Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Technische Universität München
Direktor: Prof. Dr. Rüdiger Lange

Prävalenzen klappenassoziierter Komplikationen innerhalb der ersten 5 Jahre versus später als 5 Jahre postoperativ nach mechanischem Klappenersatz mit der Medtronic Advantage Herzklappe

Christian Andreas Bischof

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

Vorsitzender:		Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfende/r der Dissertation:	1.	Prof. Dr. Sabine-Michaela Bleiziffer
	2.	Prof. Dr. Adnan Kastrati

Die Dissertation wurde am 20.03.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 07.11.2018 angenommen.

Für Colette, Chiara und Constantin

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung V

Abstract VI

Abkürzungsverzeichnis 1

1. Einleitung 4
   1.1. Einführung 4
   1.2. Geschichte der Herzklappe 4
   1.3. Epidemiologie 4
   1.4. Indikation 4
   1.5. Auswahl der Klappenprothese 5
      1.5.1. Lebensdauer 5
      1.5.2. Blutverdünnung 6
      1.5.3. Mechanische Herzklappen 6
      1.5.4. Weitere Möglichkeiten des Klappenersatzes 7
         1.5.4.1. Biologische Herzklappe 7
         1.5.4.2. Sonderform Ross-Operation 7
         1.5.4.3. Minimal-invasive Verfahren (TAVI) 7
   1.6. Operationsablauf 8
   1.7. Postoperative Phase – Nachsorge 8
      1.7.1. Verlaufskontrollen 9
      1.7.2. Endokarditisprophylaxe 9
      1.7.3. Antikoagulation 9

2. Fragestellung 10
   2.1. Hypothesen 10
   2.2. Primäre und sekundäre Endpunkte 10

3. Material und Methodik 11
   3.1. Primär-Daten: 11
      3.1.1. Follow-up 11
   3.2. Durchführung der statistischen Auswertung 12
   3.3. Die Advantage Klappe 13
   3.4. Definitionen 14
      3.4.1. Thromboembolie 14
         3.4.1.1. Permanentes, neurologisches Event, Apoplex 14
         3.4.1.2. Transientes, neurologisches Ereignis, TIA 16
         3.4.1.3. Reversibles, neurologisches Defizit, PRIND 16
         3.4.1.4. Periphere arterielle Embolie 17

3.4.1.5. Akuter Myokardinfarkt 19
3.4.2. TVT – Tiefe Beinvenenthrombose 22
3.4.3. Blutung 24
3.4.3.1. Major Blutungen 24
3.4.3.2. Minor Blutungen 24
3.4.4. NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz 25
3.4.5. Hämolyse 25
4. Ergebnisse 27
4.1. Patientenkollektiv und präoperative Daten 27
4.1.1. Patientenkollektiv 27
4.1.2. Risikofaktoren 29
4.2. Operative Daten 30
4.2.1. Aorten-Klemmzeiten 31
4.2.2. Intraoperative Komplikationen 31
4.3. Follow-up Daten 32
4.3.1. Antithromboembolische Prophylaxe 32
4.3.2. INR-Werte für Warfarin-Patienten 34
4.3.3. Morbidität 34
4.3.3.1. Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse 35
4.3.3.2. Thromboembolische Ereignisse 37
4.3.3.3. TVT-Ereignisse 38
4.3.3.4. Blutungsereignisse 39
4.3.3.5. Klappendysfunktion und Endokarditis 40
4.3.3.6. Reoperation und deren Ursache 43
4.3.4. Mortalität 44
4.3.4.1. Klappenassoziierte Mortalität 46
5. Diskussion und Schlussfolgerung 48
5.1. Thromboembolische Ereignisse 49
5.2. Blutungsereignisse 51
5.3. Klappendysfunktion, Hämolyse, Endokarditis und Reoperation 52
5.4. Mortalität 53
6. Zusammenfassung 55
6.1. Fazit 57
6.2. Ausblick 58
7. Quellenverzeichnis 59
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 65

9. Anhang 67
9.1. Kaplan-Meier-Kurven 67
9.1.1. Mortalität 67
9.1.2. Morbidität 68
9.1.2.1.Thromboembolische Ereignisse 68
9.1.2.2. Klappendysfunktion, Hämolyse, Endokarditis, Reoperation 69
9.2. Teilnehmende Studienzentren 71
10. Disclosure 73
11. Eidesstattliche Erklärung 74
12. Danksagung 75

Kurzfassung

Ziel Der Herzklappenersatz mittels mechanischer Prothese gehört zur Standardtherapie von Klappenvitien. Die gerinnungsaktivierende Oberfläche der künstlichen Klappe führt zu einem erhöhten Risiko von Thromboembolien und macht eine lebenslange Antikoagulation notwendig. Diese wiederum erhöht das Blutungsrisiko. Von großem Interesse ist deshalb das Langzeit-Outcome. Ziel dieser Analyse waren deshalb die Prävalenzen klappenassoziierter Komplikationen, innerhalb der ersten 5 Jahre versus später als 5 Jahre postoperativ nach mechanischem Klappenersatz mittels Medtronic ADVANTAGE™ Klappe.

Methoden Retrospektive Meta-Analyse von Primärdaten aus einer prospektiven, nicht-randomisierten multizentrischen Kohortenstudie zur Zulassung der ADVANTAGE™ Klappe. Follow-Up-Zeitraum war von Nov. 1999 bis Dez. 2009 von 639 Pat. nach isoliertem Aorten-klappenersatz (AKE) und 259 Pat. nach isoliertem Mitralklappenersatz (MKE). Die statistische Auswertung erfolgte sowohl deskriptiv, als auch mit Kaplan-Meier-Schätzung. Statistische Signifikanzen wurden mittels log-rank ermittelt, Verteilungstests wurden mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Primäre Endpunkte waren klappenassoziierte Komplikationen, insbesondere thromboembolische Ereignisse (Apoplex, TIA, MI, PE, TVT)* und Blutung. Sekundäre Endpunkte waren Klappendysfunktion, Hämolyse, Endokarditis, sowie Tod.

Resultate Nach AKE lag das Risiko innerhalb der ersten 5 Jahre versus später als 5 Jahre für: TE 39,5% vs. 1,0%; Apoplex 8,0% vs. 0,6%; TIA 19,3% vs. 0,0%; MI 18,0% vs. 0,0% p<0,001; PE 0,5% vs. 0,0% p=0,13; TVT 4,3% vs. 0,2%; Blutung gesamt 61,1% vs. 6,6%; Major Blutung 50,7% vs. 3,1% p<0,001; Major PVL 8,8% vs. 0,0%; Hämolyse 3,6% vs. 0,0% p<0,001; Endokarditis 0,6% vs. 5,0% p=0,101; Mortalität 25,0% vs. 24,7%; Mortalität klappenassoziiert 6,9% vs. 0,3% p<0,001.

Nach MKE war das Risiko innerhalb der ersten 5 Jahre versus später als 5 Jahre für: TE 39,7% vs. 1,5%; Apoplex 9,6% vs. 0,0%; TIA 25,5% vs. 1,5% p<0,001; MI 1,8% vs. 0,0% p=0,12; PE 3,6% vs. 0,0% p=0,02; TVT 2,4% vs. 0,0% p=0,08; Blutung gesamt 42,2% vs. 3,2%; Major Blutung 38,0% vs. 1,6% p<0,001; Major PVL 2,6% vs. 0,0% p=0,06; Hämolyse 8,3% vs. 1,4% p<0,001; Endokarditis 1,0% vs. 6,5% p=0,25; Mortalität 23,5% vs. 0,0% p<0,001; Mortalität klappenassoziiert 8,4% vs. 0,0% p=0,003.

Schlussfolgerung Im Rahmen der durchgeführten Analyse zeigte sich bis auf wenige Subanalysen (TVT, Endokarditis, PE) das Hauptrisiko für klappenassoziierte Komplikationen, v.a. thromboembolische und Blutungs-Ereignisse, in den ersten 5 Jahren nach mechanischem Klappenersatz statistisch signifikant größer als in den zweiten 5 Jahren. In den meisten Fällen war das Risiko in den zweiten 5 Jahren nahezu zu vernachlässigen. Insgesamt ist der mechanische Herzklappenersatz nach wie vor eine wichtige Therapieoption und kann aufgrund des bestehenden Risiko-Nutzen-Profils für eine gut selektionierte Patientengruppe, gerade auf lange Sicht, die richtige Lösung sein.

*Abkürzung: TE-Thromboembolie, TIA-Transitorische ischämische Attacke, MI-Myokardinfarkt, PE-Periphere Embolie, PVL-Paravalvuläre Leckage

Abstract

Objectives Heart valve replacement with a mechanical prosthesis is a standard therapy for the treatment of heart valve disease. The clotting-activating surface of the artificial valve leads to an increased risk of thromboembolism and makes life-long anticoagulation necessary. This in turn increases the risk of bleeding. The long-term outcome is therefore of great interest. The aim of this analysis was the prevalence of valve related complications, within the first 5 years versus later than 5 years postoperatively after mechanical valve replacement by the Medtronic ADVANTAGE™ valve.

Methods Retrospective meta-analysis of primary data from a prospective, non-randomized multicentric cohort study for the approval of the ADVANTAGE™ valve. Follow-up period was from Nov. 1999 to Dec. 2009. 639 patients underwent isolated aortic valve replacement (AVR), 259 patients underwent isolated mitral valve replacement (MVR). Statistical evaluations were performed descriptively, as well by Kaplan-Meier estimator. Statistical significances were determined by log-rank tests, distribution tests were performed using a Chi-square test. Primary endpoints were valve-related complications, in particular thromboembolic events (Stroke, TIA, MI, PE, DVT)* and bleeding. Secondary endpoints were valve dysfunction, hemolysis, endocarditis, as well as death.

Results Following AVR the risk within 5 years versus later than 5 years was: TE 39.5% vs. 1.0%; Stroke 8.0% vs. 0.6%; TIA 19.3% vs. 0.0%; MI 18.0% vs. 0.0% $p<0.001$; PE 0.5% vs. 0.0% $p=0.13$; DVT 4.3% vs. 0.2%; Bleeding total 61.1% vs. 6.6%; Major bleeding 50.7% vs. 3.1% $p<0.001$; Major PVL 8.8% vs. 0.0%; Hemolysis 3.6% vs. 0.0% $p<0.001$; Endocarditis 0.6% vs. 5.0% $p=0.101$; Mortality total 25.0% vs. 24.7%; Mortality valve related 6.9% vs. 0.3% $p<0.001$.

According to MVR the risk within 5 years versus later than 5 years was: TE 39.7% vs. 1.5%; Stroke 9.6% vs. 0.0%; TIA 25.5% vs. 1.5% $p<0.001$; MI 1.8% vs. 0.0% $p=0.12$; PE 3.6% vs. 0.0% $p=0.02$; DVT 2.4% vs. 0.0% $p=0.08$; Bleeding total 42.2% vs. 3.2%; Major bleeding 38.0% vs. 1.6% $p<0.001$; Major PVL 2.6% vs. 0.0% $p=0.06$; Hemolysis 8.3% vs. 1.4% $p<0.001$; Endocarditis 1.0% vs. 6.5% $p=0.25$; Mortality total 23.5% vs. 0.0% $p<0.001$; Mortality valve related 8.4% vs. 0.0% $p=0.003$.

Conclusions Apart from a few subanalysis (DVT, endocarditis, PE), most of the valve-related complications, such as thromboembolic and bleeding events, occurred significantly more frequently within the first 5 years after mechanical valve replacement than in the second 5 years. In most cases, the risk during the second 5 years was almost negligible.

Overall, mechanical heart valve replacement is still an important therapeutic option and can be the most beneficial treatment, considering the existing risk-benefit profile for a well-selected patient group, especially in the long term.

*Abbreviation: TE-thromboembolia, TIA-transitoric ischemic attack, MI-myocardial infarction, PE-peripheral embolia, DVT-deep vein thrombosis, PVL-paravalvular leakage

Abkürzungsverzeichnis

AATS – American Association for Thoracic Surgery

ACE – Angiotensin Converting Enzyme

ACVB – Aorto-coronarer-Venenbypass

AHA – American Heart Association

AHCPR – Agency for Health Care Policy and Research

AKE – Aortenklappenersatz

ALT – Alaninaminotransferase

ASS – Acetylsalicylsäure

AST – Aspartataminotransferase

AVR – Aortic valve replacement

BE – Biologischer Klappenersatz

CABG – Coronary artery bypass graft

CHF – Congestive heart failure

CK-MB –Creatinkinase - Myokardial Band

COPD – Chronic obstructive pulmonary disease

CPK – Creatininphosphokinase

CT – Computertomographie

CV – Cardio vascular

CVA – Cerebrovascular accident

DVT – Deep vein thrombosis

EF – Ejektions Fraktion

ERC – European Resuscitation Council

ESC – European Society of Cardiology

FDA – Food and Drug Administration

GPBB – Glykogenphosphorylase BB

HI – Herzinsuffizienz

IABP – Intraaortale Ballonpumpe

INR – International Normalized Ratio

KHK – Koronare Herzkrankheit

LDH – Lactatdehydrogenase

LV – Linksventrikulär

LV-EF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

ME – Mechanischer Klappenersatz

MI – Myokardinfarkt

MKE – Mitralklappenersatz

mmHg – Millimeter Quecksilbersäule

MRT – Magnetresonanztomographie

MVR – Mitral valve replacement

NSTEMI – Nicht-ST-Elevation Myokardifarkt

NYHA – New York Heart Association

OAK – Orale Antikoagulation

OVT – Oberflächlicher Venenthrombose

pAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PE – Periphere arterielle Embolie

PRIND – Prolongiertes neurologisches Defizit

PTCA – Percutane transluminale Coronarangiographie

PVL – Paravalvuläre Leckage

RCA – Right coronary artery

RCX – Ramus circumflexus

RF – Risikofaktor

RIVA – Ramus interventricularis anterior

RIVP – Ramus interventricularis posterior

rtPA – Recombinant tissue plasminogen activator

SPSS – ™ statistical package for the social sciences

STEMI – ST-Elevation Myokardifarkt

STS – Society of Thoracic Surgeons

TAVI – Transcatheter aortic valve implantation

TIA – Transiente ischämie neurologische Attacke

TVT – Tiefe Venenthrombose

UKG – Ultraschall Kardiographie

1. Einleitung

1.1. Einführung

Schon seit vielen Jahrzehnten steht in der Herzchirurgie zur Therapie von Klappenvitien neben der konservativen medikamentösen Therapie, auch die chirurgische Rekonstruktion bzw. der Ersatz der Herzklappen zur Verfügung.

Als Herzklappenersatz wird ein künstlich eingebrachter Ersatz für eine natürliche Herzklappe bezeichnet. Man muss dabei nach Position (Aorten-, Mitral-, Pulmonal-, oder Trikuspidalklappe), nach Art (mechanische und biologische Herzklappen), sowie Verfahren (offen-chirurgisch oder minimal-invasiv) des Klappenersatzes unterscheiden.

