität eines ersten Re-Aortenklappenersatzes fast bis auf das Niveau des Ersteingriffes gesenkt werden. Zudem besteht die Möglichkeit einer kathetergesteuerten Valve-in-Valve-Prozedur in eine degenerierte Bioprothese (Milburn, Bapat et al. 2014). Auch der Anteil an partiellen Sternotomien nahm in Deutschland über die letzten Jahre hinweg zu und betrug 2013 ca. 20% bei isolierten AKEs.

Tabelle 3: Isolierte AKEs in Deutschland (Jahre 2000-2013)

(DGTHG Leistungsstatistik 2013, Jahresbericht)

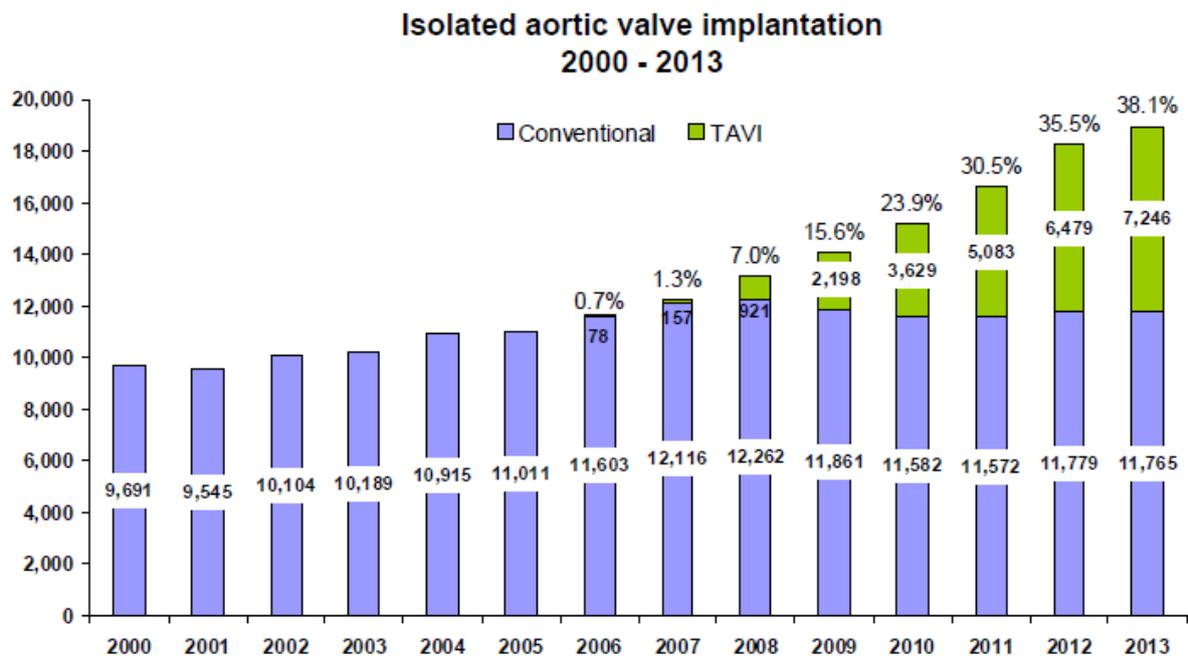
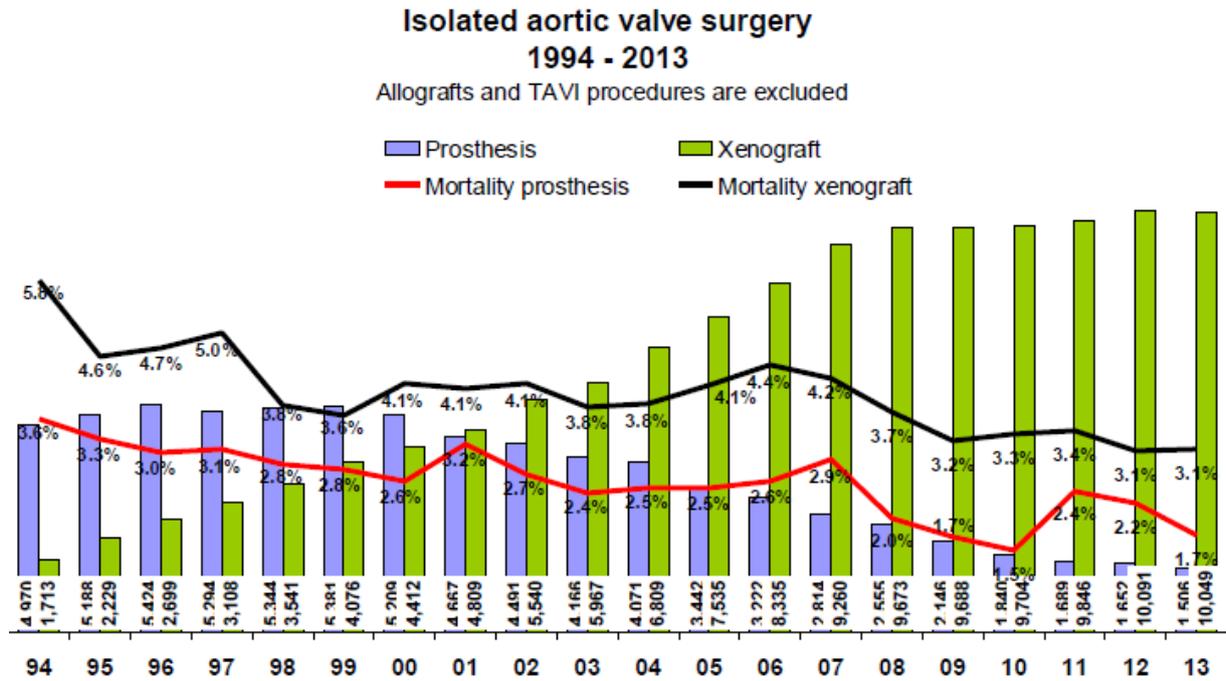


Tabelle 4: Anteil mechanische versus biologische AKEs in Deutschland (Jahre 1994-2013)

(DGTHG Leistungsstatistik 2013, Jahresbericht)



4 Hintergrund und Fragestellung

Mit zunehmendem Alter der Bevölkerung in der westlichen Welt steigt die Prävalenz der kalzifizierenden Aortenklappenstenose (AS) (Iung, Baron et al. 2003; Vahanian, Alfieri et al. 2012). Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) gehört auf Grund seiner geringen Morbidität und seiner geringen Letalität zur Standardbehandlung in dieser Patientengruppe (Vahanian, Alfieri et al. 2012). In Deutschland werden jährlich 12 000 isolierte Aortenklappenoperationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (Funkat, Beckmann et al. 2012). 80% dieser Patienten erhalten eine biologische Prothese (El Oakley, Kleine et al. 2008; Funkat, Beckmann et al. 2012). Die Hämodynamik der heutzutage hauptsächlich verwendeten gestenteten Rinderperikardklappen der dritten Generation ist vergleichbar mit der von nicht gestenteten biologischen Prothesen (Totaro, Degno et al. 2005). Die supraannuläre Implantation führt zu einer größeren effektiven Öffnungsfläche, da Stent und Nahtring auf dem nativen Klappenring zu liegen kommen und den Blutstrom dadurch nicht behindern (Guenzinger, Eichinger et al. 2005; Dalmau, Mariagonzalez-Santos et al. 2006; Wagner, Eichinger et al. 2007; Ruzicka, Hettich et al. 2009). Dies ist vor allem wichtig bei Patienten mit einem kleinen nativen Aortenannulus (Wagner, Eichinger et al. 2007; Wyss, Bigler et al. 2010). Ist das Verhältnis der echokardiographisch berechneten effektiven Öffnungsfläche der Prothese in Bezug auf die Körperoberfläche des Patienten zu klein, dann spricht man von einem Patienten-Prothesen-Mismatch (Pibarot and Dumesnil 2000).

Seit 2002 ist die Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Bioprothese der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, Calif.) erhältlich. Diese stellt eine Weiterentwicklung der Carpentier-Edwards Perimount™ Prothese dar (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif.) und ist durch ihren reduzierten Nahtring für eine komplett supraannuläre Implantation vorgesehen. Im Falle einer komplett supraannulären Implantation kann es aufgrund der höheren Position der Klappe in der Aortenwurzel zu einer Beeinträchtigung der Koronararterien kommen (Botzenhardt, Eichinger et al. 2005). Deshalb wurde die Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease™ Bioprothese (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif.) entwickelt, welche durch ihr niedrigeres

Profil die Implantation erleichtern und eine Beeinträchtigung der Koronararterien verhindern soll. Die Klappensegel der CEPM Ease™ Klappe bestehen aus Rinderperikard und sind an der Innenseite eines flexiblen Kobalt-Chrom-Nahtrings befestigt. Die CEPM Ease™ zeigte bereits exzellente hämodynamische und klinische Ergebnisse (Wyss, Bigler et al. 2010).

Die St. Jude Medical Trifecta™ (St Jude Medical, St Paul, Minn.) Bioprothese ist ebenfalls für eine komplett supraannuläre Implantation vorgesehen. Konstruktion und Design der SJM Trifecta™ sind darauf ausgerichtet den Innendurchmesser der Klappe so groß wie möglich zu halten und eine optimale Hämodynamik zu erzielen. Der Stent dieser Klappe besteht aus einem dünnen Titangerüst. Dieses ist auf Grund der Härte des Materials zum einen stabil und zum anderen flexibel. Somit wird die Belastung auf die Stentpfosten reduziert. Das Titangerüst ist mit einer dünnen Polyesterschicht überzogen. Darüber befindet sich Schweineperikard. Dies trägt ebenfalls dazu bei den Innendurchmesser der Klappe möglichst groß zu halten. Die Klappensegel, die aus Rinderperikard bestehen, sind an der Außenseite des Nahtrings befestigt. Dadurch können sich die Klappensegel vollständig öffnen. Die Stentpfosten sind senkrecht am Nahtring befestigt, um den Blutstrom nicht zu behindern.

Ziel dieser Studie war dieses neue Designkonzept mit dem etablierten Design der CEPM Ease™ zu vergleichen. Dafür wurden hämodynamische und klinische Daten nach Aortenklappenersatz mit der CEPM Ease™ beziehungsweise der SJM Trifecta™ Bioprothese an einem gematchten Patientenkollektiv analysiert. Der Aortenannulusdurchmesser wurde intraoperativ mit einem Hegar-Stift gemessen. Anhand der Messungen wurden Untergruppen (Aortenannulusdurchmesser: ≤ 22 mm, 23-24 mm, ≥ 25 mm) gebildet.

4.1 Patienten und Methoden

Zwischen Oktober 2007 und Oktober 2008 erhielten im Deutschen Herzzentrum München 61 Patienten einen biologischen Aortenklappenersatz (AKE) mit einer Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease™ Prothese. Zwischen Januar 2009 und Januar 2012 erhielten 216 Patienten einen biologischen AKE mit einer St. Jude Medical Trifecta™ Prothese. Diese beiden Patientenkollektive wurden retrospektiv anhand von Geschlecht, Alter (± 5 Jahre), Körperoberfläche ($\pm 0,1$ m²) und linksventrikulärer Auswurffraktion ($>50\%$ bzw. 30-49%) 1:1 gematcht, wobei 51 Paare gebildet werden konnten. Das frühpostoperative Follow-up einschließlich transthorakaler Echokardiographie erfolgte innerhalb von 10 Tagen nach der Operation. Nach einem Jahr erfolgte eine erneute transthorakale Echokardiographie. Sämtliche klappenbedingten Komplikationen wurden zum Zeitpunkt des Auftretens laut den Edmundskriterien erfasst (Edmunds, Clark et al. 1996). Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Projektnummer: 314/13). Sämtliche Aortenklappenvitien sowie Kombinationseingriffe (Aortokoronare Bypassoperation, Mitralklappenrekonstruktion bzw. -ersatz, Trikuspidalklappenrekonstruktion bzw. -ersatz, Aorten Chirurgie) wurden eingeschlossen.

4.2 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde nach den Guidelines der FDA durchgeführt (Nolan 1994).

Die echokardiographischen Messungen beinhalteten die mittleren und maximalen Flussgeschwindigkeiten und Gradienten über der Aortenklappe und dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). Der Durchmesser des LVOT wurde in der parasternalen Längsachse gemessen. Der linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Durchmesser (LVEDS, LVEDD), die linksventrikuläre Hinterwand (LWPD) und das interventrikuläre Septum (IVS) wurden ebenfalls in der parasternalen Achse und im M-Mode gemessen. Bei den mitgeteilten Werten handelt es sich um Routinebefunde des Deutschen Herzzentrums München.

4.2.1 Hämodynamische Berechnungen

Der mittlere transvalvuläre Druckgradient (MPG) errechnet sich aus der Differenz des mittleren Gradienten über der Aortenklappe und des mittleren Gradienten über dem linksventrikulären Ausflusstrakt.

Die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) wurde an Hand der Kontinuitätsgleichung berechnet:

$$EOA \text{ (cm}^2\text{)} = (\text{LVOTdiameter} \times 0,5)^2 \times \pi \times (\text{VTI}_{\text{LVOT}}/\text{VTI}_{\text{valve}})$$

Die indizierte effektive Klappenöffnungsfläche (EOAI) errechnete sich aus dem Quotienten von EOA und Körperoberfläche:

$$EOAI \text{ (cm}^2\text{/m}^2\text{)} = \text{EOA}/\text{BSA}$$

Die Körperoberfläche wurde anhand der Du Bois Formel berechnet (Du Bois and Du Bois 1989):

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Größe (cm)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425}$$

Die linksventrikuläre Masse (LVM) wurde mit der Devereux-Formel berechnet (Devereux, Alonso et al. 1986):

$$\text{LVM (g)} = 1,04 \times ((\text{LVEDD} + \text{LVPWD} + \text{IVS})^3 - \text{LVEDD}^3) - 13,6$$

Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde definiert als LVM Index >131 g/m² bei Männern und LVM Index >100 g/m² bei Frauen (Tasca, Brunelli et al. 2003).

Ein Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) wurde definiert als nicht vorhanden bei einer EOAI größer als 0,85 cm²/m², als moderat bei einer EOAI zwischen 0,65 und 0,85 cm²/m² und als schwer bei einer EOAI kleiner als 0,65 cm²/m² (Pibarot and Dumesnil 2000).

4.3 Implantierte Prothesen

4.3.1 Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease™ Bioprothese (CEPM Ease™)

Die CEPM Ease™ ist die neueste komplett supraannuläre gestentete Bioprothese der Firma Edwards Lifesciences. Der Klappenstent hat ein niedrigeres Profil als der Stent der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ (zum Beispiel 1mm niedriger bei Klappengröße 21). Der niedrigere Stent sollte die Implantation erleichtern und das Risiko einer Beeinträchtigung der Koronararterien vermindern. Außerdem legt sich der kronenförmige Nahtring besser an den nativen Aortenklappenring an. Die Klappensegel bestehen aus Rinderperikard und werden mit Glutaraldehyd chemisch stabilisiert. Der Stent besteht aus einer Kobalt-Chrom Legierung. Zur Antikalzifizierung wurde die Edwards ThermoFix™ Technologie angewendet. Die CEPM Ease™ erhielt die CE-Zertifizierung im Jahr 2006.

Bild 7: Die CEPM Ease™ Bioprothese (Quelle: Edwards Lifesciences)



4.3.2 St. Jude Medical Trifecta™ Bioprothese (SJM Trifecta™)

Die SJM Trifecta™ ist eine gestentete Perikardklappe zur komplett supraannulären Implantation in Aortenposition. Der Stent besteht aus einem Titangerüst, welches mit Polyester und Schweineperikard beschichtet ist. Die Stentpfosten stehen vertikal zum Klappenring. Die Klappensegel bestehen aus Rinderperikard und sind an der Außenseite des Nahtrings befestigt. Der Nahtring besteht aus Polyester mit einem Silikonkern. Rinder- und Schweineperikard sind mit Glutaraldehyd chemisch stabilisiert. Als Antikalzifizierung kommt die LinxAC™ Technologie zur Anwendung. Die CE-Zertifizierung erfolgte im März 2010.

Bild 8: Die SJM Trifecta™ Bioprothese (Quelle: St. Jude Medical)



Bild 9: Die SJM Trifecta™ mit Führungsstab (Quelle: St. Jude Medical)



4.4 Implantationstechnik

Der Aortenklappenersatz wurde über eine komplette mediane oder über eine partielle obere Sternotomie durchgeführt. Unter extrakorporaler Zirkulation, in milder Hypothermie (32°C) und im kardioplegischem Myokardschutz wurde die native Aortenklappe vorsichtig entfernt und der Aortenklappenannulus entkalkt. Danach wurde der Aortenannulusdurchmesser mit dem Hegar-Stift gemessen. Anschließend wurde die Prothesengröße mit speziellen Sizern des Prothesenherstellers bestimmt. Beide Prothesen wurden mit filzarmierten, nicht-evertierenden Einzel-U-Nähten implantiert.

Alle Patienten erhielten postoperativ für 3 Monate Marcumar (Ziel-INR 2,5). Anschließend wurde die orale Antikoagulation beendet und nur bei Patienten mit Vorhofflimmern beziehungsweise anderen Gründen für eine Blutverdünnung weitergeführt.

4.5 Statistik

Kategorische Variablen werden als Häufigkeiten dargestellt, kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichungen bzw. als Median und interquartile Ranges bei nicht normalverteilten Variablen dargestellt. Aufgrund des gematchten Studiendesigns wurden zum Vergleich der beiden Gruppen der verbundene T-Test, der Wilcoxon Vorzeichen Rang Test, der McNemar und der McNemar-Bowker Test verwendet. Für die Subgruppenanalyse an Hand des Aortenannulusdurchmessers wurden Tests für unverbundene Stichproben (z.B. T-Test, Mann-Whitney U Test) verwendet. Vergleiche zwischen unverbundenen kategorischen Variablen wurden mit dem Fisher Exakt Test gemacht. Das Überleben und die Freiheit von klappenbedingten Komplikationen wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet. Alle P-Werte sind zweiseitig mit einer Signifikanzgrenze von 0,05 und wurden nicht für multiples Testen angepasst.

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistical Package for the Social Sciences Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill) durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten

Das Follow-up war zu 99% komplett. Ein Patient der CEPM Ease™ Gruppe beendete die Studie aufgrund von persönlichen Gründen. Da die Patienten gematcht waren, unterschieden sie sich nicht in Alter, Geschlecht, Körperoberfläche und linksventrikulärer Auswurfraction (Tabelle 5).

Tabelle 5: Matching

		CEPM Ease™ (n=51)	SJM Trifecta™ (n=51)
Alter zum Zeitpunkt der OP*		66,01 ± 7,06	66,34 ± 6,93
Geschlecht	männlich	40	40
	weiblich	11	11
Größe (cm)*		173,6 ± 7,9	171,5 ± 7,4
Gewicht (kg)*		81,8 ± 12,1	82,5 ± 13,3
Körperoberfläche (m ²)*		1,96 ± 0,16	1,95 ± 0,17
linksventrikuläre	>50%	49	49
Auswurfraction (EF)	30-50%	2	2
	<30%	0	0

*Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung;

Die Vor- beziehungsweise Begleiterkrankungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Baselinedaten

	CEPM Ease™ (n=51)	SJM Trifecta™ (n=51)	P-Wert
Herzrhythmus			
Sinusrhythmus	50	48	0,652^a
Vorhofflimmern	1	3	
Frühere Herz-OP	0	2	0,238^b
Nierenversagen	2	1	1,000^a
COPD	2	7	0,219^a
Schlaganfall	0	1	0,495^b
Diabetes mellitus	10	12	0,804^a
Hyperlipidämie	34	39	0,302^a
Arterielle Hypertonie	34	43	0,077^a
Koronare Herzkrankheit	26	25	0,839^a
Endokarditis			
Akut	0	4	0,132^b
Abgeheilt	3	1	
NYHA Klassifizierung			
NYHA I	11	0	0,000^b
NYHA II	23	17	
NYHA III	14	29	
NYHA IV	0	2	
Aortenvitium			
Stenose	11	20	0,021^b
Insuffizienz	3	0	
Kombiniertes Vitium	37	29	
Prothesenendokarditis	0	2	

COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NYHA, New York Heart Association;
^aMcNemar Test; ^bFisher Exakt Test

5.2 Operative Daten

Die 30-Tages-Sterblichkeit betrug in der SJM Trifecta™ Gruppe 0% und in der CEPM Ease™ Gruppe 2% (1 Patient). Dieser Patient starb an Multiorganversagen bei Sepsis. Eine klappenbedingte Ursache, wie zum Beispiel eine Endokarditis, konnte in der Autopsie des Patienten ausgeschlossen werden. In einem Fall musste eine CEPM Ease™ Bioprothese aufgrund eines Ventrikelseptumdefektes (VSD) intraoperativ wieder entfernt werden. Der VSD entstand bei der Entfernung einer ausgedehnten Verkalkung des nativen Klappenringes. Nach VSD-Verschluss wurde eine kleinere Carpentier-Edwards Perimount™ Bioprothese implantiert. Die operativen Daten sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Operative Daten

	CEPM Ease™ (n=51)	SJM Trifecta™ (n=51)	P-Wert
Sternotomie			
Median, n (%)	20 (39,2)	26 (51,0)	0,286^a
Partiell, n (%)	31 (60,8)	25 (49,0)	
Aortenabklemmzeit*	69,1 ± 18,9	82,1 ± 27,3	0,005^c
Kardiopulmonäre Bypasszeit*	95,4 ± 26,4	113,5 ± 35,5	0,001^c
zusätzliche Prozeduren	17 (33,3)	24 (47,1)	0,167^b
Koronararterielle Bypassoperation	15 (29,4)	18 (35,3)	0,648^b
Mitralklappenrekonstruktion/ersatz	0 (0,0)	3 (5,9)	0,243^d
Trikuspidalklappenrekonstruktion/ersatz	1 (2,0)	1 (2,0)	1,000^d
Aortenwurzelerweiterung	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000^d
Aortenwurzelerweiterung	0 (0,0)	2 (3,9)	0,495^d
Ersatz der ascendierenden Aorta	1 (2,0)	0 (0,0)	1,000^d
Aortenannulusdurchmesser (Hegar; cm)*	24,44 ± 1,82	23,85 ± 2,17	0,279^c

*Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung; ^aMcNemar-Bowker Test; ^bMcNemar Test; ^cWilcoxon Vorzeichen Rang Test; ^dFisher's Exakt Test

An Hand der intraoperativen Hegar-Stift-Messungen wurden die Patienten in 3 Untergruppen (<22 mm, 23-24 mm, >25 mm) eingeteilt.