1.2. Geschichte der Herzklappe

Charles A. Hufnagel, Georgetown University, setzte bereits am 11. September 1952 eine von ihm entwickelte Herzklappe in die Aorta descendens einer Patientin ein.(47)(20)

Ungefähr 10 Jahre später wurde 1961, die durch die beiden Amerikaner Albert Starr und Lowell Edwards entwickelte Kugelprothese, als erste orthotope, künstliche Herzklappe implantiert.(47)

1.3. Epidemiologie

In Deutschland wurden im Jahr 2010 insgesamt 30.492 Herzklappenersatzoperationen durchgeführt. Den größten Anteil daran machte mit 26.208 (86,0 %) der Aortenklappenersatz aus. Bei Mitralklappenvitien wurde 4.146 Mal (13,6 %) ein Mitralklappenersatz durchgeführt, häufiger war eine Rekonstruktion (7.728 Eingriffe) möglich. Der Trikuspidalklappenersatz spielte mit 138 Eingriffen (0,4 %) lediglich eine untergeordnete Rolle.(17)

1.4. Indikation

Die Indikation für eine Operation wird in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und echokardiographischen Kriterien gestellt.(15) Ziel ist, neben der Symptomerleichterung, vor allem die Verhinderung einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz. Die folgende Aufstellung gibt einen vereinfachten Überblick(15):

Aortenklappe:

- Schwere Aortenklappenstenose mit einer effektiven Klappenöffnungsfläche von < 1,0 cm² und/oder Symptomatik mit reduzierter Pumpfunktion (EF < 50 %), pathologischem Belastungstest oder rascher Progredienz.

- Schwere Aortenklappeninsuffizienz mit endsystolischem Durchmesser des linken Ventrikels > 50 mm und/oder Symptomatik mit reduzierter Pumpfunktion (EF < 50 %).

Mitralklappe:

- Stenose mit erheblicher Symptomatik und effektiver Klappenöffnungsfläche < 1,5 cm² und Valvuloplastie nicht möglich.
- Stenose mit geringer Symptomatik und effektiver Klappenöffnungsfläche < 1,0 cm² und Valvuloplastie nicht möglich.
- Schwere Insuffizienz mit systolischem pulmonal-arteriellem Druck > 50 mmHg und/oder Symptomatik mit EF < 30 % oder neu aufgetretenem Vorhofflimmern.

1.5. Auswahl der Klappenprothese

Grundsätzlich wird nach mechanischen und biologischen Herzklappenprothesen unterschieden:

Mechanische Klappenprothesen müssen künstlich hergestellt werden und bestehen zum größten Teil aus Karbon. Biologische Prothesen hingegen sind nahezu frei von künstlichem Material. Bei dieser Bauart werden die Taschenklappen, bestehend aus allo- bzw. xenoplastischem Gewebe, auf einem künstlichen Rahmen fixiert.

Sie unterscheiden sich in einigen Punkten, anhand derer die Auswahl der für den Patienten am besten geeigneten Klappe erfolgt.

1.5.1. Lebensdauer

Mechanische Herzklappen haben eine wesentlich höhere Lebensdauer als biologische Klappenprothesen.(7) Im Labor haben mechanische Herzklappen eine (theoretische) Haltbarkeit von 100 bis 300 Jahren erreicht.(7) Diese Angabe bezieht sich auf die Anzahl der Öffnungs- und Schließvorgänge, gerechnet auf eine normofrequente Herzfrequenz von 60 bis 80 Schlägen pro Minute. Im Vergleich dazu ist die Lebensdauer von biologischen Herzklappen begrenzt. Sie unterliegen dem körpereigenen Gewebe, einem beschleunigten Alterungsprozess (Verkalkung). Dieser kann nach einigen Jahren zu sichtbaren und auch funktionell relevanten Funktionsstörungen führen, die einen Austausch notwendig machen können. Erfahrungsgemäß verkalken biologische Herzklappen bei Kindern früher und schneller als bei Erwachsenen.(7)

1.5.2. Blutverdünnung

Ein wesentlicher Nachteil der mechanischen im Vergleich zur biologischen Klappe besteht in ihrer gerinnungsaktivierenden Oberfläche. Diese führt zu einem erhöhten Risiko von Thrombosen und Thromboembolie und macht deshalb eine lebenslange Antikoagulation unumgänglich.(15)

Grundsätzlich werden mechanische Klappen deshalb bei Patienten eingesetzt, die eine hohe Lebenserwartung haben und keine Kontraindikation für eine Antikoagulation vorliegt. Die Entscheidung, welche Art von Klappenprothese verwendet wird, beruht jedoch immer auf einer individuellen Abwägung aller Vor- und Nachteile für den einzelnen Patienten.(15)(7)

1.5.3. Mechanische Herzklappen

Mechanische Herzklappen gibt es in verschiedenen Bauformen. Sie alle haben bauartbedingte Vor- und Nachteile. Grundsätzlich jedoch bestehen mechanische Klappen aus einem metallenen Gerüst, bei neueren Bauformen auch aus Karbon, das mit einer Polyestermanschette versehen ist. Alle mechanischen Bauformen verursachen ein mehr oder weniger stark hörbares Klappengeräusch, das sogenannte „Prothesenklicken“.(19) Dieses Geräusch entsteht beim Schluss der Klappe, wenn die Verschlusskugel bzw. der oder die Klappenflügel auf den Klappenring aufprallen. Die Klarheit dieses Geräusches ist auch ein Indiz, ob sich Ablagerungen auf der Klappe gebildet haben. Alle mechanischen Klappen erzeugen technisch bedingt in der Sonographie eine starke Reflexion und einen Schallschatten.(15)(19)

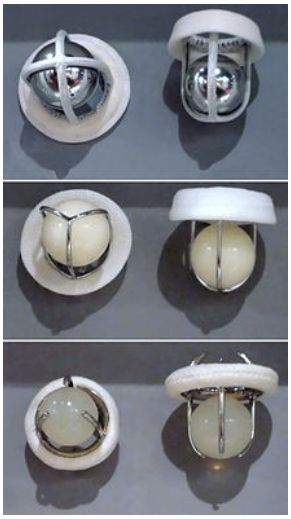


Abb. 1: Klappenbauformen*

Bauformen:

- Zweiflüglige Klappe (St. Jude-Medical, ab 1977)
- Einflüglige Klappe (Björk-Shiley, Diskus, ab 1968)
- Einflüglige Klappe (Medtronic-Hall, Diskus mit zentralem Loch). Der Diskus bewegt sich auf einem gebogenen Dorn innerhalb des Klappenrings. Der Klappenring ist ein gefräster Titan-Monoblock.
- Kugelkäfigprothese (Starr-Edwards, erster Einsatz 1952). Wie in Abbildung 1(19) dargestellt dient als Ventil eine Kugel, die sich in einem Drahtkäfig mit der Blutströmung bewegt. Dies war der erste künstliche Klappentyp und ist heute ohne Bedeutung. Bei dieser Variante entstehen durch das bauartbedingte Gewicht entscheidende Nachteile (Hämolyse). Eine Variante der o.g. Klappe ist die Smeloff-Cutter-Klappe (Abbildung 1 unten) mit unten geöffnetem Drahtkäfig.

*oben und Mitte: Starr-Edwards-Herzklappe, unten. Smeloff-Cutter-Herzklappe(19) (23)

1.5.4. Weitere Möglichkeiten des Klappenersatzes

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung bezüglich einer Herzklappe mechanischer Bauart mit konventioneller Implantationstechnik, weshalb die Alternativverfahren wie biologische Klappen und minimal-invasive Technik nur knapp und der Vollständigkeit halber angerissen werden.

1.5.4.1. Biologische Herzklappe

Bei biologischem Klappenersatz besteht, wie o.g. das Klappengewebe aus menschlichem (Homograft) bzw. tierischem (Xenograft) Gewebe und wird auf einem Gerüst befestigt, vergleichbar mit einem Stent, bzw. gerüstfrei verwendet. Ebenso wie mechanische Herzklappen sind auch die meisten biologischen Klappen zum Einnähen mit einer Polyestermanschette umgeben. Tierische und menschliche Spendermaterialen müssen nach der Entnahme aufgearbeitet und für die spätere Implantierung konserviert werden. Hierbei hat sich die Kryokonservierung in flüssigem Stickstoff als effektivstes Verfahren durchgesetzt.(51) Alternativen sind die Präparation in einer antibiotischen Lösung bei 4 °C, aber auch Röntgenbestrahlung oder Trockengefrierung.(51)

1.5.4.2. Sonderform Ross-Operation

Die Ross-Operation stellt eine Sonderform dar, die vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen eingesetzt wird.(15)(51) Bei Vorliegen eines Aortenvitiums wird die Aortenklappe entfernt und durch die patienteneigene Pulmonalklappe ersetzt. Die Pulmonalklappe selbst kann aufgrund der niedrigeren Druckbelastung durch eine biologische Klappe ersetzt werden.(15)(51)

1.5.4.3. Minimal-invasive Verfahren (TAVI)

Neben der konventionellen offen-chirurgischen Technik existiert die sogenannte Transkatheter-Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation, TAVI), ein kathetergestütztes Verfahren, bei dem ein minimal-invasiver Zugangsweg transfemoral (über die Leistenarterie) oder transapikal (über die Herzspitze) gewählt wird.(12) Die Aortenklappe ist dabei in einem Metallgerüst, vergleichbar mit einem Stent, eingebracht. Mittels Katheter wird die Klappe in die gewünschte Position gebracht. Anschließend wird sie entfaltet und im Klappenring verankert. Die körpereigene Aortenklappe wird dabei nicht entfernt, sondern durch die Prothese verdrängt.(12) Unterschieden wird zwischen selbstexpandierenden Klappen und solchen die, etwa vergleichbar mit einer PTA, mittels Ballon expandiert werden.(12)

Die Technik wurde erstmals von Alain Cribier und Kollegen im Jahr 2002 beschrieben.(12)

Durch TAVI ist es möglich Patienten einen Aortenklappenersatz anzubieten, deren Operationsrisiko für einen konventionellen, offenen Ersatz zu hoch eingeschätzt wird. Die minimal-invasive Form der Therapie ist jedoch bisher kein genereller Ersatz für die offen-chirurgische Technik, da Langzeitergebnisse für die TAVI aufgrund der Neuheit des Verfahrens noch nicht vorliegen.(12)(27)

1.6. Operationsablauf

Nach Indikationsstellung zum konventionellen, offen-chirurgischen Klappenersatz erfolgt die Operation in Vollnarkose und unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine. Der Thorax wird mittels Sternotomie (medial, lateral[1], partiell) eröffnet. Nach Eröffnung des Perikards und Freilegung des Herzens, wird zunächst die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Dies ermöglicht die Blutversorgung des Körpers unter Ausschaltung des Herzens.(51) Mittels kardiopleger Lösung wird nun das Herz zum Stillstand gebracht. Danach wird die betroffene Herzklappe freigelegt, beim Aortenklappenersatz geschieht dies über die Aorta, im Falle der Mitralklappe erfolgt der Zugang über den linken Vorhof.(51)

Die betroffene Herzklappe wird falls nötig entfernt und anschließend die Klappenebene entkalkt. Hierzu werden die Klappensegel aus dem Klappenring exzidiert. Ziel ist es, Platz für eine möglichst große Klappenprothese zu schaffen.(51) Zur Fixierung der Prothese werden Haltefäden mit Filzbewehrung vorgelegt. Über diese Fäden wird die künstliche Herzklappe dann in die richtige Position geführt und schließlich fixiert. Beim Aortenklappenersatz beispielsweise unterscheidet sich die Art der Fixierung zudem in Abhängigkeit von der verwendeten Prothese. Wird eine biologische Klappen ohne Gerüst verwendet, so kann dies entweder unter Erhalt der eigenen Koronargefäße (subkoronare Technik), oder im Rahmen einer Bentall-OP, mit Verwendung eines größeren Aortensegments und Reimplantation der Koronargefäße erfolgen.(5)(51)

Anschließend erfolgen der Verschluss der Aorta, beziehungsweise des linken Vorhofs, sowie die Entwöhnung und schlussendlich die Entfernung der Herz-Lungen-Maschine. Am wieder schlagendem Herzen erfolgt zuletzt der Verschluss von Perikard, Thorax und Haut.(51)

1.7. Postoperative Phase – Nachsorge

Der Patient wird nach der Operation zunächst auf der Intensivstation überwacht. Hier wird im Verlauf auch die künstliche Beatmung beendet. Im weiteren Verlauf wird der Patient dann auf einer kardiochirurgischen oder kardiologischen Normalstation weiterbetreut. In aller Regel schließt sich an diesen ein- bis zweiwöchigen Aufenthalt im Akutkrankenhaus, eine mehrwöchige Rehabilitation mit kontrolliert ansteigender, körperlicher Belastung an. Eine

[1] Beim lateralen Zugang ist keine Sternotomie notwendig.

Wiederaufnahme der Berufstätigkeit ist etwa zehn bis zwölf Wochen nach der Operation möglich.(15)(51)

1.7.1. Verlaufskontrollen

Zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs spielt die Echokardiographie des Herzens eine entscheidende Rolle. Hier können die Klappenfunktion (Dichtigkeit, Druckgradienten) und vor allem bei biologischen Klappen, die Klappenmorphologie beurteilt werden.(15) Die erste Verlaufskontrolle sollte nach etwa drei Monaten erfolgen.(15)

1.7.2. Endokarditisprophylaxe

Nach einem Herzklappenersatz ist eine lebenslange Endokarditisprophylaxe bei allen chirurgischen Eingriffen empfohlen.(15) Aber auch bei urologischen Eingriffen oder Operationen im Bereich des Mund-Rachen-Raums (z. B. Zahnchirurgie, Tonsillektomie) sollte eine Prophylaxe erfolgen.(15)(51)

1.7.3. Antikoagulation

Wie bereits oben beschrieben muss bei Verwendung eines mechanischen Herzklappenersatzes aufgrund der gerinnungsaktivierenden Oberfläche eine lebenslange Antikoagulation erfolgen. Hierzu werden in der Regel Cumarinderivate wie Phenprocoumon und Warfarin eingesetzt. Der angestrebte INR ist von der Position der Prothese abhängig.(15)(51)

Nach biologischem Klappenersatz ist eine Antikoagulation für drei Monate notwendig. Nach TAVI wird die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen.(15)(43)

Diese für mechanischen Klappenersatz notwendige Antikoagulation mit INR zwischen 2-3 bringt ein Thromboembolie- bzw. Blutungsrisiko mit sich. Ist der angestrebte INR zu niedrig, so steigt das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis. Ist hingegen der angestrebte INR zu hoch, so kann es zu Blutungsereignissen kommen.(15)(28)

Die zumeist tendenziell jüngeren Patienten haben eine höhere Lebenserwartung, weshalb eine sichere Langzeit-Antikoagulation notwendig ist.

Dies führt zwangsläufig zu nachfolgender Fragestellung:

2. Fragestellung

Wie verhält sich die Häufigkeit signifikanter, klappenassoziierter Komplikationen, insbesondere Thrombose, Embolie und Blutung bis 5 Jahre nach mechanischem Klappenersatz mittels Medtronic Advantage-Klappe im Vergleich zum Zeitraum länger als 5 Jahre postoperativ.

2.1. Hypothesen

H0: Es liegt KEIN signifikanter Unterschied der Häufigkeiten klappenassoziierter Komplikationen zwischen den ersten 5 Jahren nach mechanischem Klappenersatz und länger als 5 Jahre danach vor.

H1: Es liegt EIN signifikanter Unterschied der Häufigkeiten klappenassoziierter Komplikationen zwischen den ersten 5 Jahren nach mechanischem Klappenersatz und länger als 5 Jahre danach vor.

2.2. Primäre und sekundäre Endpunkte

Primäre Endpunkte der Studie sind klappenassoziierte Komplikationen insbesondere thromboembolische Ereignisse und Blutung und deren Prävalenzen.

Sekundäre Endpunkte sind weitere Komplikationen klappenassoziierter Art, sowie Tod.

3. Material und Methodik

Die hier vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Meta-Analyse der Primär-Daten aus einer prospektiven, nicht-randomisierten, multizentrischen Kohortenstudie bzw. Follow-up-Studie.

Durch die Teilnahme des Deutschen Herzzentrum München an der zugrundeliegenden multizentrischen Studie, besteht Zugriff auf Primärdaten aller teilnehmenden Zentren. Nach Akkreditierung durch die Firma Medtronic erfolgte die Exportierung der umfangreichen Datensätze als Excel-Datei zur weiteren statistischen Analyse und Bewertung.