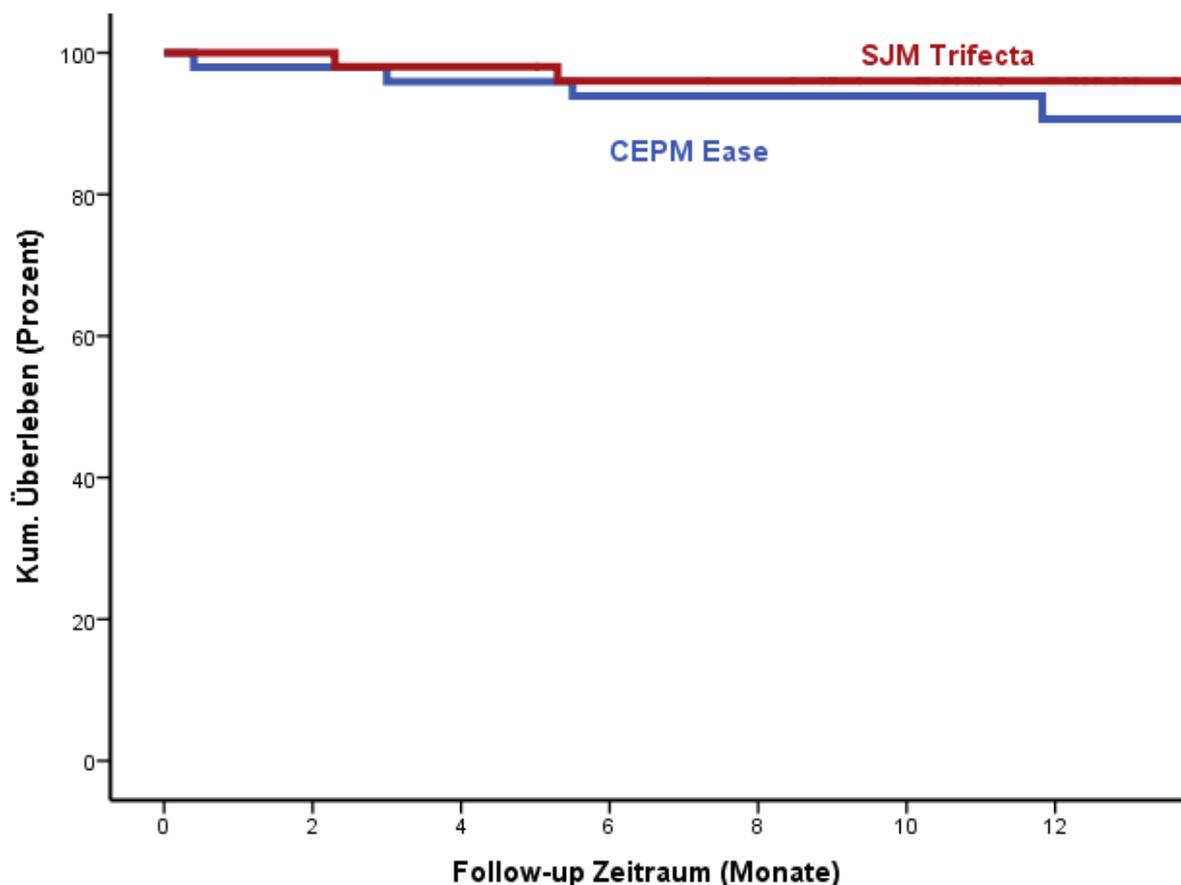
Tabelle 8: Anzahl der implantierten Prothesen nach Annulusdurchmesser gruppiert

Klappengröße	<22mm		23-24mm		>25mm	
	CEPM Ease™	SJM Trifecta™	CEPM Ease™	SJM Trifecta™	CEPM Ease™	SJM Trifecta™
19		1				
21	5	10	1			
23	1	1	13	19	2	3
25			3		18	9
27					4	4

5.3 Überleben

Das Gesamtüberleben nach 1 Jahr betrug in der CEPM Ease™ Gruppe 90,6% (95% CI [81,1%; 100%]) und in der SJM Trifecta™ Gruppe 96,0% (95% CI [90,8%; 100%]). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen den beiden Gruppen (McNemar Test; P=0,625). In der CEPM Ease™ Gruppe starben nach Entlassung aus dem Krankenhaus insgesamt 3 Patienten. Zwei Patienten starben an einer Prothesenendokarditis und ein Patient an den Komplikationen einer fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. In der SJM Trifecta™ Gruppe gab es keinen klappenbedingten Tod während des Follow-up Zeitraums. Ein Patient dieser Gruppe starb bei einem Unfall und ein Patient an einem metastasierten Prostatakarzinom.

Tabelle 9: Überleben nach einem Jahr (Kaplan-Meier-Kurve)



5.4 Klappenbedingte Komplikationen

Der McNemar Test zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede in den klappenbedingten Komplikationen zwischen den beiden Patientenkollektiven ($P=0,359$). Klappenbedingte Komplikationen traten bei 12 Patienten (24,5%) in der CEPM Ease™ Gruppe und bei 7 Patienten (13,7%) in der SJM Trifecta™ Gruppe auf. Es gab in beiden Gruppen keinen Fall von struktureller Klappendegeneration. Im SJM Trifecta™ Kollektiv gab es zwei Patienten mit einem kleinen paravalvulären Leck. Auf Grund fehlender Klinik wurden die Patienten konservativ behandelt.

5.4.1 Thromboembolien

Thromboembolische Ereignisse traten bei 3 Patienten in der CEPM Ease™ Gruppe und bei einem Patienten in der SJM Trifecta™ Gruppe auf (McNemar Test; $P=0,625$). Die Freiheit von Thromboembolien nach einem Jahr war in der CEPM Ease™ Gruppe 92,5% (95% CI [84,5%; 100%]) und in der SJM Trifecta™ Gruppe 98,0% (95% CI [94%; 100%]).

5.4.2 Blutungen

Blutungen traten bei 7 Patienten in der CEPM Ease™ Gruppe und bei 4 Patienten in der SJM Trifecta™ Gruppe auf (McNemar-Bowker Test; $P=0,607$). In jeweils einem Fall pro Gruppe handelte es sich um eine schwere Blutung, die eine stationäre Aufnahme und Bluttransfusionen erforderte. Die Freiheit von schweren Blutungskomplikationen nach einem Jahr betrug in der CEPM Ease™ Gruppe 97,9% (95% CI [94,0%; 100%]) und 100% in der SJM Trifecta™ Gruppe.

5.4.3 Neurologische Komplikationen

In der CEPM Ease™ Gruppe hatten 3 Patienten eine transiente ischämische Attacke (TIA) und ein Patient erlitt einen Schlaganfall. In der SJM Trifecta™ Gruppe erlitt ebenfalls ein Patient einen Schlaganfall. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den neurologischen Komplikationen zwischen den beiden Kollektiven (Fisher Exakt Test; P=0,178).

5.4.4 Prothesenendokarditis

Der McNemar Test zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Prothesenendokarditis zwischen den beiden Klappen (P=0,375). Während des Follow-up gab es zwei Fälle von Prothesenendokarditis in der CEPM Ease™ Gruppe. Beide Patienten starben innerhalb von drei Monaten nach der ursprünglichen Operation. Einer der beiden Patienten wurde reoperiert, der andere wurde nur antibiotisch behandelt. Es gab einen Patienten mit Prothesenendokarditis in der SJM Trifecta™ Gruppe, welcher antibiotisch behandelt wurde. Die Freiheit von Prothesenendokarditis nach einem Jahr betrug in der CEPM Ease™ Gruppe 95,8% (95% CI [90,3%; 100%]) und in der SJM Trifecta™ Gruppe 98,0% (95% CI [94,1%; 100%]).

5.5 Hämodynamik

Gruppiert nach den verschiedenen Aortenannulusdurchmessern (≤ 22 mm; 23-24 mm; ≥ 25 mm) lagen die mittleren Druckgradienten (MPG) in der SJM Trifecta™ Gruppe im Mittel bei $7,2 \pm 4,6$ mmHg (Median 6,5 mmHg [Range 1,0-14,6 mmHg]), $6,3 \pm 4,1$ mmHg (Median 5,6 mmHg [Range 0,4-12,5 mmHg]) und $7,1 \pm 2,4$ (Median 7,0 mmHg [Range 3,6-11,5 mmHg]) mmHg und in der CEPM Ease™ Gruppe bei $18,0 \pm 5,0$ mmHg (Median 17,8 mmHg [Range 13,3-23,2 mmHg]), $11,5 \pm 3,0$ mmHg (Median 11,7 mmHg [Range 7,5-19,0 mmHg]) und $12,1 \pm 3,6$ mmHg (Median 11,3 mmHg [Range 6,9-18,8 mmHg]). Nach einem Jahr lagen die MPG in der SJM Trifecta™ Gruppe bei $10,0 \pm 4,3$ mmHg (Median 9,0 mmHg [Range 3,0-16,0 mmHg]), $10,6 \pm 5,2$ mmHg (Median 10,0 mmHg [Range 4,0-20,0 mmHg]) und $8,0 \pm 2,8$ mmHg (Median 8,0 mmHg [Range 3,0-13,0 mmHg]) und in der CEPM Ease™ Gruppe bei $17,7 \pm 4,5$ mmHg (Median 16,7 mmHg [Range 13,8-22,7 mmHg]), $13,3 \pm 4,3$ mmHg (Median 12,5 mmHg [8,7-26,0 mmHg]) und $11,8 \pm 3,2$ mmHg (Median 11,8 mmHg [Range 6,5-18,2 mmHg]).

Direkt postoperativ lagen die effektiven Öffnungsflächen in den Untergruppen (≤ 22 mm; 23-24 mm; ≥ 25 mm) im Mittel bei $1,7 \pm 0,5$ cm² (Median 1,7 cm² [Range 1,2-2,8 cm²]), $2,2 \pm 0,5$ cm² (Median 2,1 cm² [Range 1,4-3,4 cm²]) und $2,0 \pm 0,5$ cm² (Median 2,0 cm² [Range 1,0-2,7 cm²]) in der SJM Trifecta™ Gruppe und bei $1,3 \pm 0,5$ cm² (Median 1,2 cm² [Range 0,9-2,0 cm²]), $1,9 \pm 0,4$ cm² (Median 1,9 cm² [Range 1,3-2,9 cm²]) und $1,9 \pm 0,5$ cm² (Median 1,9 cm² [Range 1,0-2,8 cm²]) in der CEPM Ease™ Gruppe. Nach einem Jahr lagen die effektiven Öffnungsflächen in der SJM Trifecta™ Gruppe bei $1,5 \pm 0,3$ cm² (Median 1,5 cm² [Range 1,0-1,9 cm²]), $1,8 \pm 0,4$ cm² (Median 1,7 cm² [Range 1,1-2,7 cm²]) und $1,7 \pm 0,4$ cm² (Median 1,7 cm² [Range 1,2-2,5 cm²]) und in der CEPM Ease™ Gruppe bei $1,2 \pm 0,3$ cm² (Median 1,1 cm² [Range 0,9-1,5 cm²]), $1,6 \pm 0,5$ cm² (Median 1,5 cm² [Range 1,1-2,7 cm²]) und $1,8 \pm 0,3$ cm² (Median 1,7 cm² [Range 1,4-2,6 cm²])

Die hämodynamischen Ergebnisse sind in den Tabellen 10 bis 15 dargestellt.

Tabelle 10: Hämodynamik früh postoperativ

		CEPM Ease™	SJM Trifecta™	P-Wert
<22mm	MPG früh postop	18,02 ± 4,96	7,21 ± 4,58	0,016^a
	EOA früh postop	1,30 ± 0,46	1,74 ± 0,50	0,214^a
	EOAI früh postop	0,75 ± 0,21	1,00 ± 0,34	0,214^a
23-24mm	MPG früh postop	11,50 ± 3,01	6,27 ± 4,05	0,001^a
	EOA früh postop	1,87 ± 0,43	2,21 ± 0,5	0,056^a
	EOAI früh postop	0,95 ± 0,22	1,13 ± 0,29	0,148^a
>25mm	MPG früh postop	12,09 ± 3,62	7,14 ± 2,43	0,000^a
	EOA früh postop	1,85 ± 0,46	1,99 ± 0,51	0,370^a
	EOAI früh postop	0,92 ± 0,21	0,97 ± 0,22	0,327^a
alle Annulusgrößen	MPG früh postop	12,11 ± 3,80	6,95 ± 4,06	0,000^b
	EOA früh postop	1,80 ± 0,44	2,03 ± 0,50	0,047^b
	EOAI früh postop	0,92 ± 0,21	1,04 ± 0,28	0,032^b

MPG, mittlerer Druckgradient (mmHg); EOA, effektive Öffnungsfläche (cm²) ; EOAI, körpergewichtsadaptierte effektive Öffnungsfläche (cm²/m²); Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung; ^aMann-Whitney U Test; ^bWilcoxon Vorzeichen Rang Test

Tabelle 11: MPGs früh postoperativ

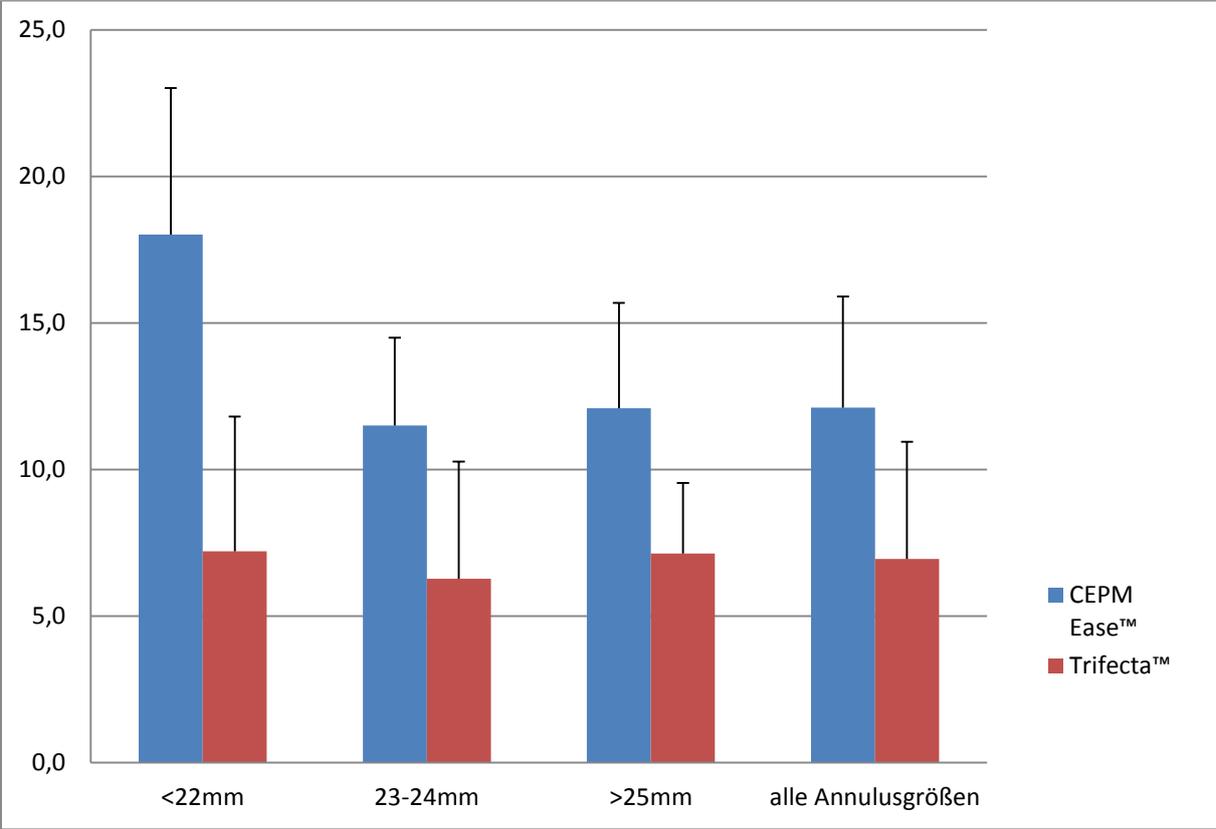


Tabelle 12: EOAls früh postoperativ

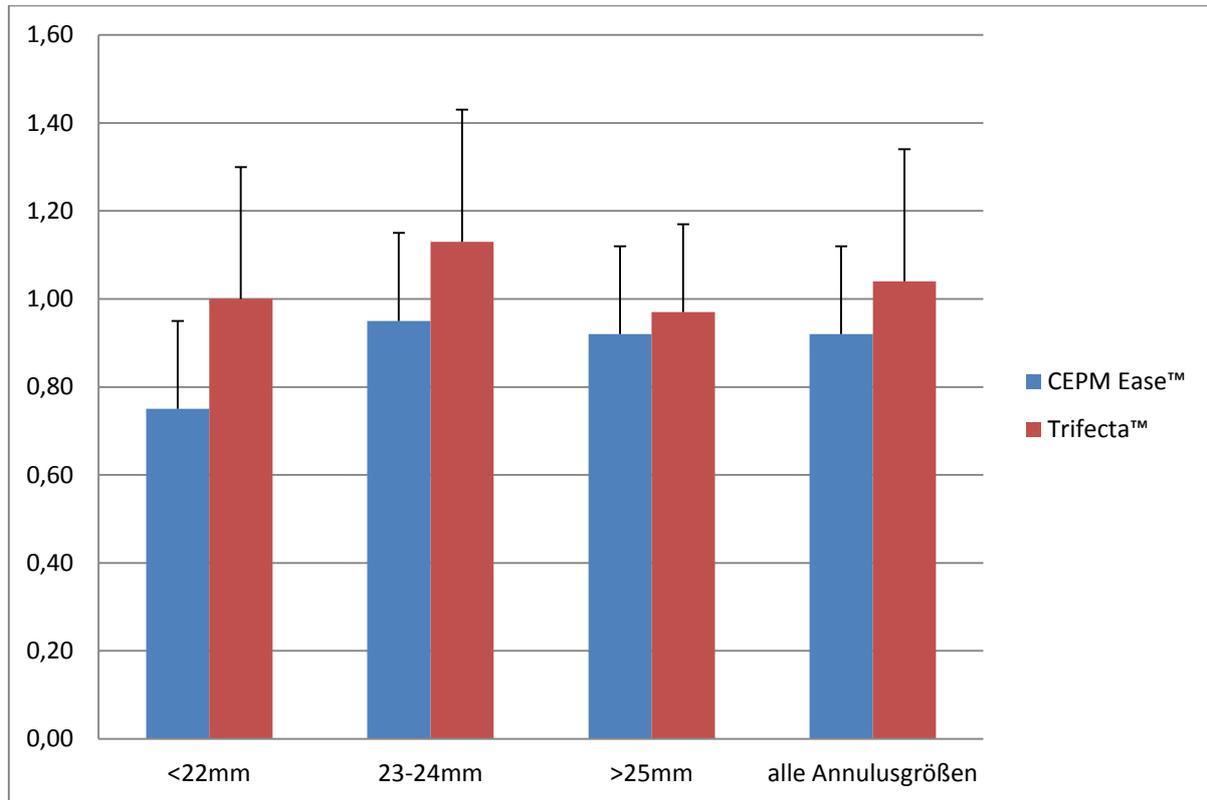


Tabelle 13: Hämodynamik 1 Jahr postoperativ

		CEPM Ease™	SJM Trifecta™	P-Wert
<22mm	MPG 1 Jahr postop	17,73 ± 4,51	10,01 ± 4,30	0,038^a
	EOA 1 Jahr postop	1,16 ± 0,30	1,49 ± 0,29	0,170^a
	EOAI 1 Jahr postop	0,69 ± 0,22	0,83 ± 0,21	0,368^a
23-24mm	MPG 1 Jahr postop	13,27 ± 4,25	10,64 ± 5,18	0,202^a
	EOA 1 Jahr postop	1,64 ± 0,48	1,75 ± 0,42	0,250^a
	EOAI 1 Jahr postop	0,82 ± 0,20	0,91 ± 0,25	0,202^a
>25mm	MPG 1 Jahr postop	11,77 ± 3,17	8,01 ± ,82	0,002^a
	EOA 1 Jahr postop	1,83 ± 0,34	1,70 ± 0,40	0,314^a
	EOAI 1 Jahr postop	0,92 ± 0,16	0,84 ± 0,21	0,107^a
alle Annulusgrößen	MPG 1 Jahr postop	12,86 ± 3,80	9,40 ± 4,27	0,001^b
	EOA 1 Jahr postop	1,69 ± 0,42	1,66 ± 0,39	0,839^b
	EOAI 1 Jahr postop	0,86 ± 0,18	0,86 ± 0,22	0,689^b

MPG, mittlerer Druckgradient (mmHg); EOA, effektive Öffnungsfläche (cm²); EOAI, körperrgewichtsadaptierte effektive Öffnungsfläche (cm²/m²); Ergebnisse als Mittelwerte ± Standardabweichung; ^aMann-Whitney U Test, ^bWilcoxon Vorzeichen Rang Test

Tabelle 14: MPGs 1 Jahr postoperativ

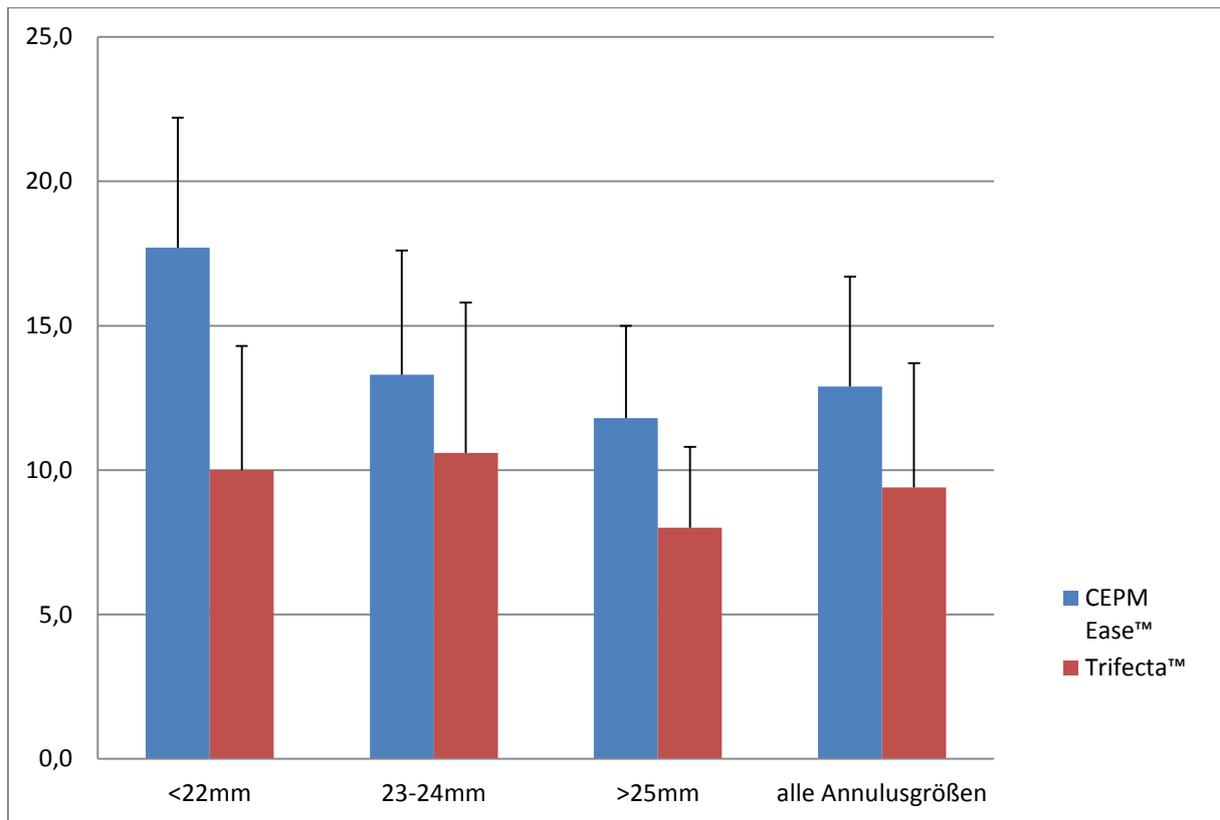
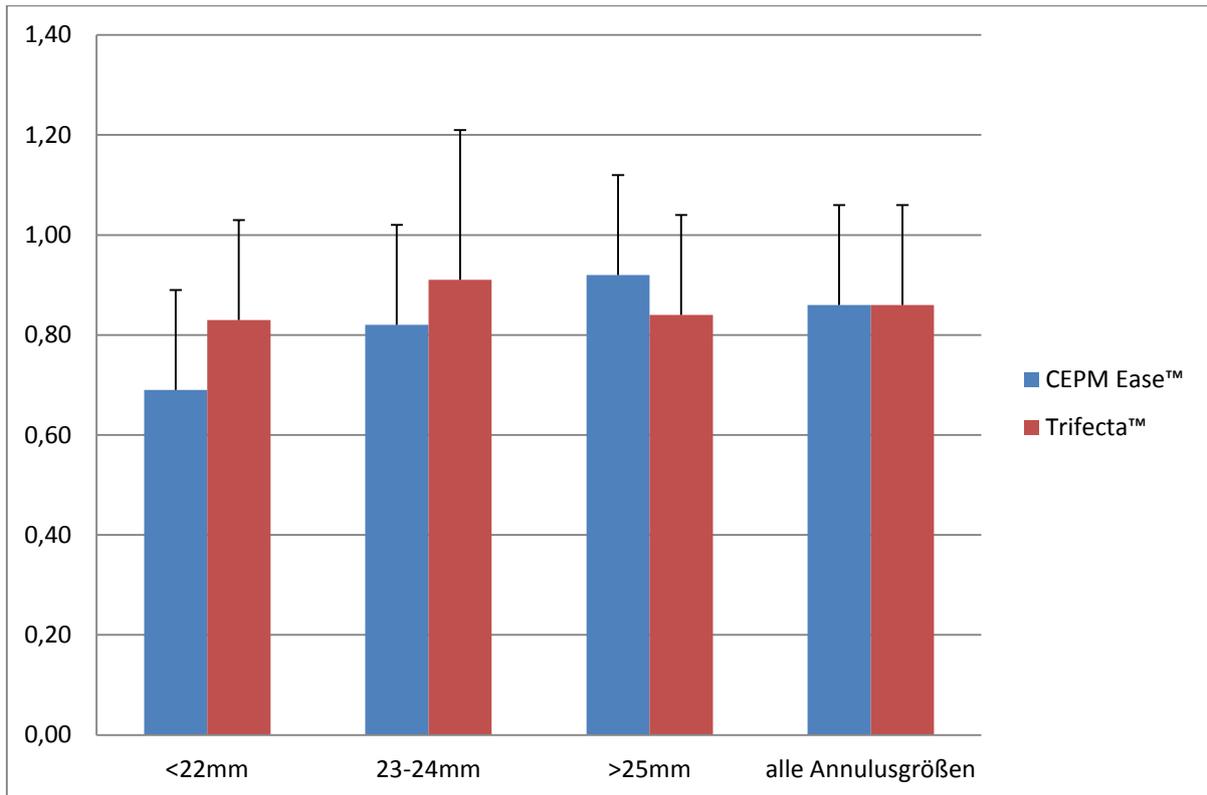