3.1. Primär-Daten:

Für die Zulassung einer zweiflügligen, mechanischen Herzklappe, (ADVANTAGE), führte wie o.g. die Firma Medtronic eine große prospektive, nicht-randomisierte, multizentrische Studie durch. In dieser Studie wurden im Zeitraum von November 1999 bis 13. April 2005 909 Patienten an weltweit 22 Zentren[2] eingeschlossen und über den Zeitraum von November 1999 bis Dezember 2009 überwacht. 8 Patienten erhielten simultan sowohl einen Aorten- als auch Mitralklappenersatz, zwei Patienten waren ohne gültige informed consent. Ein weiterer Patient erhielt im Laufe des Follow-ups nach durchgeführtem Mitralklappenersatz zusätzlich einen Aortenklappenersatz. Diese 11 Patienten wurden von der Auswertung der Studie ausgeschlossen.

Somit erfolgte bei 639 Patienten ein isolierter Aortenklappenersatz (AKE), an 259 Patienten wurde ein isolierter Mitralklappenersatz (MKE) durchgeführt.

Ziel der Studie war es, die invitro und vorklinischen Studien um klinische Ergebnisse zu ergänzen, um weltweit geltende Produkt-Zulassungs-Anforderungen zu erfüllen.

Aus diesem Grund liegen klinische Nachbeobachtungsdaten über einen Zeitraum von 10 Jahren nach mechanischem Klappenersatz mit Medtronic Advantage vor.

3.1.1. Follow-up

Im Follow-up der Primär-Studie über 10 Jahre wurden folgende Kriterien „früh“ (30 Tage postoperativ), „spät“ (3-6 Monate postoperativ), ein Jahr (11-14 Monate postoperativ) und danach jährlich kontrolliert:

- Anamnese über standardisierten Fragebogen
- Dokumentation Herzrhythmus, NYHA Klassifikation und Antithromboembolische Therapie.
- Laborparameter: Blutbild, Gerinnung

[2] Siehe Anhang 9.2.

- Hämodynamische Untersuchung mittels Echokardiographie zur Beurteilung der Klappenfunktion
- Dokumentation von signifikanten Nebenwirkungen auf der Grundlage der FDA Heart Valve Guidance, The Society of Thoracic Surgeons (STS) und The American Association of Thoracic Surgery (AATS) Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity after Cardiac Valvular Operations.
- Insbesondere Nebenwirkungen wie Thrombose, Embolie und Blutung nach Klappenersatz.(36)

3.2. Durchführung der statistischen Auswertung

Nach Exportierung aller prä-, intra-, und postoperativen, sowie im Follow-up gesammelten Daten in eine Excel-Tabelle durch Medtronic, erfolgte zunächst eine erste grobe Sichtung und Plausibilitätsprüfung. Hierbei konnte durch Vergleich von Eckdaten aus dem letzten Report der Studie vom 2. Dezember, 2009 eine hohe Konsistenz der Daten bestätigt werden.

Die statistische Analyse der Primär-Daten wurde mittels geeigneter Software, Microsoft Excel und IBM-SPSS 22 durchgeführt. Zur statistischen Beratung wurde das Institut für Medizinische Statistik der TU München hinzugezogen.

In der statistischen Auswertung wurde sowohl eine deskriptive, als auch eine vergleichende Statistik mit Kaplan-Meier-Schätzern und Intervallprävalenz angewendet.

Statistische Signifikanzen wurden mittels log-rank ermittelt, Verteilungstests wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Als statistisch signfikant wurde ein p-Wert ≤0,05; statistisch sehr signifikant ein p-Wert von ≤0,01; und statistisch hoch signifikant ≤0,001 angesehen.(9)

3.3. Die Advantage Klappe

Die Medtronic ADVANTAGE® Herzklappe ist eine doppelflügelige, mechanische Klappe. Wie in folgenden Abbildungen dargestellt, besteht die Konstruktion aus zwei röntgendichten pyrolytischen Karbonflügeln, eingefasst in einem zylindrischen pyrolytischen Karbon Gehäuse, die sich bis auf 86 Grad[3] öffnen lassen.(36)(35)

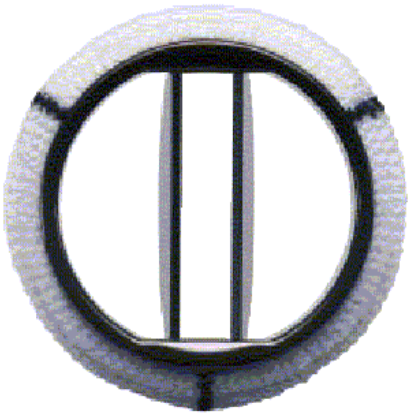


Abb. 2: Advantage Klappe, frontal[4]

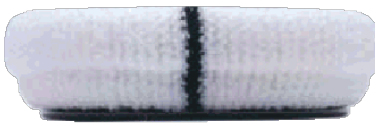


Abb. 3: Advantage Klappe, seitlich[5]

Das Gehäuse ist von einem drehbaren Polyesterring umgeben, der die chirurgische Implantation erleichtert. Die Klappe wird in den folgenden Größen angeboten: 19 mm, 21 mm, 23 mm, 25mm, 27mm, 29mm, 31mm und 33mm. Die 29mm, 31mm und 33mm Klappen verwenden identische Klappensegel und Gehäuse. Der einzige Unterschied ist ein größerer Polyester-Nähring.(36)

Sogenannte Sure-Flow™-"Schmetterlings"-Vertiefung, in denen die Flügel sicher im Gehäuse befestigt sind, gewährleisten eine Durchspülung der sensitiven Region des Scharniers. Ferner wird durch eine patentierte, pyrolytische Karbontechnik mit der Bezeichnung „Surclass Engineering“ der Blutstrom durch die Herzklappe unterstützt. Hiermit werden glatte Übergangsflächen erzielt, die das Blut ungehindert und beständig fließen lassen.(35)

Geliefert wird die Klappe steril und nicht-pyrogen in einer Halterung, um die Implantation zu erleichtern, sowie zum Schutz während des Transports und der Handhabung.(36)

Angeboten wurden zwei unterschiedliche Modellreihen: A7760 für Aortenklappenposition und M7760 für Mitralklappenposition.(36)

[3] Darstellung bei 86° maximaler Öffnung
[4] © Medtronic Inc.
[5] © Medtronic Inc.

3.4. Definitionen

Klappenassoziierte Komplikationen, insbesondere thromboembolische Ereignisse, Thrombose und Blutung werden im Folgenden definiert.

3.4.1. Thromboembolie

Unter Thromboembolie versteht man die Verschleppung eines Thrombus bzw. Embolus innerhalb der Blutbahn, mit anschließender Verlegung eines Gefäßteiles oder Verschluss eines gesamten Gefäßasts. Die klinischen Folgen sind zum Teil lebensbedrohlich und erfordern je nach Situation eine schnelle Intervention.(49)

Die thromboembolischen Ereignisse werden nach den betreffenden Erfolgsorganen eingeteilt.

3.4.1.1. Permanentes, neurologisches Event, Apoplex

Als Schlaganfall bzw. Apoplex bezeichnet man die Folge einer, in der Regel "schlagartig" auftretenden Durchblutungsstörung im Gehirn, die zu einem regionalen Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen und damit zu einem Absterben von Gehirngewebe führt.(29)

Die Inzidenz des Schlaganfalls beträgt in Deutschland ca. 180/100.000. Nach Herzerkrankungen und Krebsleiden ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache in Deutschland und die häufigste Ursache für Langzeitbehinderung.(29)(44)

Mögliche Ursachen für einen Apoplex sind:

- Hirninfakt (ischämischer Infarkt): ca. 80-85% der Fälle. Durch Gefäßverschluss verursachte Mangeldurchblutung.(29)(44)
- Hirnblutung (intrazerebrale Blutung, hämorrhagischer Infarkt): ca. 10-15% der Fälle. V.a. bei Hypertonie und Arteriosklerose oder nach Ruptur eines arteriellen Gefäßes im Gehirn. Seltener nach thrombotischem Verschluss einer Hirnvene oder eines Hirnsinus. Nach Subarachnoidalblutung bei Ruptur einer Arterie im Subarachnoidalraum.(29)(44)

Zu einem Hirninfarkt kommt es wie o.g. durch Gefäßverschlüsse der versorgenden Hirnarterien. Hieraus resultiert eine Ischämie des abhängigen Hirngewebes. Im Verlauf kann es ebenfalls zu einem hämorrhagischen Infarkt kommen, da der Gefäßverschluss zu einer Kongestion[6] des nicht versorgten Hirngewebes führt. Dies kann konsekutiv zur Blutung führen.(29)(44)

[6] Unter Kongestion versteht man die Zunahme der Blutmenge in einem bestimmten Gebiet des Körpers.

Hirninfarkte können auftreten bei:

- Makroangiopathie: Atherosklerose großer intra- und extrakranieller Hirngefässe, was Thrombose, hämodynamische Insuffizienz oder arterio-arterielle Embolien zur Folge haben kann.(44)
- Mikroangiopathie: Erkrankung kleiner Hirngefässe (lakunäre Infarkte subkortikal und im Hirnstamm, z.B. bei arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus)(44)
- Kardiogenen und aortogenen Embolien: z.B. bei Vorhoflimmern, Klappenpathologien oder nach Aortenklappenersatz.(44)
- Nichtatherosklerotischen Ursachen: z.B. Vaskulopathien, iatrogene Antikoagualtion und Koagulopathien(44)

Hirnblutung (Hämorrhagie)

Hämorrhagien[7] bzw. intracraniale Blutungen sind Folge von geplatzten und eingerissenen Gefäßen. Blut, das die Nervenzellen eigentlich mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen soll, tritt ins Hirngewebe aus. Die Nervenzellen werden dabei nicht nur durch die verminderte Sauerstoffversorgung, sondern häufig auch durch die neurotoxische Wirkung und den Druck des ausgetretenen Blutes geschädigt.(44) Sekundär kann es durch die blutungsbedingte Raumforderung und Vasospasmen in nachgeordneten Regionen zusätzlich zu einer Ischämie kommen.(44)

Die Klassifikation erfolgt nach der Klinik und deren Dauer.

Die klinische Symptomatik eines Schlaganfalls ist stark abhängig von der Lokalisation und Ausprägung des Gefäßverschlusses bzw. davon, welches Gehirnareal wie stark betroffen ist.(44)

Sehr häufig kommt es bei einem Apoplex zu Hemiparese, motorischer und sensorischer Aphasie. Aber auch Sehstörungen mit homonymer Hemianopsie und vorübergehender Visusverlust können auftreten. Des Weiteren kann es zu Gleichgewichtsverlust, Koordinationsproblemen, Schwindel und Gangunsicherheit kommen.(29)(44)

In der Akutphase kann es zudem eine plötzlich auftretende Eintrübung des Bewusstseins, bis zur Bewusstlosigkeit kommen.(29)

Therapeutisch stehen nach Diagnosesicherung zunächst Basismaßnahmen wie die Sicherung und Stabilisierung der Vitalparameter und physiologischen Parameter (Blutzucker, Körpertemperatur, Elektrolyte etc.) im Vordergrund. Ggf. kann im Falle eines Krampfanfalls eine antikonvulsive Therapie nötig werden.(29)

[7] Vergleiche Definition Blutungsereignisse

Da nur in den ersten Stunden nach Auftreten der Symptome eine Therapie möglich ist, muss der Schlaganfallpatient umgehend in eine geeignete Klinik mit Stroke Unit transferriert werden. Dort kann mittels CT oder MRT das Ausmaß der Schädigung festgestellt werden.(29)

Hierdurch zeigt sich, ob noch eine Chance besteht, Hirngewebe zu retten oder ob es bereits zu spät ist, das vom Schlaganfall betroffene Hirngewebe zu erhalten. Bei einem ischämischen Infarkt können u.U. verschlossene Gefäße durch eine Thrombolyse-Therapie wiedereröffnet werden. Die Chancen dafür sind dann verhältnismäßig günstig, wenn Symptome sofort bemerkt wurden und der Patient frühzeitig eingeliefert wurde. Jede Lyse birgt jedoch ein relativ großen Blutungsrisiko.(29)

Das Zeitfenster für eine solche intravenöse Lysetherapie (mit rtPA) ist eng. Sie ist nur bis zu 3-4,5 Stunden nach Auftreten der Symptome wirksam und sinnvoll. Hierbei entscheidet aber nicht nur alleine die vergangene Zeit über die sinnvolle Anwendung der Lysetherapie, sondern auch die Größe des Kerninfarkts, sowie die Größe des umliegenden, in Mitleidenschaft gezogenen Hirngewebes, der Penumbra.(29)

Bei Hirnblutungen ist eine Lysetherapie kontraindiziert. Hier kann ggf. operativ behandelt werden. Bei zu großer Blutung, oder Ödem nach Hirninfarkt, kann durch die raumfordernde Wirkung, eine Hirndruck-Entlastung notwendig sein.(29)

3.4.1.2. Transientes, neurologisches Ereignis, TIA

Oft (mindestens bei jedem 3. Patienten) treten im Vorfeld eines Schlaganfalls vorübergehende neurologische Ausfälle auf. Diese werden auch als transitorisch-ischämische Attacke (TIA) bezeichnet, wenn sich die Symptomatik innerhalb von 24h wieder zurückbildet.(29)

Bei heutiger moderner diagnostischer Bildgebung wird dieser Begriff auch bei Patienten ohne strukturellen Schädigungsnachweis im MRT, sowie auf eine Symptomdauer von weniger als 1 Stunde angewendet.(1)

3.4.1.3. Reversibles, neurologisches Defizit, PRIND

Die Begriffe PRIND und RIND stehen für ein prolongierte, bzw. reversible, ischämisch-neurologische Defizite mit einer Beschwerdedauer, die länger als 24h anhalten, aber reversibel sind.(29)

Diese, in der zugrunde liegende Studie, noch verwendete Differenzierung ist nicht mehr zeitgemäß und ihre Verwendung wird nicht mehr empfohlen.(29)

3.4.1.4. Periphere arterielle Embolie

Der akute, periphere Arterienverschluss ist durch eine plötzlich einsetzende Ischämie mit potentieller Gefährdung der Lebensfähigkeit einer Extremität charakterisiert. Das Krankheitsbild betrifft in 85 % aller Fälle eine der unteren Extremitäten. Seltener zwei Gliedmaßen oder die obere Extremität.(13) Die Ischämie führt unbehandelt zum Gewebsuntergang, ist jedoch initial reversibel. Das Ausmaß der Organschädigung ist abhängig von der Ischämietoleranz der betroffenen Gewebe. Mit Überschreiten dieser Ischämietoleranz resultiert die Konsequenz eines bleibenden Gewebeschadens, mit u.U. Extremitätenverlustes oder sogar der vitalen Bedrohung. Da das Behandlungsergebnis unmittelbar mit der Zeitdauer zwischen einsetzender Klinik und beginnender Therapie korreliert, ist der Patient mit akuter Extremitätenischämie immer ein klinischer Notfall.(13)

Der akute Arterienverschluss wird in der Mehrzahl der Fälle durch ein thromboembolisches Ereignis (ca. 70 %), seltener durch akute lokale Thrombosen (ca. 30 %) verursacht.(45)

Arterielle Thromboembolien sind in 80 – 90 % kardialer Genese, am häufigsten (70%) entwickeln sie sich auf Basis einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern (13).

Weitere kardiale Embolіequellen sind Herzklappenvitien, Endokarditis, Herzwandaneurysma, Vorhofmyxom, dilatative Kardiomyopathie und akuter Myokardinfarkt.(13)

Eine nichtkardiale Embolіequelle ist nur in etwa 10 – 20 % der Fälle Ursprung für einen akuten Gefäßverschluss. Hierzu gehören Aneurysmen im aorto-iliacalen und femoropoplitealen Bereich, arteriosklerotische Plaquerupturen, Kompressionssyndrome, Tumoren sowie paradoxe Embolien bei persistierendem Foramen ovale.(14) Bei 5 – 10 % der betroffenen Patienten bleiben Ausgangspunkt und Ursache der Embolie ungeklärt.(14)

Weitere Ursachen können Dissektionen, Traumata, iatrogen verursachte Läsionen, Vaskulitiden, Medikamente und paraneoplastische Syndrome sein. Zudem potenzieren Hyperkoagulopathie, Hypovolämie und Herzinsuffizienz das Risiko arterieller Thrombosen. (13)(14)

Die typischen, klinischen Symptome der akuten Extremitätenischämie wurden 1954

von Pratt zusammengefasst (6 P nach Pratt)(13)(14):

1. Pain (Schmerz),
2. Pallor (Blässe),
3. Pulselessness (Pulsverlust),
4. Paresthesia (Sensibilitätsstörung),
5. Paralysis (Bewegungsunfähigkeit),
6. Prostration (Schock).

Die Ausprägung der jeweiligen Symptome kann individuell stark variieren, auch müssen nicht alle gleichzeitig vorliegen. Für das Ausmaß der Ischämie entscheidend, ist die verbleibende Restperfusion.(13)14)

Die entscheidenden Symptome für die Zuordnung des Schweregrades der Ischämie sind Motorik und Sensibilität. Je stärker die beiden Parameter beeinträchtigt sind, desto schwerwiegender ist die Ischämie. Bei Verlust von Motorik und Sensibilität liegt eine komplette Ischämie vor. Ist die Sensibilität teilweise erhalten und die Motorik nur eingeschränkt, handelt es sich um eine inkomplette Ischämie.(13)

Diagnostisch wegweisend ist nach ausführlicher Anamnese die klinische Untersuchung. Sie erfolgt immer seitenvergleichend. Beurteilt werden auch Hautkolorit, Temperatur, Pulsstatus sowie Motorik und Sensibilität. Die Ultraschalldoppleruntersuchung mittels Doppler kann im Zweifelsfall zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.(13)

Laborchemisch sollte ab einem Stadium mit beginnendem Defizit neben Routineparametern (kleines Blutbild, Elektrolyte, Quick, PTT, Thrombozyten, Creatinin) auch die Bestimmung des Myoglobin und/oder der Creatinkinase erfolgen. Wesentliches, weiterführendes diagnostisches Verfahren ist die intraarterielle, digitale Subtraktionsangiographie. Hiermit kann die Ursache, das Ausmaß und die exakte Lokalisation der Gefäßokklusion dokumentieren werden. Zugleich bietet sie die Möglichkeit zur interventionellen Therapie.(13)

Sowohl Duplex-Sonographie, als auch die CT- und MR-Angiographie können relevante diagnostische Erkenntnisse bringen, sind jedoch ohne direkte, therapeutische Option. Sie sollten deshalb bei nicht unmittelbar lebensbedrohter Extremität Anwendung finden.(13)

Die Dringlichkeit der Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Extremitätenischämie. Je ausgeprägter die Beeinträchtigung von Motorik und Sensibilität, desto rascher sind revascularisierende Maßnahmen notwendig. Als allgemeine Sofortmaßnahmen sollten zur Anwendung kommen:(13)

- sofortige Heparinisierung zur Prophylaxe im Hinblick auf weitere Embolie bzw. Thrombusbildung,
- Tieflagerung und Polsterung (Watteverband) der betroffenen Extremität,
- adäquate Schmerzlinderung (cave: keine i.m. Injektion um evtl. Lysetherapie nicht zu gefährden).

Als chirurgische Therapie stehen Katheterthrombembolektomie nach Fogarthy, Thrombendarteriektomie und Bypassverfahren zur Verfügung. Thrombolysetherapie, kontinuierliche lokale Infusionsthrombolyse und Infiltrationsthrombolyse sind genauso wie Pulsed-Spray-Lyse weitere Alternativen.(13)

Neuere Verfahren sind kathetergestützte, mechanische Thrombembolektomie-Verfahren wie perkutane Aspirationsthrombembolektomie (PAT) und mechanische Fragmentations-kathetersysteme.(13)

In Abhängigkeit von Dauer und Ausmaß der Ischämie muss nach erfolgreicher Revaskularisation mit einem Reperfusionssyndrom (Kompartementsyndrom) gerechnet werden. Einzig relevante Therapieoption ist die jeweilige Fasciotomie. Bei besonders fulminantem Verlauf mit vitaler Bedrohung kann sich die Majoramputation als ultima ratio darstellen.(13)

Die Nachbehandlung ist abhängig von der Genese der Ischämie sowie der stattgehabten Therapie. Jede Ischämie auf Basis einer Embolie sollte Anlass zur weiterführenden Umfelddiagnostik sein. Aus deren Ergebnis können evtl. therapeutische Konsequenzen resultieren. Eine Antikoagulation ist auch nach kniegelenküberschreitenden Bypass-operationen sowie bei sehr ungünstigen Ausstrombahnverhältnissen indiziert.

Eine lebenslange Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmer ist nach supra-genualen Gefäßoperationen, nach Gefäßinterventionen und auch bei vorbestehender bzw. begleitender pAVK notwendig.(13)

3.4.1.5. Akuter Myokardinfarkt

Als Myokardinfarkt wird der regionale Untergang von Myokard aufgrund einer lokalen Durchblutungsstörung bezeichnet. Ursächlich dabei ist die Verengung des Lumens eines Astes der Koronargefäße.(18)

Meist liegt dem Herzinfarkt eine chronische Entzündung in der Wand der Koronararterien zugrunde, die mit einer Plaquebildung einhergeht. Kommt es jetzt zu akuter Belastung durch z.B. Bluthochdruck, so reißt dieser auf. Durch Zytokine aktivierte Thrombozyten versuchen zügig diesen Riss zu verschließen wodurch es zu einem thromboembolischen Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien kommt.(18)

Klassische Risikofaktoren für die Entstehung des Herzinfarkts und der Arteriosklerose sind insbesondere Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus sowie falsche Ernährung, erhöhter Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, chronische Entzündungs-herde (z.B. Parodontitis) und Stress. Als Mitverursacher vieler Herz-Kreislauf-Erkrankungen treten zunehmend auch erbliche Faktoren in den Fokus.(18)(31)

Der Herzinfarkt ist eine der häufigsten Todesursachen in den reichen Ländern. In Deutschland erleiden rund 280.000 Menschen jährlich einen Herzinfarkt, ca. 90.000 von ihnen überleben ihn nicht.(18)

Eingeteilt wird der Myokardinfarkt nach Ausbreitung in den Wandschichten(18):

- Transmuraler Infarkt (Nekrose betrifft alle Wandschichten)
- Intramuraler Infarkt (Nekrose ist auf Teilschichten begrenzt)

Bzw. nach dem Versorgungsgebiet der entsprechenden Koronararterien(18):

- Vorderwandinfarkt: Verschluss des Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra (RIVA)
- Hinterwandinfarkt: Verschluss der Arteria coronaria dextra (RCA) oder des Ramus interventricularis posterior der Arteria coronaria dextra (RIVP) oder des Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra (RCX)

Bzw. nach EKG-Veränderungen(18):

- STEMI (ST-elevation myocardial infarction)
- NSTEMI (Non-ST-elevation myocardial infarction)

Etwa 20% der Infarkte sind asymptomatisch und sog. stumme Infarkte. Das Ausmaß und die Qualität der Symptomatik sind individuell sehr variabel.(31)

Klassisches Leitsymptom ist die Angina pectoris mit akut auftretendem retrosternalen Schmerz, unter Umständen ausstrahlend in den linken Arm, Hals, Unterkiefer, Rücken oder Oberbauch. Der Schmerz kann als sehr bedrohlich empfunden werden (Vernichtungs-schmerz) und mit Todesangst einhergehen. Er ist nicht atem- oder lageabhängig.(31)

Betroffene empfinden Dyspnoe, sind häufig kaltschweissig und blass. Die Akren können als Ausdruck eines Blutdruckabfalls bei versagender Pumpleistung zyanotisch sein. Häufig bestehen Arrhythmien, zumeist Tachykardie, bei Hinterwandinfarkten häufiger Bradykardie. Weiterhin bestehen häufig Schwindel (auch Bewusstlosigkeit) und Übelkeit (u.U. mit Erbrechen).(31)

Die Komplikationen nach einem Herzinfarkt lassen sich in Früh- und Spätkomplikationen einteilen. Die frühen Komplikationen treten i.d.R. innerhalb der ersten Woche nach dem Infarktgeschehen auf und bestehen aus Herzrhythmusstörungen und Linksherzinsuffizienz. Auch Myokardrupturen mit Perikardtamponade, sowie Papillarmuskelabriss oder Sehnenfadenruptur mit konsekutiven Klappenfehlern sind möglich.(31)

Spätkomplikationen sind Herzwandaneurysma, Dressler-Syndrom, Mitralklappeninsuffizienz aber auch Perimyokarditiden.(18)

Zur Basisdiagnostik gehört selbstverständlich Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, sowie Kontrolle der Herzenzyme (GPBB, Myoglobin, CPK, Troponin).(31)

Bei Verdacht auf einen Herzinfarkt sollte sofort ein Ruhe-EKG abgeleitet werden. Als Infarktzeichen gelten unter anderem ST-Hebungen, ein R-Verlust und das sogenannte Erstickungs-T.(31)

Beim Herzinfarkt gelangen vermehrt o.g. Enzyme aus den geschädigten Herzmuskelzellen in das Blut und sind dort in erhöhter Konzentration nachweisbar.

Dabei muss zwischen herzmuskelspezifischen Enzymen (Troponin T, CK-MB) und herzmuskelunspezifischen Enzymen (Myoglobin, Gesamt-CK, AST, ALT, LDH) unterschieden werden. Am frühesten (2-3 h) sind Myoglobin und Troponin T nachweisbar, erhöhte Werte für CK-MB, AST und ALT sind 4-8 Stunden nach Infarkt nachweisbar, ein LDH-Anstieg nach 24-60 Stunden.(31)

Als Zusatzdiagnostik kann eine Echokardiografie, Herzkatheter-Untersuchung aber auch ein Kardio-MRT hilfreich sein.

Gemäß den Leitlinien der AHA und der ESC gehört zur Therapie des akuten Myokardinfarktes oder akuten Koronarsyndrom immer das MONA-Schema, d.h. eine Therapie mit Morphium, Sauerstoffgabe, Nitrate und Acetylsalizylsäure (ASS). Die Heparingabe ist umstritten und wird nicht von allen Autoren empfohlen.(18)(31) Morphium ist auch zur Nachlastsenkung und nicht alleine zur Schmerzbekämpfung erforderlich. Nitrat senkt die Vorlast und Acetylsalizylsäure wird verwendet um die Aggregation der immer weiter angeschwemmten Thrombozyten zu verhindern. Der Patient sollte, sofern die Kreislaufsituation dies zulässt, mit erhöhtem Oberkörper gelagert werden, um die Vorlast zu senken. Ein akuter Herzinfarkt erfordert zudem die umgehende, stationäre Aufnahme und intensivmedizinische Betreuung.(31)

Die Akuttherapie umfasst unter anderem auch Bettruhe, Sauerstoffgabe, Analgetika, Sedativa, Nitroglycerin, sowie Beatmung bei kardiogenem Schock. Die revaskularisierende Therapie mittels Systemische Fibrinolyse wird nur beim STEMI empfohlen. Aufdehnung eines Kranzgefäßes mittels PTCA mit Anlage eines Stents bzw. Bypassoperation besteht als interventionelle bzw. operative Therapieoption.(31)

Zur Reinfarktprophylaxe wird eine orale Langzeittherapie mit Statin, ASS und/oder Clopidogrel, sowie Beta-Blocker und ACE-Hemmer empfohlen.(31)

3.4.2. TVT – Tiefe Beinvenenthrombose

Eine Venenthrombose ist eine lokalisierte, intravasale Blutgerinnung in einer Vene, die dort zur Bildung eines Thrombus führt. Je nach Lokalisation wird hierbei zwischen oberflächlicher Venenthrombose (OVT), der Thrombophlebitis und der tiefen Venenthrombose (TVT), der Phlebothrombose unterschieden.(50)

Unter dem Begriff der TVT oder auch Phlebothrombose versteht man einen thrombotischen Verschluss tiefer Venen. Mit ihm geht die Gefahr einer Lungenembolie oder der Entwicklung einer chronisch, venösen Insuffizienz einher.(50)(41)

Die TVT ist ein häufiges Krankheitsbild. Da viele tiefe Thrombosen stumm verlaufen und erst Jahre später diagnostiziert werden, kann über die wahre Häufigkeit nur schwer eine Aussage gemacht werden. Die Unterschenkelregion, meistens links, ist Prädilektionsstelle.(50)(41)

Wie bei allen Thrombosen ist auch bei der Phlebothrombose die Kombination aus Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit, Wandveränderungen und Blutgerinngungs-störung (sogenannte Virchow-Trias) entscheidend für deren Pathogenese.(41)

Immobilisierung des Patienten oder Traumatisierung der Vene führt zur Stase, die Gefäß-wandschädigung beruht meist auf Verletzungen, Operationen oder Entzündungen. Als Ursache für die Gerinnungsstörung kommen hämatologische und neoplastische Erkrankungen in Frage. Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff im Bauch- oder Beckenbereich unterziehen mussten, sind in der postoperativen Phase besonders gefährdet, eine TVT zu entwickeln. Auch bei Wöchnerinnen ist das Risiko erhöht. Kleinere Phlebo-thrombosen können asymptomatisch verlaufen.(41)

Typische Symptome bei ausgeprägten Venenthrombosen sind:(41)

- Ödeme am Fußknöchel, am Unterschenkel oder am ganzen Bein
- Gerötete und gespannte Haut, eventuell mit livider Verfärbung
- Spannungsgefühl und/oder Schmerzen in Fuß, Wade und Kniekehle, die sich bei Hochlagerung bessern
- Wärmegefühl und/oder Überwärmung des betroffenen Beins
- Weitere Warnhinweise sind eine Erweiterung der oberflächlichen Venen am Unterschenkel und subfebrile Temperaturen.