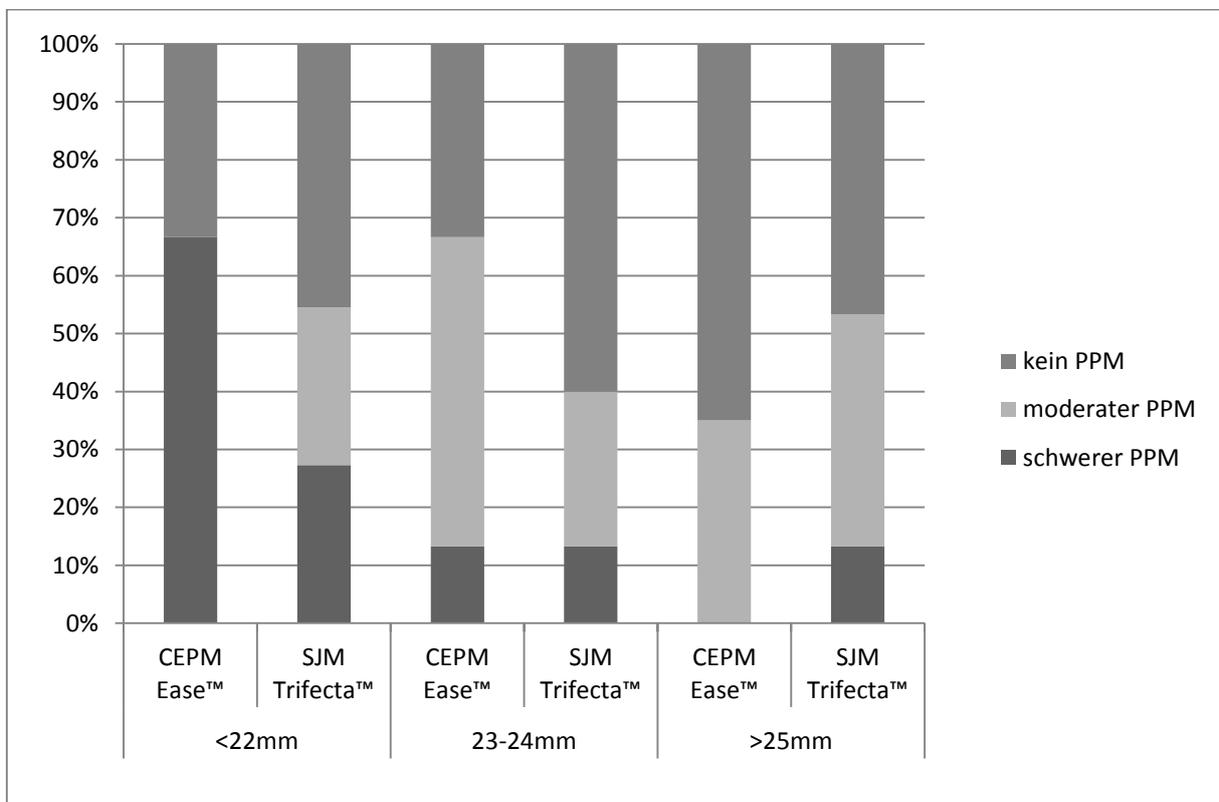
Tabelle 15: EOAls 1 Jahr postoperativ



5.6 Patienten-Prothesen-Mismatch

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von moderatem oder schwerem Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) bei den beiden Klappenprothesen (McNemar-Bowker Test; $P=0,873$). Die Häufigkeiten von moderatem und schwerem Patienten-Prothesen-Mismatch nach einem Jahr sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Patienten-Prothesen-Mismatch



5.7 Linksventrikulärer Massenrückgang

Ein Jahr nach der Operation kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Abnahme der linksventrikulären Masse (Wilcoxon Vorzeichen Rang Test; P=0,000 in der CEPM Ease™ Gruppe und P=0,047 in der SJM Trifecta™ Gruppe). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der linksventrikulären Masse präoperativ und nach einem Jahr zwischen den beiden Kollektiven (Wilcoxon Vorzeichen Rang Test; P=0,929 präoperativ und P=0,723 nach 1 Jahr) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Linksventrikulärer Massenrückgang

	präop LVMI	N	LVMI 1-Jahr postop	N	P-Wert*
CEPM Ease™	161,39 ± 51,31	27	102,13 ± 44,56	36	0,000
SJM Trifecta™	152,43 ± 37,08	19	124,75 ± 70,41	23	0,047
P-Wert**	0,929		0,723		

LVMI, köpergewichtsadaptierte linksventrikuläre Masse. Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung; * Unterschied zwischen prä- und postop; ** Unterschied zwischen den beiden Prothesen

6 Diskussion

Die Hauptergebnisse der Studie sind:

- Die SJM Trifecta™ Bioprothese zeigt früh postoperativ niedrigere mittlere Druckgradienten als die CEPM Ease™ Bioprothese bei kleinen (≤ 22 mm), mittleren (23-24 mm) und großen (≥ 25 mm) Aortenannulusdurchmessern. Nach einem Jahr sind die mittleren Druckgradienten in der SJM Trifecta™ Gruppe niedriger bei kleinen (≤ 22 mm) und großen (≥ 25 mm) Annulusdurchmessern.
- Die SJM Trifecta™ Bioprothese zeigt frühpostoperativ im gesamten Patientenkollektiv (alle Annulusgrößen [18-29mm]) höhere EOAs und EOAls als die CEPM Ease™ Bioprothese. Nach einem Jahr zeigten sich bei den Klappenöffnungsflächen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Prothesen über alle Annulusgrößen (18-29 mm). Frühpostoperativ und nach einem Jahr zeigten sich bei den Klappenöffnungsflächen keine signifikanten Unterschiede in den Untergruppen (≤ 22 mm, 23-24 mm, ≥ 25 mm).
- Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven in Bezug auf den linksventrikulären Massenrückgang und in Bezug auf das Auftreten von Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM).
- Das Überleben sowie die Häufigkeit von klappenbedingten Komplikationen (zum Beispiel Prothesenendokarditis, schwere Blutungen und Thromboembolien) waren vergleichbar in den beiden Gruppen.

Aktuell sind nur zwei Studien verfügbar, die hämodynamische Daten der neuen SJM Trifecta™ Bioprothese mit Bioprothesen anderer Hersteller vergleichen. In der nichtrandomisierten Beobachtungsstudie von Wendt und Kollegen wurden 346 konsekutive Patienten nach chirurgischem Aortenklappenersatz (AKE) entweder mit der SJM Trifecta™, der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ oder der CEPM Ease™ Bioprothese untersucht (Wendt, Thielmann et al. 2014). In einer multivariaten Kovarianz Analyse zeigen Wendt und Kollegen, dass die Auswahl der Klappenprothese nach 6 Monaten keinen Einfluss auf den mittleren

Druckgradienten und die Klappenöffnungsfläche hat (Wendt, Thielmann et al. 2014). Andererseits beschreiben Ugur und Kollegen in einer retrospektiven Analyse von 1436 Patienten nach AKE entweder mit der SJM Trifecta™, der Sorin Mitroflow™ oder der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Bioprothese frühpostoperativ eine signifikant bessere Hämodynamik der SJM Trifecta™ im Vergleich zu den anderen beiden Klappen (Ugur, Suri et al. 2014). In beiden Studien wurden die Bioprothesen anhand der vom Hersteller angegebenen Größen verglichen (Wendt, Thielmann et al. 2014; Ugur, Suri et al. 2014). Diese Methode des Vergleichs verschiedener Klappenprothesen ist jedoch kontrovers. Wie von unserer Studiengruppe in früheren Untersuchungen beschrieben wurde, unterscheiden sich die geometrischen Dimensionen von Prothesen der gleichen Größe von verschiedenen Herstellern (Botzenhardt, Eichinger et al. 2005; Eichinger, Botzenhardt et al. 2005; Guenzinger, Eichinger et al. 2008). Die gleiche Klappengröße bedeutet nicht automatisch denselben Außendurchmesser des Klappenrings. Das heißt, dass bei demselben Patienten unterschiedliche Klappengrößen von unterschiedlichen Herstellern passend sein können (Botzenhardt, Eichinger et al. 2005; Eichinger, Botzenhardt et al. 2005; Guenzinger, Eichinger et al. 2008).

Um die Hämodynamik von verschiedenen Prothesen zu vergleichen empfehlen wir Bezug auf den Durchmesser des nativen Aortenklappenrings zu nehmen. Dafür verwenden wir in unserer Studie Hegar-Stifte, mit denen intraoperativ nach Entkalkung des nativen Klappenrings und vor der Implantation der Prothese der Aortenklappenannulus gemessen wird.

6.1 Überleben

In unserer Studie liegt die 30-Tages-Sterblichkeit in der SJM Trifecta™ Gruppe bei 0,0% in der CEPM Ease™ Gruppe bei 2,0%. Dies ist vergleichbar mit der prospektiven, klinischen Multicenterstudie von Bavaria und Kollegen, die über eine 30-Tages-Sterblichkeit von 1,8% in 1014 Patienten nach AKE mit der SJM Trifecta™ Bioprothese berichtet (Bavaria, Desai et al. 2014). Wyss und Kollegen berichten über eine Krankenhausletalität von 2,2% nach AKE mit der CEPM Ease™ Bioprothese in 270 Patienten (Wyss, Bigler et al. 2010). In der retrospektiven Studie von Wendt und Kollegen mit insgesamt 346 Patienten liegt die 30-Tages-Sterblichkeit in der SJM Trifecta™ Gruppe bei 8,3%, in der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Gruppe bei 15% und in der CEPM Ease™ Gruppe bei 7,1% (Wendt, Thielmann et al. 2014). Die höhere Letalität in dieser Studie könnte anhand des älteren Patientenkollektives (66 Jahre versus 72-75 Jahre) und anhand der höheren Rate an Kombinationseingriffen, vor allem Aortenwurzelerweiterungen, erklärt werden (Wendt, Thielmann et al. 2014). Aortenwurzelerweiterungen wurden in der SJM Trifecta™ Gruppe in 9,1% (11/121 Patienten), in der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Gruppe in 25,4% (32/126 Patienten) und in der CEPM Ease™ Gruppe in 12,1% (12/99 Patienten) der Fälle durchgeführt (Wendt, Thielmann et al. 2014). In unserer Studie wurde nur bei einem Patienten in der SJM Trifecta™ Gruppe eine Aortenwurzelerweiterung durchgeführt.