In 10-30% der Fälle führt eine Phlebothrombose nachfolgend zur Lungenembolie, die selten tödlich endet und in 50% der Fälle zum postthrombotischen Syndrom führt.(41)(30)

Die Phlegmasia coerulea dolens ist eine Sonderform der Phlebothrombose, die durch Störung der Mikrozirkulation, mit einer kompletten Verlegung des venöses Abflußes einer Extremität einhergeht. Die betroffene Extremität ist schmerzhaft zyanotisch, nachfolgend entwickelt sich eine Gangrän, welche unbehandelt zum lebensbedrohlichen Schock führt.(41)(30)

Die Diagnostik anhand der klinischen Untersuchung der Schmerzpunkte (z.B. Homans-Zeichen, Payr-Zeichen, Meyer-Zeichen) ist unzuverlässig.(41)(30)

Zur Beurteilung eines Phlebothrombose-Verdachts der unteren Extremität hat sich in den letzten Jahren der Wells-Score etabliert. Ergänzend erfolgt die Bestimmung des D-Dimers. Ein normales D-Dimer schließt eine Phlebothrombose in der Regel aus, so dass sich weitere Untersuchungen erübrigen. Umgekehrt kann aus einem erhöhten D-Dimer jedoch nicht automatisch auf das Vorliegen einer Phlebothrombose geschlossen werden.(41)(30)

Durch die Duplex-Sonographie oder den Plasmintest mit radioaktivem Technetium, kann die Diagnose gesichert werden. Die Phlebographie kann ebenfalls durchgeführt werden.(41)(30)

Differentialdiagnostisch kommen Muskelfaserriss, Zerrung oder Erysipel in Betracht.(41)(30)

Um ein postthrombotisches Syndrom zu vermeiden, sollte therapeutisch bei frischen Thrombosen im Becken - und Oberschenkelbereich eine frühzeitige Thrombolyse durchgeführt werden. Anwendung finden hier unter Umständen Thrombolytika wie Streptokinase, Urokinase oder rekombinante Plasminogenaktivatoren (rtPa). Die Behandlung dauert etwa 5 bis 7 Tage, anschließend erfolgt eine Thromboseprophylaxe mit Heparin oder Acetylsalicylsäure. Im Becken- und Leistenbereich kann im Einzelfall auch eine Thrombektomie in Betracht gezogen werden.(41)(30)

In aller Regel besteht die Therapie der unkomplizierten TVT allerdings aus einer suffizienten Kompressionstherapie, mittels Wickelung oder Kompressionsstrumpf, sowie Antikoagulation durch niedermolekulares Heparin oder orale Antikoagulanzien.(30)

3.4.3. Blutung

Die eingangs beschriebene Notwendigkeit zur Antikoagulation besteht aufgrund der gerinnungsaktivierenden Oberfläche der Advantage Klappe. Die verwendeten, oralen Antikoagulanzien wie Marcumar und Warfarin, aber auch ggf. gleichzeitig notwendige Thrombozytenaggregtionshemmer wie Clopidogrel, Acetylsalicylsäure etc. senken die damit verbunden Thrombogenität, erhöhen aber auch gleichzeitig das Blutungsrisiko.

Die in der zugrundeliegenden Studie verwendete Einteilung der Blutungen nach E. Bodnar et al.(6) stimmen im Wesentlichen mit der Einteilung der CURE-Studie überein und wurden zur Klassifikation herangezogen.(37)

Im Wesentlichen bestehen zwei Unterteilungen:

3.4.3.1. Major Blutungen

Als sogenannte Major-Blutung wird eine lebensbedrohende Blutung bezeichnet, also eine ohne Therapie mit letalem Ausgang endende, intracraniale oder intraoculare Blutung. Eine Blutung die eine chirurgische Intervention erforderlich macht, oder zumindest eine erhebliche Hypotension bedingt und die einer intravenöser Applikation von Katecholaminen bedarf.

Weitere Bedingungen sind ein Hämoglobinabfall um ≥ 5 g/dL oder die Notwendigkeit der Transfusion von 2–3 Erythrozytenkonzentraten.(6)

3.4.3.2. Minor Blutungen

Als Minor-Blutung wird eine Blutungssituation deklariert, die keine der o.g. Bedingungen erfüllt, aber dennoch zumindest zu einer zeitweiligen oder dauerhaften Unterbrechung der Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregation führt.(6)

3.4.4. NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die NYHA-Klassifikation ist ein Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz in bestimmte Stadien nach klar definierten Kriterien. Üblicherweise orientiert sich die Therapie der Herzinsuffizienz an der NYHA-Klassifikation.(40)

NYHA-Klasse I

Keine Einschränkung der Belastbarkeit. Vollständiges Fehlen von Symptomen oder Beschwerden bei Belastung bei diagnostizierter Herzkrankheit.

NYHA-Klasse II

Leichte Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung, Auftreten von Symptomen bei stärkerer Belastung.

NYHA-Klasse III

Starke Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe, Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung.

NYHA-Klasse IV

Dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe. Die zur Beurteilung der Stadien herangezogenen Symptome beinhalten Atemnot (Dyspnoe), häufiges nächtliches Wasserlassen (Nykturie), Zyanose, allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Angina pectoris oder kalte Extremitäten, Ödeme.(40)

3.4.5. Hämolyse

Als Hämolyse bezeichnet man die Auflösung von Erythrozyten. Man unterscheidet zwischen der physiologischen Hämolyse nach 120 Tagen Lebensdauer und einer pathologischen gesteigerten Hämolyse. Die gesteigerte Hämolyse geht mit einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten einher. Es kommt zu einer Anämie falls der Abbau der Erythrozyten die kompensatorische Neubildung übersteigt.(42)

Ursachen für eine pathologisch, gesteigerte Hämolyse gibt es viele. Eine Vielzahl internistischer Erkrankungen, Infektionen, Giften und genetischer Störungen, aber auch eine mechanische Überbeanspruchung kann ursächlich sein. Gerade ein mechanischer Klappenersatz kann durch unphysiologische bzw. extraanatomische Begebenheiten zu Scherkräften und einer verstärkten Hämolyse führen.(42)

Skoularigis et. al. (46) betrachtet eine intravasale Hämolyse unter folgenden Kriterien[8]:

1. Serum LDH levels größer 460 U/L (normal, 230 - 460 U/L).

2. Zwei der folgenden vier Kriterien:

- Hämoglobin weniger 13.8 g/dL für männliche Patienten (normal, 13.8-17.9 g/dL) und weniger 12.4 g/dL für weibliche Patienten (normal, 12.4-15.5 g/dL)
- Serum Haptoglobin Level weniger 0.5 g/L (normal, 0.5-3.2 g/L)
- Retikulozytenzahl größer als 2% (normal, <2%)
- Anwesenheit von Schistozyten

Bem.: Die Schwere der intravasalen Hämolyse ergab sich in unserer Studie aus der Höhe des Serum LDH.

[8] Grundlage für Hämolyse der zugrunde liegenden Primärdaten

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 898 Patienten in der Analyse eingeschlossen und operiert. 639 Patienten also ca. 71% erhielten hierbei einen Aortenklappenersatz. Bei 259 Patienten wurde ein Mitralklappenersatz durchgeführt.

4.1. Patientenkollektiv und präoperative Daten

4.1.1. Patientenkollektiv

Wie in nachfolgender Tabelle dargestellt zeigt sich folgende Altersverteilung. Erwartungsgemäß war in der Gruppe der AKE-Patienten die Altersgruppe der 61-70 jährigen mit n= 288 (54,1%) die am stärksten vertretene Gruppe. Der Mittelwert bzw. Median lag bei 59,5 bzw. 61 Jahren. Der jüngste bzw. älteste Patient wurde mit 21 bzw. 84 Jahren operiert.

In der Gruppe der MKE-Patienten zeigten sich ähnliche Verteilungen. Die Altersgruppe der 61-70 jährigen war mit n= 95 (36,7%) am stärksten vertreten. Der Mittelwert bzw. Median lag bei 61,3 bzw. 63 Jahren. Der jüngste bzw. älteste Patient wurde mit 25 bzw. 82 Jahren operiert.

Bezüglich der Geschlechterverteilung war in der AKE-Gruppe gegenüber der MKE-Gruppe der Anteil der Männer mit ♂ AKE n=479 (75%) gegenüber ♂ MKE n=94 (36,3%) deutlich überrepräsentiert.

Die Verteilung bezüglich der Ethnizität, Gewicht und Größe kann ebenfalls in Tabelle 4 entnommen werden, genauso wie vorangegangene Operationen bzw. Interventionen.

Bezüglich der zum Operationszeitpunkt vorliegenden Klappenpathologie bestand in der AKE-Gruppe bei n=276 (43,2%) ein gemischtes Vitium und n=256 (40,1%) eine reine Stenosierung. In der MKE-Gruppe wurde bei n=116 (44,8%) eine gemischte Klappenpathologie festgestellt, wo hingegen bei n=106 (40,9%) eine reine Insuffizienz ursächlich war.

Dies erklärt die, bei beiden Gruppen, dominierende Herzinsuffizienz in der Klassifikation NYHA III mit n=326 (51,0%) bei AKE-Patienten und n=176 (68,0%) bei MKE-Patienten.

Baseline
Anzahl N=898

Variable:	Kategorie:	Klappen-Typ AKE N=639	%	MKE N=259	%	Σ = 898 n/N(%)
Alter in Jahren	<50	104	16,3	42	16,2	146/898 (16,3)
	51-60	188	29,4	69	26,6	257/898 (29,6)
	61-70	288	45,1	95	36,7	383/898 (43,7)
	>71	59	9,2	53	20,5	112/898 (12,5)
	Mittelwert (in Jahren)	59,5		61,3		
	Median (in Jahren)	61		63		
	Maximum (in Jahren)	84		82		
	Minimum (in Jahren)	21		25		
Geschlecht	weiblich ♀	160	25,0	165	63,7	325/898 (36,2)
	männlich ♂	479	75,0	94	36,3	573/898 (63,8)
Ethnizität	asiatisch	2	0,3	21	8,1	23/898 (2,6)
	schwarz	2	0,3	2	0,8	4/898 (0,4)
	kaukasisch	630	98,6	232	89,6	862/898 (95,0)
	andere	5	0,8	4	1,5	9/898 (1,0)
Gewicht	Mittelwert (in kg)	80,1		70,2		
	Median (in kg)	80		69		
	Maximum (in kg)	130		122		
	Minimum (in kg)	47		47		
Größe	Mittelwert (in cm)	171,9		166,2		
	Median (in cm)	173		165		
	Maximum (in cm)	196		194		
	Minimum (in cm)	147		142		
NYHA	I	52	8,1	7	2,7	59/898 (6,6)
	II	234	36,6	56	21,6	290/898 (32,3)
	III	326	51,0	176	68,0	502/898 (55,9)
	IV	27	4,2	20	7,7	47/898(5,2)
Klappenpathologie	Insuffizienz	107	16,7	106	40,9	213/898 (23,7)
	Stenose	256	40,1	37	14,3	293/898 (32,6)
	Gemischt	276	43,2	116	44,8	392/898 (43,7)
Vorangegangene Operation / Interventionen[9]	PTCA	18	2,8	10	3,9	28/898 (3,1)
	ACVB	12	1,9	11	4,2	23/898 (2,6)
	SM-Implantation	10	1,6	16	6,2	26/898 (2,9)
	AK-Repair	7	1,1	0	0,0	7/898 (0,8)
	AKE	7	1,1	0	0,0	7/898 (0,8)
	MK-Repair	0	0,0	54	20,8	54/898 (6,0)
	MKE	0	0,0	5	1,9	5/898 (0,6)

Tabelle 4: Patientenkollektiv

[9] Mehrfachnennungen vorangegangener Operationen bzw. Interventionen beim selben Patient möglich

4.1.2. Risikofaktoren

Risikofaktoren

Risikofaktor:	Klappen-Typ AKE N=639	%	MKE N=259	%	Σ
RF überhaupt[10]	588		532		
Herzinsuffizienz (CHF)	79	12,4	105	40,5	184
Art. Hypertension	288	45,1	92	35,5	380
Rauchen	247	38,7	91	35,1	338
Diabetes mellitus	96	15,0	27	10,4	123
Hypercholesterinämie	41	6,4	4	1,5	45
Adipositas	8	1,3	1	0,4	9
KHK	181	28,3	65	25,1	246
Z.n. Myokardinfarkt	53	8,3	24	9,3	77
Vorhofflimmern	77	12,1	152	58,7	229
LV-Hypertrophie	327	51,2	48	18,5	375
LV-EF ≤ 50%	88	13,8	52	20,1	140
atriale Hypertrophie	117	18,3	173	66,8	290
Z.n. Endokarditis	16	2,5	10	3,9	26
COPD	46	7,2	34	13,1	80
PAH	7	1,1	3	1,2	10
Lebererkrankung	6	0,9	6	2,3	12
Alkoholabusus	1	0,2	1	0,4	2
Nierenversagen	21	3,3	9	3,5	30
Dialysepflichtigkeit	4	0,6	3	1,2	7
pAVK	3	0,5	0	0,0	3
cerebrovaskuläre Erkrankung	36	5,6	19	7,3	55
Malignom	4	0,6	1	0,4	5

Tabelle 5: Risikofaktoren

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Risikofaktoren. Hervortretend in der Gruppe der AKE Patienten ist arterielle Hypertonie mit konsekutiver LV-Hypertrophie, sowie ein aktiver Nikotinabusus und koronare Herzkrankheit. In der MKE-Gruppe dominierende Risikofaktoren sind Vorhofflimmern und atriale Hypertrophie. Aber auch arteriellen Hypertonie und Nikotin Abusus sind stark vertreten.

[10] Mehrfachnennungen der Risikofaktoren möglich

4.2. Operative Daten

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die intraoperativ diagnostizierte Ätiologie der Klappenerkrankung, etwaige Simultaneingriffe und der verwendete Klappendurchmesser dargestellt.

Operative Daten
Anzahl N=898

		Klappen-Typ				
Variable:	Kategorie:	AKE N=639	%	MKE N=259	%	n/N (%)
Atiologie der Klappenerkrankung	senile Degeneration, Calcification	397	62,1	30	11,6	146/898 (16,3)
	Calcification Mitralannulus	0	0,0	38	14,7	38/898 (4,2)
	Congenitale Aortenklappen Erkrankung	209	32,7	0	0,0	209/898(23,3)
	postinflammatorische Narbe	38	5,9	126	48,6	164/898 (18,3)
	Myxomatöse Degeneration	30	4,7	70	27,0	100/898 (11,1)
	Dilatation Aortenwurzel	26	4,1	n.a.		26/898 (2,9)
	Abgeheilte Endocarditis	18	2,8	9	3,5	27/898 (3,0)
	Aktive Endocarditis	1	0,2	0	0,0	1/898 (0,1)
	Linksventrikuläre Dilatation	7	1,1	21	8,1	28/898 (3,1)
	Prothesenklappen Dysfunktion	6	0,9	5	1,9	11/898 (1,2)
	Ruptur Cordae Tendinae	n.a.		29	11,2	29/898 (3,2)
	Ischämie Papillarmuskel, Dysfunktion	n.a.		16	6,2	16/898 (1,8)
Simultaneingriffe	ACVB	154	24,1	45	17,4	199/898 (22,2)
	Aorta ascendens Ersatz/Repair	49	7,7	0	0,0	49/898 (5,5
	Myektomie/ Myotomie	33	5,2	1	0,4	34/898 (3,8)
	Aortenwurzel Vergrößerung	7	1,1	0	0,0	7/898 (0,8)
	IABP Insertion	2	0,3	3	1,2	5/898 (0,6)
	Mitralklappen Rekonstruktion	2	0,3	8	3,1	10/898 (1,1)
	Mitralklappen Annuloplastie	1	0,2	0	0,0	1/898 (0,1)
	Aortenklappen Annuloplastie	1	0,2	1	0,4	2/898 (0,2)
	Aortenklappen Rekonstruktion	0	0,0	0	0,0	0
	Trikuspidalklappen Annuloplastie	1	0,2	21	8,1	22/898 (2,4)
	Trikuspidalklappen Rekonstruktion	1	0,2	16	6,2	17/898 (1,9)
	Pulmonalklappen Annuloplastie	0	0,0	0	0,0	0
	Pulmonalklappen Rekonstruktion	0	0,0	0	0,0	0
Advantage Klappengröße	19mm	26	4,1	n.a.	n.a.	26/898 (2,9)
	21mm	96	15,0	n.a.	n.a.	96/898 (10,7)
	23mm	193	30,2	2	0,8	195/898 (21,7)
	25mm	190	29,7	11	4,2	201/898 (22,4)
	27mm	101	15,8	73	28,2	174/898 (19,4)
	29mm	32	5,0	80	30,9	112/898 (12,5)
	31mm	1	0,2	73	28,2	74/898 (8,2)
	33mm	n.a.	n.a.	20	7,7	20/898 (2,2)

Tabelle 6: Operative Daten

Hierbei zeigt sich, dass bei AKE-Patienten mit Abstand bei n=397 (62,1%) eine senile, calcifizierende Klappendegeneration pathogenetisch ursächlich war. In der Gruppe der MKE-Patienten waren postinflammatorische Narben n=126 (48,6%) und myxomatöse Degeneration n=70 (27,0%) für das Klappenversagen verantwortlich.