In unserer Kohorte liegt das Gesamtüberleben nach einem Jahr in der SJM Trifecta™ Gruppe bei 96% und in der CEPM Ease™ Gruppe bei 90,6%. Bezüglich des SJM Trifecta™ Kollektives sind unsere Daten mit der Studie von Bavaria und Kollegen mit einem Gesamtüberleben von 95,8% nach einem Jahr vergleichbar (Bavaria, Desai et al. 2014). Das Überleben in der CEPM Ease™ Gruppe ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Dalmau und Kollegen, die über ein Gesamtüberleben von 100% in 54 Patienten berichten (Dalmau, Gonzalez-Santos et al. 2011).

6.2 Hämodynamik

Früh postoperativ und nach einem Jahr sind unsere hämodynamischen Daten in der SJM Trifecta™ Gruppe vergleichbar mit den Ergebnissen von Bavaria und Kollegen bei 1014 Patienten (Bavaria, Desai et al. 2014). Unmittelbar postoperativ liegen deren mittleren Druckgradienten über alle Klappengrößen (19-29 mm) zwischen 9,3 mmHg und 4,1 mmHg und nach einem Jahr zwischen 10,7 mmHg und 4,7 mmHg (Bavaria, Desai et al. 2014).

In unserer CEPM Ease™ Gruppe sind die mittleren Druckgradienten (MPGs) unmittelbar postoperativ ähnlich den Werten von Wendt und Kollegen mit Gradienten von 15,0 mmHg, 9,9 mmHg und 8,0 mmHg für die Klappengrößen 21, 23 und 25 (Wendt, Thielmann et al. 2014). Zum Zeitpunkt der Verfassung der Dissertation gab es keine 1-Jahres Daten zur Hämodynamik der CEPM Ease™ Bioprothese. Nach einem Jahr sind die MPGs unserer CEPM Ease™ Kohorte jedoch höher als die MPGs der Gruppe von Dalmau und Kollegen bei 40 Patienten 1 Jahr nach AKE mit der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Bioprothese (Dalmau, Mariagonzalez-Santos et al. 2006). Diese Arbeitsgruppe berichtet über MPGs zwischen $11,9 \pm 4,1$ mmHg und $8,4 \pm 2,6$ mmHg in allen Klappengrößen (19-25 mm) (Dalmau, Mariagonzalez-Santos et al. 2006).

In unserem Patientenkollektiv sind die mittleren Druckgradienten der SJM Trifecta™ Klappe früh postoperativ signifikant niedriger als die der CEPM Ease™ Klappe, sowohl in den Untergruppen (≤ 22 mm, 23-24 mm, ≥ 25 mm) als auch im gesamten Kollektiv. Nach einem Jahr sind sie noch signifikant niedriger bei den kleinen (≤ 22 mm) und großen (≥ 25 mm) Annulusgrößen. Die Öffnungsflächen sind in der Trifecta™ Gruppe früh postoperativ über alle Annulusgrößen (18-29 mm) größer als in der CEPM Ease™ Gruppe. Dies könnte durch verschiedene neue Konstruktionsmerkmale der SJM Trifecta™ Klappe bedingt sein, wie zum Beispiel den dünnen Titanstent, die vertikalen Stentpfosten oder die Befestigung der Rinderperikardsegel an der Außenseite von Nahring und Stent. Im Gegensatz dazu sind die Klappensegel der CEPM Ease™ Prothese an der Innenseite von Stent und Nahring befestigt. Die Segel der SJM Trifecta™ Klappe können sich durch die Befestigung an der Außenseite

komplett öffnen und die Dicke der Segel selbst ist nicht mehr relevant. All diese Faktoren tragen dazu bei, dass der effektive Innendurchmesser der Prothese vergrößert wird.

Trotz niedriger MPGs in der SJM Trifecta™ Gruppe, berichten Koene und Kollegen in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 2276 Patienten, dass erhöhte Druckgradienten das Langzeitüberleben nach AVR nicht beeinflussen (Koene, Soliman Hamad et al. 2014).

Die EOAs in unserem SJM Trifecta™ Kollektiv sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Bavaria und Kollegen. In dieser Multicenterstudie sind die EOAs über alle Klappengrößen (19-29 mm) unmittelbar postoperativ zwischen 1,6 cm² und 2,5 cm² und nach einem Jahr zwischen 1,4 cm² und 2,4 cm² (Bavaria, Desai et al. 2014). Die Klappenöffnungsflächen unserer CEPM Ease™ Gruppe sind vergleichbar mit den Daten von Dalmau und Kollegen bei 40 Patienten nach AKE mit der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Bioprothese (Dalmau, Mariagonzalez-Santos et al. 2006).

Frühpostoperativ gibt es in unserer Studie zwischen den beiden Prothesen (SJM Trifecta™, CEPM Ease™) innerhalb der Untergruppen (<22 mm, 23-24 mm, >25 mm) keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Klappenöffnungsflächen (EOA, EOAI). Nach einem Jahr zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Klappenöffnungsflächen (EOA, EOAI), sowohl in den Untergruppen (<22 mm, 23-24 mm, >25 mm) als auch im Gesamtkollektiv über alle Annulusgrößen (18-29 mm). Trotzdem sind die MPGs in der SJM Trifecta™ Gruppe wie bereits erwähnt signifikant niedriger. Der Grund für dieses Phänomen bleibt unklar. Eine Erklärung könnte die kleine Anzahl an Patienten in den einzelnen Gruppen sein, insbesondere bei den kleinen Annulusdurchmessern. Deshalb ist es wichtig weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und längerem Follow-up durchzuführen.

6.3 Patienten-Prothesen-Mismatch

Wie Blais und Kollegen bereits zeigen, ist PPM ein starker und unabhängiger Risikofaktor für das Kurzzeitüberleben nach AKE (Blais, Dumesnil et al. 2003). Die Häufigkeit von PPM wird in der Literatur zwischen 19% und 70% angegeben (Blais, Dumesnil et al. 2003).

In der Studie von Wendt und Kollegen tritt moderates PPM zu 21% in der SJM Trifecta™ Gruppe, zu 23% in der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Gruppe und zu einem Prozent in der CEPM Ease™ Gruppe auf (Wendt, Thielmann et al. 2014). Schweres PPM kommt bei keinem der 346 Patienten vor (Wendt, Thielmann et al. 2014). Die im Vergleich zu unseren Daten niedrige Rate an moderatem und schweren PPM könnte dadurch bedingt sein, dass Wendt und Kollegen in 9,1% der SJM Trifecta™ Gruppe, in 25,4% der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Gruppe und in 12,1% der CEPM Ease™ Gruppe eine Erweiterung der Aortenwurzel durchgeführt haben (Wendt, Thielmann et al. 2014). Betrachtet man die 30-Tages-Sterblichkeit in dieser Arbeit (8,3% in der SJM Trifecta™ Gruppe, 15% in der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Gruppe und 7,1% in der CEPM Ease™ Gruppe), dann kann man spekulieren, dass eine Aortenwurzelerweiterung zur Vermeidung von PPM mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität verbunden ist (Wendt, Thielmann et al. 2014).

Ruzicka und Kollegen analysieren in einer retrospektiven Studie insgesamt 336 Patienten nach biologischem AKE mit 5 verschiedenen Prothesen (Carpentier-Edwards Perimount Magna™, Medtronic Mosaic™, Medtronic Mosaic Ultra™, SJM Epic Supra™ und Sorin Soprano™) (Ruzicka, Hettich et al. 2009). 6 Monate postoperativ beträgt die Häufigkeit von moderatem PPM bei der Carpentier-Edwards Perimount Magna™ Prothese 43%, 21% und 17% in den Annulusgrößen ≤ 22 mm, 23-24 mm und ≥ 25 mm (Ruzicka, Hettich et al. 2009). Über alle Annulusgrößen beträgt die Häufigkeit von moderatem PPM dieser Klappe 30% und die Häufigkeit von schwerem PPM 7% (Ruzicka, Hettich et al. 2009). Diese Resultate sind vergleichbar mit unserer CEPM Ease™ Kohorte mit einer Inzidenz von moderatem PPM von 39,5% und einer Inzidenz von schwerem PPM von 10,5% ein Jahr postoperativ. In unserem SJM Trifecta™ Kollektiv liegt die Häufigkeit von moderatem PPM bei 31,7% und von schwerem

PPM bei 17,1% über alle Annulusgrößen (18-29 mm). Insgesamt gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von moderatem und schwerem PPM zwischen unseren beiden Kohorten.

Wie bereits von Ruzicka und Kollegen beschrieben, lässt sich auch bei Prothesen, die zur komplett supraannulären Implantation bestimmt sind, PPM nicht immer vermeiden (Ruzicka, Hettich et al. 2009). Die Wahl einer Rinderperikardklappe führt jedoch zu einer besseren Hämodynamik und zu einer, im Vergleich zu porcinen Klappen, niedrigeren Inzidenz von PPM (Ruzicka, Hettich et al. 2009). Bei der Entscheidung der operativen Strategie sollte der Chirurg immer das erhöhte operative Risiko einer Aortenwurzelerweiterung gegen das erhöhte Risiko durch moderates oder schweres PPM im Kurzzeitverlauf abwägen (Blais, Dumesnil et al. 2003; Wendt, Thielmann et al. 2014).

6.4 Linksventrikulärer Massenrückgang

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Letalität (Levy, Garrison et al. 1990).

Der Rückgang der linksventrikulären Masse ist nach einem Jahr sowohl in der CEPM Ease™ als auch in der SJM Trifecta™ Gruppe signifikant. Präoperativ und 1 Jahr postoperativ gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der linksventrikulären Masse zwischen den beiden Gruppen.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Studien, die sich mit dem linksventrikulären Massenrückgang nach biologischem AKE entweder mit der CEPM Ease™ oder mit der SJM Trifecta™ Prothese beschäftigen. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten von Tasca et al., die 88 konsekutive Patienten mit kleinem Aortenannulus nach AKE mit der Carpentier-Edwards Perimount™ Prothese untersuchten (Tasca, Brunelli et al. 2003). Die Autoren berichten über einen Rückgang der linksventrikulären Masse im Mittel von 20% nach einem Jahr (Tasca, Brunelli et al. 2003).

Trotz eines signifikanten linksventrikulären Massenrückgangs in unserer Studienpopulation, haben nach 1 Jahr immer noch 33,3% der Patienten in der CEPM Ease™ Gruppe und 52,2% der Patienten in der SJM Trifecta™ Gruppe einen hypertrophierten linken Ventrikel. Auch in der Studie von Tasca et al. haben noch 44 - 68% der Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie (Tasca, Brunelli et al. 2003).

Dellgren und Kollegen beschreiben jedoch, dass der Rückgang der linksventrikulären Masse nicht nur von der Hämodynamik der Klappe beeinflusst wird, sondern auch durch nicht-hämodynamische Faktoren, wie zum Beispiel den Genotyp, oder durch eine persistierende arterielle Hypertonie (Dellgren, Eriksson et al. 1999).

6.5 Handling und Implantation

Durch niedrigere Druckgradienten und größere Öffnungsflächen ist die SJM Trifecta™ Klappe besonders für Patienten mit einem kleinen Aortenannulus geeignet. Allerdings ist das Gerüst der Klappe sehr zart. Dies macht es manchmal schwierig die Prothese bei Patienten mit einem kleinen Aortenannulus einzuführen.

6.6 Limitationen

Die beiden Patientenkollektive sind klein. Es handelt sich um eine nicht-randomisierte retrospektive Studie und es wurde nur ein Kurzzeit-Follow-up durchgeführt. Zudem wurden keine Belastungsdaten erhoben.

7 Schlussfolgerung

Die SJM Trifecta™ Bioprothese zeigt frühpostoperativ und nach einem Jahr niedrigere mittlere Druckgradienten als die CEPM Ease™ Bioprothese. Sie zeigt frühpostoperativ auch größere effektive Klappenöffnungsflächen. Nach einem Jahr gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den berechneten effektiven Klappenöffnungsflächen. Es gibt auch keine statistisch signifikanten Unterschiede im linksventrikulären Massenrückgang, im Auftreten von Patienten-Prothesen-Mismatch, sowie im Auftreten von klappenbedingten Komplikationen. Schweres PPM ist in beiden Kollektiven selten.

Es sind weitere Untersuchungen notwendig, die sich mit der Haltbarkeit und der Langzeit-Hämodynamik dieser neuen Bioprothesen beschäftigen, insbesondere mit der der SJM Trifecta™.

8 Zusammenfassung

Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war es das neue Konstruktionskonzept der St. Jude Medical Trifecta™ Bioprothese mit dem etablierten Konzept der CEPM Ease™ Bioprothese zu vergleichen. Dazu wurden hämodynamische und klinische Daten früh postoperativ und nach einem Jahr erhoben.

Patienten und Methoden

Zwischen 10/2007 und 10/2008 erhielten 61 Patienten einen Aortenklappenersatz mit der CEPM Ease™ Prothese. Zwischen 01/2009 und 01/2012 erhielten 216 Patienten einen Aortenklappenersatz mit der SJM Trifecta™ Prothese. Aus diesen beiden Gruppen wurde ein gematchtes Kollektiv mit jeweils 51 Patienten gebildet. Das Matching wurde 1:1 an Hand von Geschlecht, BSA, Alter und EF durchgeführt. Mittels eines Hegar-Stifts wurde intraoperativ der Aortenannulusdurchmesser bestimmt und es wurden Untergruppen (≤ 22 mm, 23-24 mm, ≥ 25 mm) gebildet. Die Daten zur Hämodynamik wurden mittels transthorakaler 2D-Echokardiografie erhoben.

Ergebnisse

Frühpostoperativ und nach einem Jahr liegen die mittleren Druckgradienten (MPGs) der SJM Trifecta™ Klappe in den verschiedenen Annulusgrößen (<22 mm, 23-24 mm, >25 mm) zwischen $7,2 \pm 4,6$ mmHg und $7,1 \pm 2,4$ mmHg beziehungsweise zwischen $10,0 \pm 4,3$ mmHg und $8,0 \pm 2,8$ mmHg und der CEPM Ease™ Klappe zwischen $18,0 \pm 5,0$ mmHg und $12,1 \pm 3,6$ mmHg beziehungsweise zwischen $17,7 \pm 4,5$ mmHg und $11,8 \pm 3,2$ mmHg. Die effektiven Öffnungsflächen (EOAs) reichten von $1,7 \pm 0,5$ cm² bis $2,0 \pm 0,5$ cm² beziehungsweise von $1,5 \pm 0,3$ cm² bis $1,7 \pm 0,4$ cm² in der SJM Trifecta™ Gruppe und von $1,3 \pm 0,5$ cm² bis $1,9 \pm 0,5$ cm² beziehungsweise von $1,2 \pm 0,3$ cm² bis $1,8 \pm 0,3$ cm² in der CEPM Ease™ Gruppe. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme der linksventrikulären Masse. Es gab keine

signifikanten Unterschiede im Auftreten von Patienten-Prothesen-Mismatch und im Auftreten von klappenbedingten Komplikationen zwischen den beiden Prothesen.

Schlussfolgerung

Die SJM Trifecta™ zeigte niedrigere mittlere Druckgradienten früh postoperativ und nach einem Jahr, sowie höhere EOAs und EOAls früh postoperativ. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von PPM, im linksventrikulären Massenrückgang, sowie im Auftreten von klappenbedingten Komplikationen zwischen den beiden Klappen.

9 Literaturverzeichnis

- Andreas, M., Wiedemann, D., Seebacher, G., Rath, C., Aref, T., Rosenhek, R., Heinze, G., Eigenbauer, E., Simon, P., Ruetzler, K., Hiesmayr, J.M., Moritz, A., Laufer, G., Kocher, A. "The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting." *Eur J Cardiothorac Surg* 46 (2014) 409 - 413
- Bauernschmitt, R., Schreiber, C., Bleiziffer, S., Ruge, H., Mazzitelli, D., Hutter, A., Tassani, P., Lange, R. "Transcatheter aortic valve implantation through the ascending aorta: an alternative option for no-access patients." *Heart Surg Forum* 12 (2009) E63 - 64
- Bavaria, J.E., Desai, N.D., Cheung, A., Petracek, M.R., Groh, M.A., Borger, M.A., Schaff, H.V. "The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study." *J Thorac Cardiovasc Surg* 147 (2014) 590 - 597
- Blais, C., Dumesnil, J.G., Baillet, R., Simard, S., Doyle, D., Pibarot, P. "Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement." *Circulation* 108 (2003) 983 - 988
- Bleiziffer, S., Ruge, H., Mazzitelli, D., Hutter, A., Opitz, A., Bauernschmitt, R., Lange, R. "Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations." *J Thorac Cardiovasc Surg* 138 (2009) 1073 - 1080
- Bonow, R.O., Carabello, B.A., Chatterjee, K., de Leon, A.C., Jr., Faxon, D.P., Freed, M.D., Gaasch, W.H., Lytle, B.W., Nishimura, R.A., O'Gara, P.T., O'Rourke, R.A., Otto, C.M., Shah, P.M., Shanewise, J.S. "2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol 52 (2008) e1 - 142

Botzenhardt, F., Eichinger, W.B., Bleiziffer, S., Guenzinger, R., Wagner, I.M., Bauernschmitt, R., Lange, R. "Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus." J Am Coll Cardiol 45 (2005) 2054 - 2060

Botzenhardt, F., Eichinger, W.B., Guenzinger, R., Bleiziffer, S., Wagner, I., Bauernschmitt, R., Lange, R. "Hemodynamic performance and incidence of patient-prosthesis mismatch of the complete supraannular perimount magna bioprosthesis in the aortic position." Thorac Cardiovasc Surg 53 (2005) 226 - 230

Chan, V., Jamieson, W.R., Germann, E., Chan, F., Miyagishima, R.T., Burr, L.H., Janusz, M.T., Ling, H., Fradet, G.J. "Performance of bioprostheses and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after aortic valve replacement." J Thorac Cardiovasc Surg 131 (2006) 1267 - 1273

Charitos, E.I., Takkenberg, J.J., Hanke, T., Gorski, A., Botha, C., Franke, U., Dodge-Khatami, A., Hoerer, J., Lange, R., Moritz, A., Ferrari-Kuehne, K., Hetzer, R., Huebler, M., Bogers, A.J., Stierle, U., Sievers, H.H., Hemmer, W. "Reoperations on the pulmonary autograft and pulmonary homograft after the Ross procedure: An update on the German Dutch Ross Registry." J Thorac Cardiovasc Surg 144 (2012) 813 - 821; discussion 821 - 823

Cowell, S.J., Newby, D.E., Prescott, R.J., Bloomfield, P., Reid, J., Northridge, D.B., Boon, N.A.

"A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis." *N Engl J Med* 352 (2005) 2389 - 2397

Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G.,

Anselme, F., Laborde, F., Leon, M.B. "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description."

Circulation 106 (2002) 3006 - 3008

Dalmau, M.J., Gonzalez-Santos, J.M., Blazquez, J.A., Sastre, J.A., Lopez-Rodriguez, J.,

Bueno, M., Castano, M., Arribas, A. "Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount Magna aortic bioprostheses: five-year results of a prospectively randomized study."

Eur J Cardiothorac Surg 39 (2011) 844 - 852; discussion 852

Dalmau, M.J., Mariagonzalez-Santos, J., Lopez-Rodriguez, J., Bueno, M., Arribas, A. "The

Carpentier-Edwards Perimount Magna aortic xenograft: a new design with an improved hemodynamic performance." *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5 (2006) 263 - 267

David, T.E. "Cusp repair in aortic valve procedures: advanced techniques." *Tex Heart Inst J*

40 (2013) 547 - 548

Dellgren, G., Eriksson, M.J., Blange, I., Brodin, L.A., Radegran, K., Sylven, C. "Angiotensin-

converting enzyme gene polymorphism influences degree of left ventricular hypertrophy and its regression in patients undergoing operation for aortic stenosis." *Am J Cardiol* 84 (1999) 909 - 913

- Devereux, R.B., Alonso, D.R., Lutas, E.M., Gottlieb, G.J., Campo, E., Sachs, I., Reichek, N.
"Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings." *Am J Cardiol* 57 (1986) 450 - 458
- Du Bois, D., Du Bois, E.F. "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916." *Nutrition* 5 (1989) 303 - 311; discussion 312 - 313
- Dweck, M.R., Boon, N.A., Newby, D.E. "Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium." *J Am Coll Cardiol* 60 (2012) 1854 - 1863
- Edmunds, L.H., Jr., Clark, R.E., Cohn, L.H., Grunkemeier, G.L., Miller, D.C., Weisel, R.D.
"Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations." *Eur J Cardiothorac Surg* 10 (1996) 812 - 816
- Eichinger, W.B., Botzenhardt, F., Wagner, I., Bleiziffer, S., Ruzicka, D.J., Guenzinger, R., Bauernschmitt, R., Lange, R. "Hemodynamic evaluation of the Sorin Soprano bioprosthesis in the completely supra-annular aortic position." *J Heart Valve Dis* 14 (2005) 822 - 827
- El Oakley, R., Kleine, P., Bach, D.S. "Choice of prosthetic heart valve in today's practice." *Circulation* 117 (2008) 253 - 256
- Evangelista, A., Tornos, P., Sambola, A., Permanyer-Miralda, G., Soler-Soler, J. "Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation." *N Engl J Med* 353 (2005) 1342 - 1349
- Funkat, A.K., Beckmann, A., Lewandowski, J., Frie, M., Schiller, W., Ernst, M., Hekmat, K., Gummert, J.F., Mohr, F.W. "Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on

behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery." Thorac Cardiovasc Surg 60 (2012) 371 - 382

Guenzinger, R., Eichinger, W.B., Botzenhardt, F., Bleiziffer, S., Wagner, I., Bauernschmitt, R., Wildhirt, S.M., Lange, R. "Rest and exercise performance of the Medtronic Advantage bileaflet valve in the aortic position." Ann Thorac Surg 80 (2005) 1319 - 1326

Guenzinger, R., Eichinger, W.B., Hettich, I., Bleiziffer, S., Ruzicka, D., Bauernschmitt, R., Lange, R. "A prospective randomized comparison of the Medtronic Advantage Supra and St Jude Medical Regent mechanical heart valves in the aortic position: is there an additional benefit of supra-annular valve positioning?" J Thorac Cardiovasc Surg 136 (2008) 462 - 471

Hammermeister, K., Sethi, G.K., Henderson, W.G., Grover, F.L., Oprian, C., Rahimtoola, S.H. "Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial." J Am Coll Cardiol 36 (2000) 1152 - 1158

Ionescu, M.I., Wooler, G.H., Smith, D.R., Grimshaw, V.A. "Mitral valve replacement with aortic heterografts in humans." Thorax 22 (1967) 305 - 313

Iung, B., Baron, G., Butchart, E.G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O.W., Tornos, P., Vanoverschelde, J.L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P., Vahanian, A. "A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." Eur Heart J 24 (2003) 1231 - 1243

Jian, B., Narula, N., Li, Q.Y., Mohler, E.R., 3rd, Levy, R.J. "Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve

interstitial cell calcification via apoptosis." *Ann Thorac Surg* 75 (2003) 457 - 465;
discussion 465 - 466

Kaemmerer, H. Erworbene Herzklappenfehler. In: Herold und Mitarbeiter (Hrsg.) *Innere Medizin, Dr.med. Gerd Herold - Selbstverlag* (2008) jährliche Neuauflage, 145-161

Kappetein, A.P., Head, S.J., Genereux, P., Piazza, N., van Mieghem, N.M., Blackstone, E.H., Brott, T.G., Cohen, D.J., Cutlip, D.E., van Es, G.A., Hahn, R.T., Kirtane, A.J., Krucoff, M.W., Kodali, S., Mack, M.J., Mehran, R., Rodes-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J.G., Windecker, S., Serruys, P.W., Leon, M.B. "Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2)." *Eur J Cardiothorac Surg* 42 (2012) 45 - 60

Koene, B.M., Soliman, Hamad, M.A., Bouma, W., Mariani, M.A., Peels, K.C., van Dantzig, J.M., van Straten, A.H. "Can postoperative mean transprosthetic pressure gradient predict survival after aortic valve replacement?" *Clin Res Cardiol* 103 (2014) 133 - 140