Bezüglich der Simultaneingriffe war in beiden Gruppen am häufigsten eine Bypass-Operation (ACVB) zur Revaskularisierung der Koronargefäße notwendig. Alle übrigen, angeführten Simultaneingriffe beliefen sich im einstelligen Prozentbereich und sind vernachlässigbar.

Der am häufigsten verwendete Klappendurchmesser war in der AKE-Gruppe 23mm, in der MKE-Gruppe 29mm.

4.2.1. Aorten-Klemmzeiten

Unten angeführte Tabelle 7 stellt die Aorten-Klemmzeiten, aufgeschlüsselt nach Simultaneingriffen und speziell Simultan-ACVB, sowie AKE- und MKE-Patienten dar.

Aorten-Klemmzeiten

Anzahl N=898

		AKE N=639			
Variable:	Kategorie:	Median ± SD	n/N	%	[range]
Aorten Cross-Klemmzeiten (in Minuten)	Alle Patienten gesamt	62,3 ± 24,6	639/639	100,0	[21,0 - 161,0]
	Simultan ACVB	84 ± 24,3	154/639	24,1	[23,0 - 149,0]
	Ohne simultan ACVB	55,3 ± 20,3	485/639	75,9	[21,0 - 161,0]
	Simultan Procedur/en	73,8 ± 26,7	277/639	43,3	[23,0 - 161,0]
	Ohne simultan Procedur/en	53,5 ± 18,6	362/639	56,7	[21,0 - 109,0]
		MKE N=259			
		Median ± SD	n/N	%	[range]
Aorten Cross-Klemmzeiten (in Minuten)	Alle Patienten gesamt	77,9 ± 34,5	259/259	100,0	[0 - 196,0]
	Simultan ACVB	103,2 ± 34,9	45/259	1,5	[36,0 - 196,0]
	Ohne simultan ACVB	72,5 ± 32,0	214/259	82,6	[0 - 190,0]
	Simultan Procedur/en	91,1 ± 34.3	142/259	54,8	[0 - 196,9]
	Ohne simultan Procedur/en	61,8 ± 27,3	117/259	45,2	[0-151,0]

Tabelle 7: Aorten-Klemmzeiten

4.2.2. Intraoperative Komplikationen

In der dargestellten Tabelle 8 wird die Gesamtzahl der intraoperativ stattgehabten Komplikationen nach AKE- und MKE-Gruppe sowie deren Aufteilung dar. Hierbei zeigt sich eine intraoperative Gesamtkomplikationsrate von n=16 (2,5%) in der AKE- und n=21 (3,3%) in der MKE-Gruppe.

Hierbei kam es im Wesentlichen zu schweren Blutungskomplikationen bzw. Schwierigkeiten beim Weaning von der Herz-Lungen-Maschine. Zu Komplikationen wie Explantation der implantierten Klappe oder intraoperativer Exitus letalis in tabula kam es in beiden Gruppen nicht.

Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikation	Klappen-Typ				Σ = 898 n/N (%)
	AKE N=639	%	MKE N=259	%	
intraop Komplikation gesamt[11]	16	2,5	21	3,3	37/898 (4,1)
Schwierigkeiten beim Restart Eigenrhythmus	7	1,1	4	1,5	11/898 (1,2)
Exzessive Blutung	4	0,6	2	0,8	6/898 (0,7)
Schwierigkeiten beim Weaning von HLM	3	0,5	3	1,2	6/898 (0,7)
Hypotension	2	0,3	4	1,5	6/898 (0,7)
Explantation Studienklappe	0	0,0	0	0,0	0
Intraoperativer Tod	0	0,0	0	0,0	0
Andere	n.a.		8	3,1	8/898 (0,9)

Tabelle 8: Intraoperative Komplikationen

4.3. Follow-up Daten

Im Follow-up der Zulassungs-Studie wurden folgende Kriterien „früh“ (30 Tage postoperativ), „spät“ (3-6 Monate postoperativ), ein Jahr (11-14 Monate postoperativ) und danach jährlich kontrolliert.(36)

4.3.1. Antithromboembolische Prophylaxe

Entsprechend guideline-gerechter Therapie wird nach mechanischem Klappenersatz eine Antikoagulation zur thromboembolischen Prophylaxe benötigt. In der folgenden Tabelle 9 ist, nach AKE- und MKE-Gruppe aufgeschlüsselt, die durchgeführte Therapie über den Verlauf des Follow-ups hinweg darstellt. Die Medikation bestand im Wesentlichen aus Warfarin, ggf. in Kombination mit ASS und/oder Heparin. Aber auch andere Medikamente wie Clopidogrel und Marcumar kamen zur Anwendung.

Unter 4.3.2. sind die zur antithromboembolische Therapie dokumentierten Gerinnungswerte (INR) gelistet. Hierbei zeigten sich ein INR-Mediane von 2,3 bis 2,7 für die AKE- bzw. 2,5 bis 3,5 für die MKE-Gruppe. Die einzelnen Werte, Median, Standard-Abweichung und Range, lassen sich in Tabelle 10 ablesen. Die Daten sind weitestgehend homogen verteilt. Ein wesentlicher Unterschied der Therapie zwischen den ersten 5 Jahre („früh“, „spät“ bis einschließlich 5. Jahr) und länger als 5 Jahre, kommt deshalb nicht zur Darstellung.

[11] Mehrfachnennungen möglich

Antithromboembolische Therapie

Evaluation Zeitraum:	Therapie:	AKE n/N	AKE %	MKE n/N	MKE %
Früh	Warfarin	543/639	85,0	203/256	78,3
	Warfarin und ASS	28/639	4,4	26/256	10,2
	Warfarin und Heparin	23/639	3,6	12/256	4,7
	Warfarin und Andere	35/639	5,5	12/256	4,7
	Warfarin, ASS und Andere	1/639	0,2	1/256	0,4
	Heparin	6/639	0,9	2/256	0,8
	Andere	2/639	0,3		
	Keine	1/639	0,2		
Spät	Warfarin	556/573	97,0	202/224	90,2
	Warfarin und ASS	14/573	2,4	18/224	8,0
	Warfarin und Heparin			1/224	0,4
	Warfarin und Andere	2/573	0,4		
	ASS und Heparin			1/224	0,4
	ASS			1/224	0,4
	Andere			1/224	0,4
	Keine	1/573	0,2		
1 Jahr	Warfarin	545/567	96,1	185/210	88,1
	Warfarin und ASS	19/567	3,4	23/210	11,0
	Warfarin und Andere	3/567	0,5	1/210	0,5
	Heparin			1/210	0,5
2 Jahre	Warfarin	494/524	94,3	169/194	87,1
	Warfarin und ASS	24/524	4,6	24/194	12,4
	Warfarin und Heparin	1/524	0,2		
	Warfarin und Andere	2/524	0,4	1/194	0,5
	Warfarin, ASS und Andere	2/524	0,4		
	Andere	1/524	0,2		
3 Jahre	Warfarin	445/472	94,3	160/188	85,1
	Warfarin und ASS	26/472	5,5	28/188	14,9
	Warfarin und Andere	1/472	0,2		
4 Jahre	Warfarin	406/426	95,3	145/171	84,8
	Warfarin und ASS	19/426	4,5	26/171	15,2
	Heparin	1/426	0,2		
5 Jahre	Warfarin	404/423	95,5	118/132	89,4
	Warfarin und ASS	18/423	4,3	13/132	9,8
	Heparin	1/423	0,2		
	ASS			1/132	0,8
6 Jahre	Warfarin	275/282	97,5	65/71	91,5
	Warfarin und ASS	7/282	2,5	4/71	5,6
	Heparin			2/71	2,8
7 Jahre	Warfarin	108/110	98,2	15/15	100,0
	Warfarin und ASS	1/110	0,9		
	Heparin	1/110	0,9		
8 Jahre	Warfarin	25/25	100,0	2/2	100,0
9 Jahre	Warfarin	12/12	100,0		

Tabelle 9: Antithromboembolische Therapie

4.3.2. INR-Werte für Warfarin-Patienten

INR für Patienten unter Warfarin

	AKE			MKE		
Evaluation/ Zeitraum:	Median ± SD	n/N	[range]	Median ± SD	n/N	[range]
„Früh“	2,4 ± 0,7	630/630	[1,1 - 5,5]	2,5 ± 0,8	254/254	[1,0 - 6,4]
„Spät“	2,6 ± 0,7	566/572	[1,1 - 6,0]	2,6 ± 0,7	216/221	[1,1 - 5,2]
1 Jahr	2,6 ± 0,7	558/567	[1,1 - 6,8]	2,8 ± 0,7	206/209	[1,3 - 6,0]
2 Jahre	2,7 ± 0,7	502/523	[1,0 - 5,8]	2,7 ± 0,7	190/194	[1,2 - 6,1]
3 Jahre	2,7 ± 0,7	464/472	[1,0 - 5,3]	2,7 ± 0,7	179/188	[1,3 - 4,7]
4 Jahre	2,6 ± 0,6	420/425	[1,0 - 6,2]	2,8 ± 0,8	169/171	[1,3 - 7,5]
5 Jahre	2,7 ± 0,7	418/422	[1,0 - 5,7]	2,8 ± 0,8	128/131	[1,5 - 5,0]
6 Jahre	2,6 ± 0,7	273/282	[1,0 - 6,4]	2,9 ± 0,6	68/69	[1,5 - 5,6]
7 Jahre	2,4 ± 0,5	106/109	[1,0 - 3,4]	2,7 ± 0,6	14/15	[1,8 - 3,7]
8 Jahre	2,5 ± 0,5	25/25	[1,7 - 3,6]	3,5 ± 0,1	2/2	[3,4 - 3,5]
9 Jahre	2,3 ± 0,4	12/12	[1,5 - 3,1]	n.a.	n.a.	n.a.

Tabelle 10: INR-Werte für Warfarin-Patienten

4.3.3. Morbidität

Im folgenden Abschnitt wird auf die Morbidität der jeweiligen Klappengruppen im Nachbeobachtungszeitraum, ebenfalls differenziert in Zeiträume bis 5 Jahre und länger als 5 Jahre, eingegangen.

Dabei wird auf primäre Endpunkte der vorliegenden Analyse, wie thromboembolische Ereignisse und Blutungs-Ereignisse eingegangen, aber auch auf sekundäre Endpunkte wie Klappendysfunktion, Hämolyse, Endokarditis und Reoperation. Die Mortalität wird gesondert abgehandelt.

In den folgenden Abbildungen sind deskriptiv für die jeweiligen Nachbeobachtungszeiträume Patienten bzw. Ereignisse aufgeschlüsselt. Auch die dazugehörigen Zensuren, also verstorben oder lebend ohne Ereignis aus der Primärstudie ausscheidende Patienten sind aufgelistet.

Wichtig ist hierbei die Differenzierung zwischen Patient und Ereignis. In der jeweiligen Gesamtbetrachtung der thromboembolischen Ereignisse (TE), TVT, und Blutung handelt es sich um Patienten mit jeweils mindestens einem Ereignis. Die jeweilige Subgruppenbetrachtung bezieht sich streng auf die einzelnen Ereignisfälle. Differenzen in der Summe der Ereignisse und der Gesamtbetrachtung resultieren aus Mehrfachereignissen bei einzelnen Patienten.

Zusätzlich zur deskriptiven Betrachtung der Endpunkte werden nachfolgend die Ergebnisse einer vergleichenden Kaplan-Meier-Schätzungen mit den Wahrscheinlichkeiten des Auftretens der Ereignisse im Beobachtungszeitraum dargestellt.

4.3.3.1. Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse

Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse deskriptiv
Anzahl N=898

	Klappen-Typ									
	AKE N=639					MKE N=259				
	≤ 5 Jahre		> 5 Jahre		gesamt	≤ 5 Jahre		>5 Jahre		gesamt
Variable:	*n (%)*	zensiert	*n (%)*	zensiert	n (%)	*n (%)*	zensiert	*n (%)*	zensiert	n (%)
TE gesamt[12]	36 (5,6)	189	3 (0,5)	411	39 (6,1)	34 (13,1)	106	1 (0,4)	118	35 (13,5)
Apoplex	9 (1,4)	195	2 (0,3)	433	11 (1,7)	11 (4,2)	116	0 (0,0)	132	11 (4,2)
PRIND	4 (0,6)	199	1 (0,2)	435	5 (0,8)	8 (3,1)	118	0 (0,0)	133	8 (3,1)
TIA	22 (3,4)	196	0 (0,0)	421	22 (3,4)	14 (5,4)	119	1 (0,4)	125	15 (5,8)
PE	1 (0,2)	199	0 (0,0)	439	1 (0,2)	3 (1,2)	122	0 (0,0)	134	3 (1,2)
MI	2 (0,3)	199	0 (0,0)	438	2 (0,3)	2 (0,8)	124	0 (0,0)	133	2 (0,8)
TVT[13]	4 (0,6)	196	1 (0,2)	438	5 (0,8)	2 (0,8)	122	0 (0,0)	135	2 (0,8)
Blutung gesamt[14]	100 (15,6)	162	7 (1,1)	370	107 (16,7)	43 (16,6)	104	2 (0,8)	110	45 (17,4)
Major-	72 (11,3)	171	6 (0,9)	390	78 (12,2)	34 (13,1)	109	1 (0,4)	115	35 (13,5)
Minor-	37 (5,8)	190	2 (0,3)	410	39 (61,0)	12 (4,6)	118	2 (0,8)	127	14 (5,4)

Tabelle 11: Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse

In der vorangegangenen Tabelle sind thromboembolische Ereignisse wie Myokardinfarkte (MI), cerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, PRIND und Apoplex) und periphere, arterielle Embolien (PE) aufgelistet. Aber auch tiefe Beinvenenthrombosen und Blutungsereignisse (major, minor) finden sich dort. Sie alle sind nach den Klappentypen und 5 Jahres-Intervallen differenziert.

In der AKE-Gruppe ereigneten sich bezogen auf thromboembolische Ereignisse insgesamt bei n=39 (6,1%) Patienten und in der MKE-Gruppe n=35 (13,5%) Patienten mindestens ein Ereignis über beide 5 Jahres-Intervalle hinweg.

Bezogen auf die TVT kam es bei n=5 (0,8%) in der AKE- und n=2 (0,8%) Patienten in der MKE-Gruppe zu einem TVT-Ereignis.

[12] 2 Patienten in der AKE- und 4 Patienten in der MKE-Gruppe mit mehr als einem Ereignis
[13] Jeweils ein Ereignis pro Patient in der AKE- und MKE-Gruppe
[14] 10 Patienten in der AKE- und 3 Patienten in der MKE-Gruppe mit mehr als einem Ereignis

Bei n=107 (16,7%) Patienten in der AKE- und bei n=45 (17,4%) Patienten kam es zu mindestens einem Blutungsereignis über beide Beobachtungsintervalle hinweg.

Betrachtet man die Subgruppen genauer, so zeigt es sich schon in der deskriptiven Analyse, dass auffallend wenige Ereignisse im späteren Nachbeobachtungszeitraum auftraten. So ereigneten sich gar in den Subgruppen TIA, PE und MI der AKE-Gruppe im späteren Nachbeobachtungszeitraum kein einziges Ereignis. In der MKE-Gruppe blieben sogar in den Subgruppen Apoplex, PRIND, PE, MI und TVT Ereignisse aus.

Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse nach Kaplan Meier

	Klappen-Typ							
	AKE				MKE			
	≤ 5 Jahre	> 5 Jahre			≤ 5 Jahre	>5 Jahre		
Variable:	%	%	p (log rank)	HR [95% CI]	%	%	p (log rank)	HR [95% CI]
TE gesamt	39,5	1,0	< 0,0001	105,8 [103,9; 107,7]	39,7	1,5	< 0,0001	84,4 [80,6; 88,2]
Apoplex	8,0	0,6	< 0,0001	110,1 [109,1; 111,2]	9,6	0,0	0,0003	n.a.
PRIND	3,4	0,3	0,0002	111,2 [110,5; 111,8]	8,7	0,0	0,0006	n.a.
TIA	19,3	0,0	< 0,0001	n.a.	25,5	1,5	< 0,0001	91,7 [89,2; 94,2]
PE	0,5	0,0	0,1315	n.a.	3,6	0,0	0,0282	n.a.
MI	18,0	0,0	< 0,0001	n.a.	1,8	0,0	0,1242	n.a.
TVT	4,3	0,2	< 0,0001	111,2 [110,5; 111,8]	2,4	0,0	0,0768	n.a.
Blutung gesamt	61,1	6,6	< 0,0001	94,4 [91,2; 97,5]	42,2	3,2	< 0,0001	80,7 [76,5; 84,9]
Major	50,7	3,1	< 0,0001	99,3 [96,6; 101,9]	38,0	1,6	< 0,0001	84,4 [80,6; 88,2]
Minor	29,4	3,8	< 0,0001	105,3 [103,2; 107,5]	20,5	2,2	< 0,0001	91,8 [89,3; 94,3]

Tabelle 12: Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse nach Kaplan-Meier

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Schätzungen aufgetragen. So liegt die Wahrscheinlichkeit für mindestens ein TE-Ereignis (also Apoplex, PRIND, TIA, PE, MI) nach AKE innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ bei 39,5% und ist im Vergleich zu den zweiten 5 Jahren mit 1,0% wesentlich größer und dies statistisch hoch signifikant.

Ebenso ist nach MKE das TE-Ereignis-Risiko mit 39,7% im Vergleich zu 1,5% in den ersten 5 Jahren postoperativ hoch signifikant größer als in den zweiten 5 Jahren.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bezüglich der Blutungswahrscheinlichkeit. Mit 61,1% im ersten und 6,6% im zweiten Intervall nach AKE und 42,2% und 3,2% nach MKE ist mindestens ein Blutungsereignis in beiden Gruppen im ersten Intervall statistisch hoch signifikant wahrscheinlicher. Auch die TVT-Wahrscheinlichkeit ist nach AKE in den ersten 5 Jahren mit 4,3% im Vergleich zu 0,2% hoch signifikant größer. In der MKE-Gruppe hingegen lässt sich dieser Unterschied bei 2,4% und 0,0% und einem p=0,08 statistisch nicht signifikant herausarbeiten.

4.3.3.2. Thromboembolische Ereignisse

Die Wahrscheinlichkeiten für ein TE-Ereignis insgesamt, sowie die Differenzierung in die Subgruppen kann der vorangegangenen Tabelle entnommen werden. Eine graphische Aufarbeitung der aussagekräftigsten Subgruppen in üblichen Kaplan-Meier-Kurven findet sich im Folgenden. Auf die Darstellungen der veralteten, nicht mehr gebräuchliche PRIND-Einteilungen wurde hier verzichtet. Diese und die Darstellungen zu peripherer, arterieller Embolie, sowie Myokardinfarkt sind im Anhang zu finden.

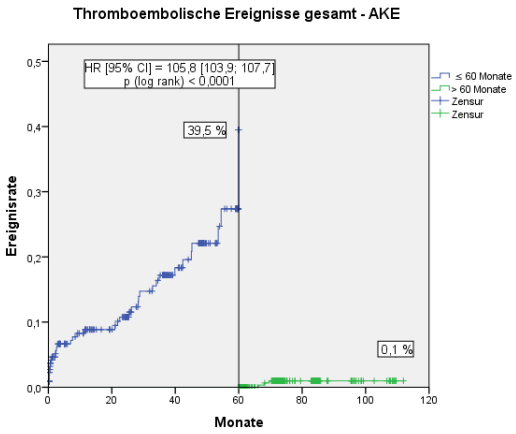


Abb. 13: TE-Ereignisse gesamt AKE

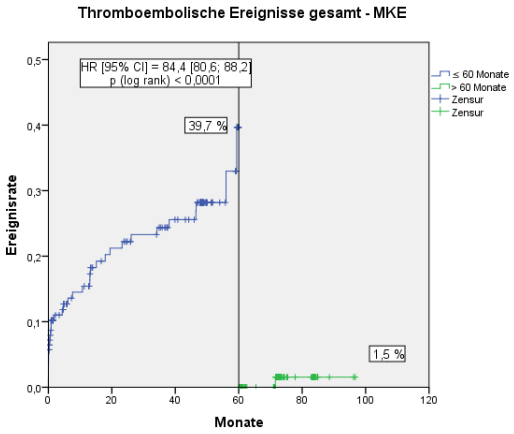


Abb. 14: TE-Ereignisse gesamt MKE

In Abbildung 15 und 16 finden sich die Apoplex-Wahrscheinlichkeiten mit 8,0% und 0,6% nach AKE und 9,5% und 0,0% nach MKE, jeweils statistisch hoch signifikant.

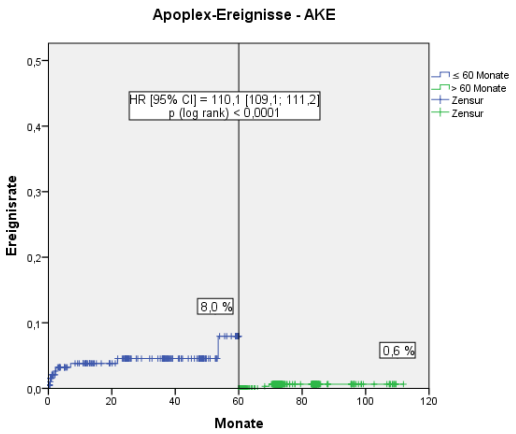


Abb. 15: Apoplex-Ereignisse AKE

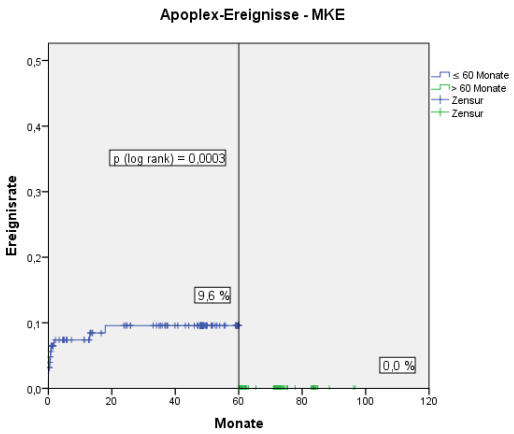


Abb. 16: Apoplex-Ereignisse MKE

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 17 und Abbildung 18 stellen das TIA-Risiko nach AKE und MKE dar. Nach AKE besteht mit 19,3% zu 0,0% und nach MKE mit 25,5% zu 1,5% jeweils ein statistisch hoch signifikant größeres TIA-Risiko im ersten Beobachtungszeitraum.

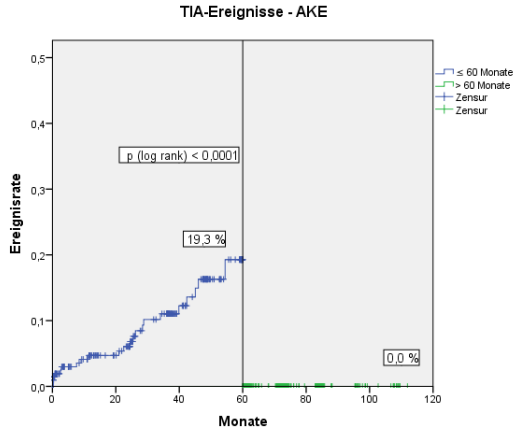


Abb. 17: TIA-Ereignisse AKE

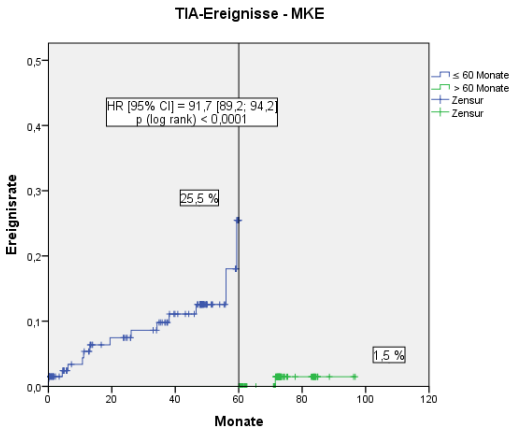


Abb. 18: TIA-Ereignisse MKE

Das PE-Risiko[15] nach AKE beläuft sich wie in Tabelle 12 zu entnehmen mit 0,5% zu 0,0% ähnlich hoch und ist mit p=0,13 nicht signifikant. Nach MKE ist mit p= 0,03 und 3,6% zu 0,0% lediglich ein signifikanter Unterschied darstellbar.

Die Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarkts[16] nach AKE ist im ersten Beobachtungsintervall mit 18,0% zu 0,0% im zweiten Intervall hoch signifikant größer. In der MKE-Gruppe lässt sich mit p=0,12 und 1,8% zu 0,0% kein Unterschied ersehen.

4.3.3.3. TVT-Ereignisse

Hinsichtlich der TVT-Risiken (Abb. 19 und Abb. 20) lässt sich im Gegensatz zur MKE-Gruppe nach AKE ein hoch signifikant höheres Risiko im ersten Intervall mit 4,3% zu 0,2% entnehmen. In der MKE-Gruppe lässt sich mit 2,4% zu 0,0% und p=0,0768 kein signifikanter Unterschied darstellen.

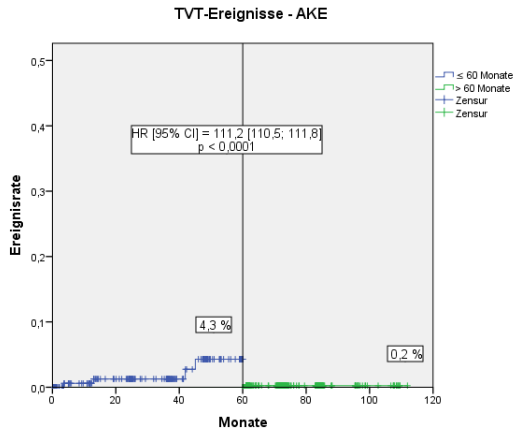


Abb. 19: TVT-Ereignisse AKE

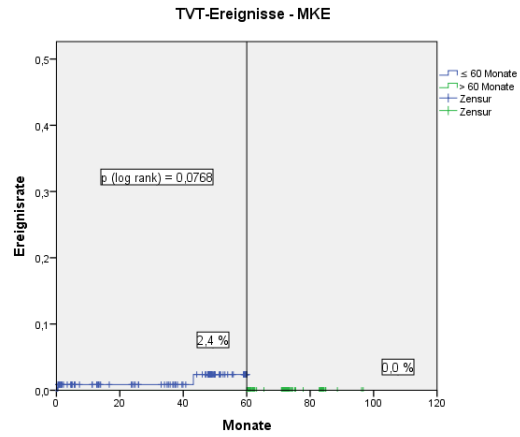


Abb. 20: TVT-Ereignisse MKE

[15] Kaplan-Meier-Kurve siehe Anhang
[16] Kaplan-Meier-Kurve siehe Anhang

4.3.3.4. Blutungsereignisse

Auch die Wahrscheinlichkeiten für Blutungsereignisse konnten bereits in Tabelle13 entnommen werden. Im Folgenden nun ebenfalls als Kaplan-Meier-Kurven das Blutungsrisiko gesamt (Abb.21 und Abb.22), sowie differenziert in Majorblutung (Abb.23 und Abb.24) und Minorblutung (Abb.25 und Abb.26).

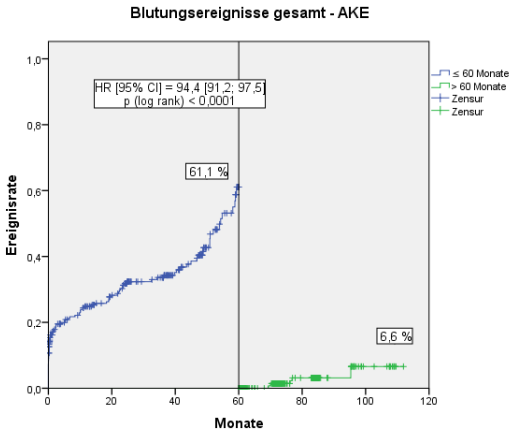


Abb. 21: Blutungsereignisse gesamt AKE

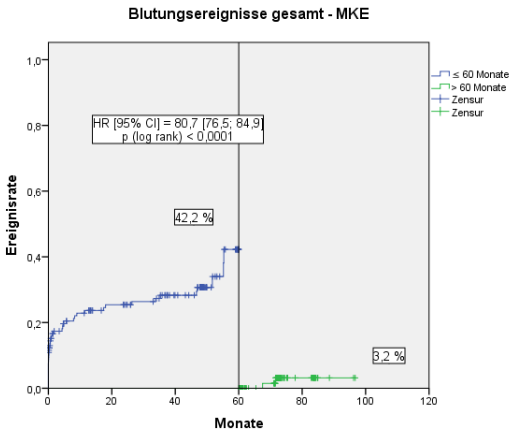


Abb. 22: Blutungsereignisse gesamt MKE

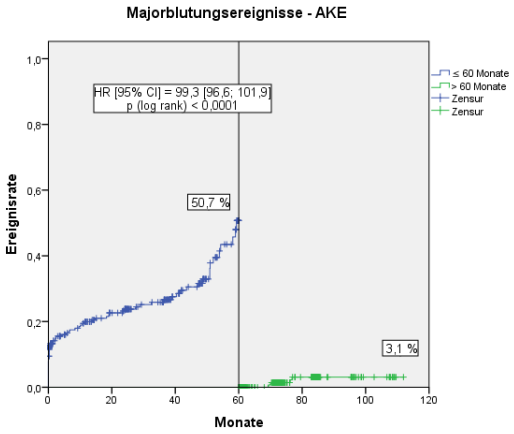


Abb. 23: Blutungsereignisse major AKE

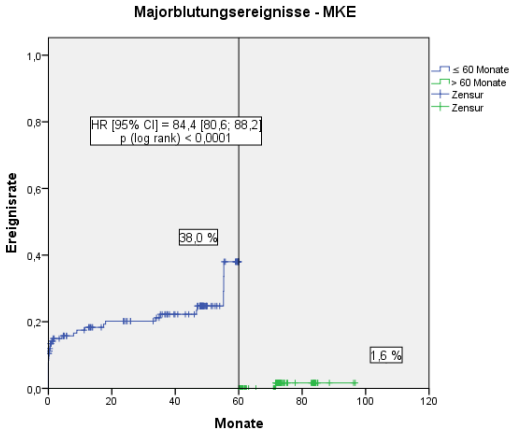


Abb. 24: Blutungsereignisse major MKE

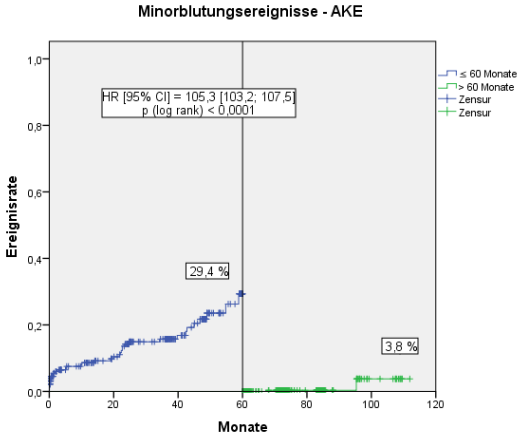


Abb. 25: Blutungsereignisse minor AKE

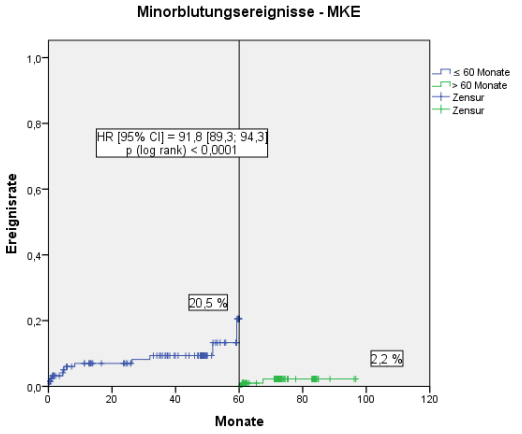


Abb. 26: Blutungsereignisse minor MKE

Das Risiko einer Majorblutung zeigte sich in beiden Gruppen im ersten Beobachtungszeitraum hoch signifikant größer, AKE mit 50,7% zu 3,1% und MKE 38,0% zu 1,6%. Dieselbe Aussage lässt sich für Minorblutunsereignisse treffen. Nach AKE mit 29,4% zu 3,8% und nach MKE mit 20,5% und 2,2%.