Larsen, R. Herzklappenoperationen. In: Larsen, R. (Hrsg.) *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (2012) 8. Auflage, 179 - 229

Levy, D., Garrison, R.J., Savage, D.D., Kannel, W.B., Castelli, W.P. "Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study." *N Engl J Med* 322 (1990) 1561 - 1566

Lund, O., Nielsen, S.L., Arildsen, H., Ilkjaer, L.B., Pilegaard, H.K. "Standard aortic St. Jude valve at 18 years: performance profile and determinants of outcome." *Ann Thorac Surg* 69 (2000) 1459 - 1465

- Maskatia, S.A., Justino, H., Ing, F.F., Crystal, M.A., Mattamal, R.J., Petit, C.J. "Aortic valve morphology is associated with outcomes following balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis." *Catheter Cardiovasc Interv* 81 (2013) 90 - 95
- Mazzitelli, D., Stamm, C., Rankin, J.S., Nobauer, C., Pirk, J., Meuris, B., Crooke, P.S., Wagner, A., Beavan, L.A., Griffin, C.D., Powers, D., Nasser, B., Schreiber, C., Hetzer, R., Lange, R. "Hemodynamic outcomes of geometric ring annuloplasty for aortic valve repair: A four-center pilot trial." *J Thorac Cardiovasc Surg* 148 (2014) 168 - 175
- Milburn, K., Bapat, V., Thomas, M. "Valve-in-valve implantations: is this the new standard for degenerated bioprostheses? Review of the literature." *Clin Res Cardiol* 103 (2014) 417 - 429
- Nkomo, V.T., Gardin, J.M., Skelton, T.N., Gottdiener, J.S., Scott, C.G., Enriquez-Sarano, M. "Burden of valvular heart diseases: a population-based study." *Lancet* 368 (2006) 1005 - 1011
- Nolan, S.P. "The International Standard Cardiovascular implants--Cardiac Valve Prostheses (ISO 5840:1989) and the FDA Draft Replacement Heart Valve Guidance (Version 4.0)." *J Heart Valve Dis* 3 (1994) 347 - 349
- O'Brien, K.D., Reichenbach, D.D., Marcovina, S.M., Kuusisto, J., Alpers, C.E., Otto, C.M. "Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (1996) 523 - 532

- Olsson, M., Thyberg, J., Nilsson, J. "Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (1999) 1218 - 1222
- Oxenham, H., Bloomfield, P., Wheatley, D.J., Lee, R.J., Cunningham, J., Prescott, R.J., Miller, H.C. "Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses." *Heart* 89 (2003) 715 - 721
- Petronio, A.S., De Carlo, M., Bedogni, F., Maisano, F., Etori, F., Klugmann, S., Poli, A., Marzocchi, A., Santoro, G., Napodano, M., Ussia, G.P., Giannini, C., Brambilla, N., Colombo, A. "2-year results of CoreValve implantation through the subclavian access: a propensity-matched comparison with the femoral access." *J Am Coll Cardiol* 60 (2012) 502 - 507
- Pibarot, P., Dumesnil, J.G. "Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention." *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 1131 - 1141
- Prasongsukarn, K., Jamieson, W.R., Lichtenstein, S.V. "Performance of bioprostheses and mechanical prostheses in age group 61-70 years." *J Heart Valve Dis* 14 (2005) 501 - 508, 510 - 511; discussion 509
- Probst, V., Le Scouarnec, S., Legendre, A., Jousseau, V., Jaafar, P., Nguyen, J.M., Chaventre, A., Le Marec, H., Schott, J.J. "Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France." *Circulation* 113 (2006) 856 - 860
- Prodromo, J., D'Ancona, G., Amaducci, A., Pilato, M. "Aortic valve repair for aortic insufficiency: a review." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26 (2012) 923 - 932

Rahimtoola, S.H., Frye, R.L. "Valvular heart disease." *Circulation* 102 (2000) IV 24 - 33

Reader, G.G., Romeo, B.J., Webster, B. "The prognosis of syphilitic aortic insufficiency." *Ann Intern Med* 27 (1947) 584 - 595

Rossebo, A.B., Pedersen, T.R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J.B., Egstrup, K., Gerds, E., Gohlke-Barwolf, C., Holme, I., Kesaniemi, Y.A., Malbecq, W., Nienaber, C.A., Ray, S., Skjaerpe, T., Wachtell, K., Willenheimer, R. "Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis." *N Engl J Med* 359 (2008) 1343 - 1356

Ruzicka, D.J., Hettich, I., Hutter, A., Bleiziffer, S., Badiu, C.C., Bauernschmitt, R., Lange, R., Eichinger, W.B. "The complete supraannular concept: in vivo hemodynamics of bovine and porcine aortic bioprostheses." *Circulation* 120 (2009) 139 - 145

Santini, F., Casali, G., Viscardi, F., Favaro, A., Luciani, G.B., Pentiricci, S., Lusini, M., Rossi, A., Mazzucco, A. "The CarboMedics prosthetic heart valve: experience with 1,084 implants." *J Heart Valve Dis* 11 (2002) 121 - 126; discussion 27

Santini, F., Luciani, G.B., Barozzi, L., Lusini, M., Trimboli, S., Restivo, S., Mazzucco, A. "The Ross procedure for replacement of the bicuspid aortic valve: mid-term results from 55 consecutive cases." *J Heart Valve Dis* 11 (2002) 226 - 230

Scognamiglio, R., Fasoli, G., Ponchia, A., Dalla-Volta, S. "Long-term nifedipine unloading therapy in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation." *J Am Coll Cardiol* 16 (1990) 424 - 429

- Scognamiglio, R., Rahimtoola, S.H., Fasoli, G., Nistri, S., Dalla-Volta, S. "Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function." *N Engl J Med* 331 (1994) 689 - 694
- Sievers, H.H. Erworbene Vitien der Aortenklappe. In: Ziemer G, Haverich A (Hrsg.) *Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (2010) 3. Auflage, 601 - 634
- Spence, M. Valvular Aortic Stenosis. In: Gatzoulis M. A., Webb G. D. (Hrsg.) *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*, Elsevier-Saunders-Verlag, Philadelphia (2010) 2. Auflage, 224 - 235
- Starr, A., Edwards, M.L. "Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis." *Ann Surg* 154 (1961) 726 - 740
- Stortecky, S., Buellesfeld, L., Wenaweser, P., Windecker, S. "Transcatheter aortic valve implantation: the procedure." *Heart* 98 (2012) IV 44 - 51
- Tasca, G., Brunelli, F., Cirillo, M., Amaducci, A., Mhagna, Z., Troise, G., Quaini, E. "Mass regression in aortic stenosis after valve replacement with small size pericardial bioprosthesis." *Ann Thorac Surg* 76 (2003) 1107 - 1113
- Totaro, P., Degno, N., Zaidi, A., Youhana, A., Argano, V. "Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna bioprosthesis: a stented valve with stentless performance?" *J Thorac Cardiovasc Surg* 130 (2005) 1668 - 1674

Ugur, M., Suri, R.M., Daly, R.C., Dearani, J.A., Park, S.J., Joyce, L.D., Burkhart, H.M., Greason, K.L., Schaff, H.V. "Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses." J Thorac Cardiovasc Surg 148 (2014) 1940 - 1946

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H.J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U.O., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zembala, M., Bax, J.J., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B.A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Von Segesser, L., Badano, L.P., Bunc, M., Claeys, M.J., Drinkovic, N., Filippatos, G., Habib, G., Kappetein, A.P., Kassab, R., Lip, G.Y., Moat, N., Nickenig, G., Otto, C.M., Pepper, J., Piazza, N., Pieper, P.G., Rosenhek, R., Shuka, N., Schwammenthal, E., Schwitler, J., Mas, P.T., Trindade, P.T., Walther, T. "Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur Heart J 33 (2012) 2451 - 2496

Wagner, I.M., Eichinger, W.B., Bleiziffer, S., Botzenhardt, F., Gebauer, I., Guenzinger, R., Bauernschmitt, R., Lange, R. "Influence of completely supra-annular placement of bioprostheses on exercise hemodynamics in patients with a small aortic annulus." J Thorac Cardiovasc Surg 133 (2007) 1234 - 1241

Wendt, D., Thielmann, M., Plicht, B., Assmann, J., Price, V., Neuhauser, M., Jakob, H. "The new St Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna and Magna Ease aortic bioprosthesis: Is there a hemodynamic superiority?" J Thorac Cardiovasc Surg 147 (2014) 1553 - 1560

Wyss, T.R., Bigler, M., Stalder, M., Englberger, L., Aymard, T., Kadner, A., Carrel, T.P.
"Absence of prosthesis-patient mismatch with the new generation of Edwards stented
aortic bioprosthesis." *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10 (2010) 884 - 887; discussion
887 - 888

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung der AI	15
Tabelle 2: Gradeinteilung der AS	16
Tabelle 3: Isolierte AKEs in Deutschland (Jahre 2000-2013)	27
Tabelle 4: Anteil mechanische versus biologische AKEs in Deutschland (Jahre 1994-2013)	28
Tabelle 5: Matching	37
Tabelle 6: Baselinedaten	38
Tabelle 7: Operative Daten	39
Tabelle 8: Anzahl der implantierten Prothesen nach Aortenannulusdurchmesser gruppiert	40
Tabelle 9: Überleben nach einem Jahr (Kaplan-Meier-Kurve)	41
Tabelle 10: Hämodynamik früh postoperativ	45
Tabelle 11: MPGs früh postoperativ	46
Tabelle 12: EOAls früh postoperativ	47
Tabelle 13: Hämodynamik 1 Jahr postoperativ	48
Tabelle 14: MPGs 1 Jahr postoperativ	49
Tabelle 15: EOAls 1 Jahr postoperativ	50
Tabelle 16: Patienten-Prothesen-Mismatch	51
Tabelle 17: Linksventrikulärer Massenrückgang	52

11 Bilderverzeichnis

Bild 1: Anatomie der Aortenklappe	8
Bild 2: intraoperativer Befund der AS	10
Bild 3: Beispiel einer Katheterklappe, Medtronic CoreValve™	20
Bild 4: HAART-Ring	21
Bild 5: Beispiel einer mechanischen Prothese, St. Jude Medical Regent™	22
Bild 6: intraannuläre beziehungsweise komplett supraannuläre Prothesenposition	24
Bild 7: Die CEPM Ease™ Bioprothese	33
Bild 8: Die SJM Trifecta™ Bioprothese	34
Bild 9: Die SJM Trifecta™ mit Führungsstab	35

12 Lebenslauf

Dr.med.univ Kathrin Fiegl

Geboren am 28.04.1987 in Lienz in Osttirol (Österreich)

1993-1997	Volksschule Umhausen
1997-2005	Bundesrealgymnasium Imst
2005-2011	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck
22.07.2011	Abschluss: Doktorin der gesamten Heilkunde
Seit 09/2011	Assistenzärztin am Deutschen Herzzentrum München, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

13 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, besonders bei meinen Eltern, die mich immer unterstützt und es mir überhaupt ermöglicht haben Medizin zu studieren.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorarbeitsbetreuer PD Dr.med. Ralf Günzinger, der mir die chirurgische Behandlung der Aortenklappenvitien näher gebracht und mir das wissenschaftliche Arbeiten beigebracht hat.

Ich möchte mich bei Prof. Dr.med. Rüdiger Lange bedanken, der Vertrauen in mich hat und mir die Möglichkeit bietet im Deutschen Herzzentrum München als Assistenzärztin zu arbeiten. Zudem hat er mich ermutigt die Doktorarbeit zu schreiben.

Weiters möchte ich mich bei Frau Dipl.-Stat. Ina Rondak vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums Rechts der Isar bedanken, die mich in das Statistikprogramm SPSS eingeführt hat und immer für meine Fragen offen stand.

Zum Schluss danke ich noch recht herzlich den Mitarbeiterinnen der Herzchirurgischen Funktionsdiagnostik im Deutschen Herzzentrum München, vor allem Frau Dr.med. Dora Vincze, die die Echokardiografien durchgeführt hat und Frau Maria Bauer, die mir bei der Datenerhebung behilflich war.