4.3.3.5. Klappendysfunktion und Endokarditis

Im weiteren Verlauf wird auf sekundäre Endpunkte der Analyse eingegangen. Hierbei zeigt die nachfolgende Tabelle deskriptiv die aufgetretenen Ereignisse, nach der jeweiligen Klappengruppe und Nachbeobachtungszeitraum differenziert.

Klappendysfunktion und Endokarditis deskriptiv

	Klappen-Typ									
	AKE N=639					MKE N=259				
	≤ 5 Jahre		> 5 Jahre		gesamt	≤ 5 Jahre		>5 Jahre		gesamt
Variable:	n (%)	zensiert	n (%)	zensiert	n (%)	n (%)	zensiert	n (%)	zensiert	n (%)
Strukturelle Dysfunktion	0 (0,0)	200	0 (0,0)	439	0 (0,0)	0 (0,0)	124	0 (0,0)	135	0 (0,0)
Nichtstrukturelle Dysfunktion gesamt	18 (2,8)	195	1 (0,2)	425	19 (3,0)	14 (5,4)	115	1 (0,4)	129	15 (5,8)
Major Leckage	6 (0,9)	198	0 (0,0)	435	6 (0,9)	3 (1,2)	122	0 (0,0)	134	3 (1,2)
Hämolyse gesamt	55 (8,6)	190	7 (1,1)	387	62 (9,7)	49 (18,9)	104	1 (0,4)	105	50 (19,3)
Klinisch relevante Hämolyse	4 (0,6)	200	0 (0,0)	435	4 (0,6)	8 (3,1)	120	1 (0,4)	130	9 (3,5)
Endocarditis	1 (0,2)	194	8(1,3)	436	9 (1,4)	1 (0,4)	123	2 (0,8)	133	3(1,2)

Tabelle 27: Klappendysfunktion und Endokarditis deskriptiv

Auch die Wahrscheinlichkeiten eines Ereignisses mit den dazugehörigen Signifikanzen kann in Tabelle 28 entnommen werden. Im Anhang sind die dazugehörigen graphischen Darstellungen verzeichnet.

Klappendysfunktion und Endokarditis nach Kaplan-Meier

	Klappen-Typ							
	AKE				MKE			
	≤ 5 a	> 5 a			≤ 5 a	> 5 a		
Variable:	%	%	p (log rank)	HR [95% CI]	%	%	p (log rank)	HR [95% CI]
Strukturelle Dysfunktion	0,0	0,0	n.a.	n.a.	0,0.	0,0	n.a.	n.a.
Nichtstrukturelle Dysfunktion ges.	16,8	0,3	< 0,0001	108,9 [107,5; 110,2]	13,7	1,5	< 0,0001	91,2 [88,4; 93,9]
Major Leckage	8,8	0,0	< 0,0001	n.a.	2,6	0,0	0,061	n.a.
Hämolyse ges.	41,1	3,7	< 0,0001	101,5 [98,9; 103,9]	49,6	1,9	< 0,0001	79,3 [74,6; 83,4]
Klinisch rel. Hämolyse	3,6	0,0	0,0001	n.a.	8,3	1,4	0,001	93,4 [91,2; 95,5]
Endocarditis	0,6	5,0	0,101	109,9 [108,6; 111,2]	1,0	6,5	0,250	98,8 [92,7; 96,9]

Tabelle 28: Klappendysfunktion und Endokarditis nach Kaplan-Meier

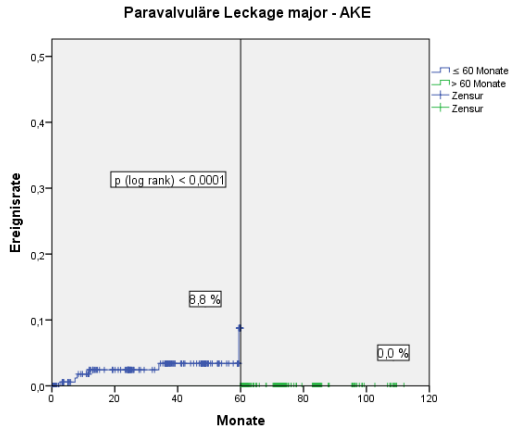


Abb. 29: Paravalvuläre Leckage major AKE

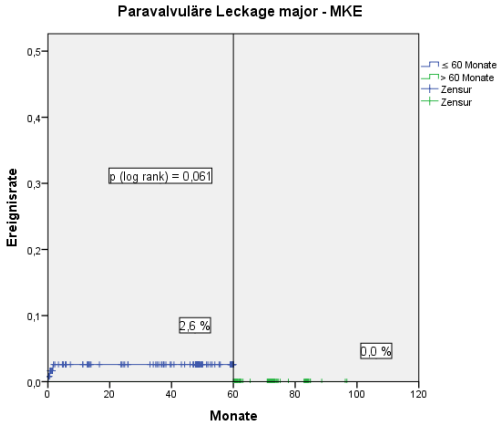


Abb. 30: Paravalvuläre Leckage major MKE

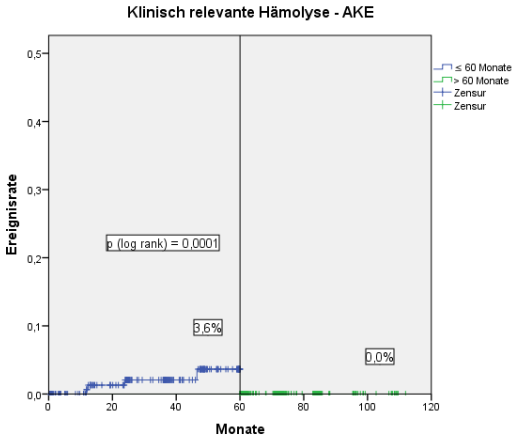


Abb. 31: Relevante Hämolyse AKE

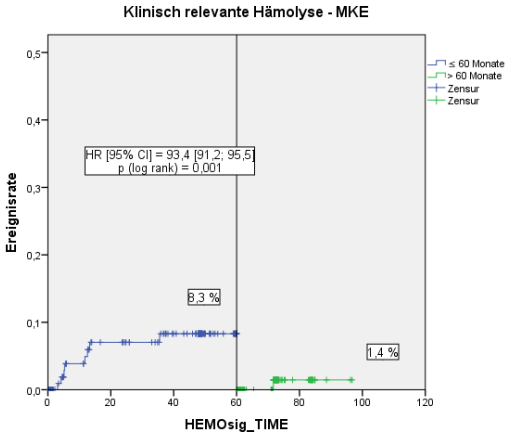


Abb. 32: Relevante Hämolyse MKE

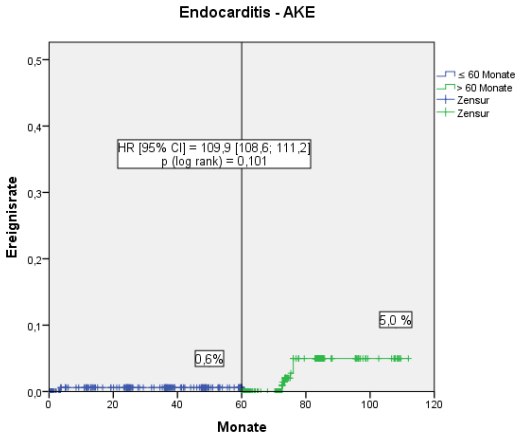


Abb. 33: Endokarditis-Ereignisse AKE

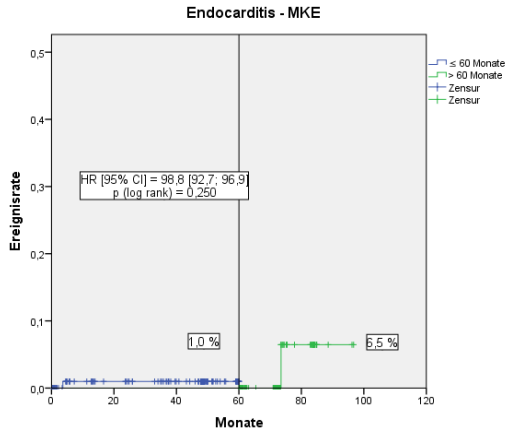


Abb. 34: Endokarditis-Ereignisse MKE

In Abb.29 bis Abb.34 sind die wichtigsten graphischen Darstellungen abgebildet. Auffallend hierbei ist, dass bezüglich des Endocarditis Ereignisse, sowohl in der AKE- als auch in der MKE-Gruppe, im zweiten Beobachtungsintervall mehr Ereignisse auftraten (Abb. 33 und Abb. 34). Eine statistische Signifikanz ließ sich diesbezüglich allerdings nicht herausarbeiten.

4.3.3.6. Reoperation und deren Ursache

In der nachfolgenden Abbildung sind die Verteilung der Reoperationen und deren Ursache dargestellt. Im Weiteren ist erneut die Wahrscheinlichkeit und die zugehörigen Signifikanzen abgebildet.

Reoperation und deren Ursache deskriptiv

	Klappen-Typ									
	AKE N=639					MKE N=259				
	≤ 5 Jahre		> 5 Jahre		gesamt	≤ 5 Jahre		>5 Jahre		gesamt
Variable:	n (%)	zensiert	n (%)	% (n/n)	n (%)	n (%)	zensiert	n (%)	zensiert	n (%)
Reoperation gesamt	17 (2,7)	189	3 (0,5)	430	20 (3,2)	8 (3,1)	117	0 (0,0)	134	8 (3,1)
Klappenthrombosen	3 (0,5)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	3 (0,5)	2 (0,8)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	2 (0,8)
V.a. Klappenthrombose	1 (0,2)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)
Endocarditis	3 (0,5)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	3 (0,5)	2 (0,8)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	1 (0,2)
V.a. Endocarditis	1 (0,2)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)
Paravalvuläre Leckage	8 (1,3)	n.a.	2 (0,3)	n.a.	10 (1,6)	3 (1,2)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	3 (1,2)
Reposition der Klappe	1 (0,2)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)
Klappenersatz	0 (0,0)	n.a.	1 (0,2)	n.a.	1 (0,2)	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)
Blutung	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	0 (0,0)	1 (0,4)	n.a.	0 (0,0)	n.a.	1 (0,4)

Tabelle 35: Reoperation und deren Ursache deskriptiv

4.3.4. Mortalität

Im Rahmen des Follow-ups wurde zudem auch die Mortalität dokumentiert. Die Ergebnisse der Mortalitätsanalyse sind im Nachfolgenden dargestellt.

Mortalität deskriptiv

	Klappen-Typ									
	AKE N=639					MKE N=259				
	≤ 5 Jahre		> 5 Jahre		gesamt	≤ 5 Jahre		>5 Jahre		gesamt
Variable:	*n (%)*	*zens.*	*n (%)*	*zens.*	n (%)	*n (%)*	zens.	*n (%)*	zens.	n (%)
Tod gesamt	44 (6,9)	190	8 (1,3)	397	52 (8,1)	26 (10,0)	124	0 (0,0)	109	26 (10,0)
Kardial	8 (1,2)	226	1 (0,2)	404	9 (1,4)	4 (1,5)	146	0 (0,0)	109	4 (1,5)
Nicht-kardial	18 (2,8)	216	5 (0,8)	400	23 (3,6)	8 (3,1)	142	0 (0,0)	109	8 (3,1)
Klappenassoziiert	12 (1,8)	222	1 (0,2)	404	13 (2,0)	9 (3,5)	141	0 (0,0)	109	9 (3,5)
Ungeklärt	6 (0,9)	228	1 (0,2)	404	7 (1,1)	5 (1,9)	145	0 (0,0)	109	5 (1,9)
Ungeklärt & klappenassoziiert	18 (2,8)	216	2 (0,3)	403	20 (3,1)	14 (5,4)	136	0 (0,0)	109	14 (5,4)

Tabelle 36: Mortalität deskriptiv

Hierbei zeigen sich, wie in Tabelle 36 dargestellt, deskriptiv die Todesfälle über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von n=52 (8,1%) für die AKE- und n=26 (10,0%) für die MKE-Gruppe. Die weitere Aufschlüsselung nach kardialer, nicht-kardialer, klappen-assoziierter und ungeklärter Ursache kann ebenfalls entnommen werden.

Ungeklärte Todesfälle resultierten zumeist aus verweigerten Obduktionen und kamen mit n=7 (1,1%) sowohl in der AKE-, als auch der MKE-Gruppe n=5 (1,9%) vor.

Hinsichtlich der Differenzierung der Zeiträume bis 5 Jahre und länger als 5 Jahre, zeigt sich in beiden Klappen-Gruppen u.g. Sterberisiko. Das Mortalitätsrisiko in der AKE-Gruppen, ist sowohl für die Todesfälle gesamt, als auch über alle Subgruppen hinweg, im zweiten Bobachtungszeitraum geringer und das statistisch hoch signifikant. In der MKE-Gruppe ließ sich dieser Unterschied über die Todesursachen gesamt darstellen. In den Subgruppen ließ sich kein statistisch hoch signifikanter Unterschied herausarbeiten, wenngleich es im zweiten Beobachtungszeitraum zu keinem Sterbefall kam.

Mortalität nach Kaplan-Meier

	Klappen-Typ							
	AKE				MKE			
	≤ 5 a	>5 a			≤ 5 a	>5 a		
Variable:	%	%	p (log rank)	HR [95% CI]	%	%	p (log rank)	HR [95% CI]
Tod gesamt	25,0	24,7	< 0,0001	102,9 [100,5; 105,5]	23,5	0,0	< 0,0001	n.a.
Kardial	4,7	18,7	< 0,0001	110,2 [108,9; 111,5]	3,1	0,0	0,065	n.a.
Nicht-kardial	12,8	8,7	< 0,0001	107,9 [105,9; 109,8]	7,3	0,0	0,006	n.a.
Klappenassoziiert	6,9	0,3	< 0,0001	109,9 [108,8; 111,0]	8,4	0,0	0,003	n.a.
Ungeklärt	3,0	0,8	0,001	110,7 [109,7; 111,7]	6,9	0,0	0,008	n.a.
Ungeklärt & klappenassoziiert	9,7	1,1	< 0,0001	108,6 [107,1; 110,1]	14,7	0,0	< 0,0001	n.a.

Tabelle 37: Mortalität nach Kaplan-Meier

Graphisch lässt sich dies in den folgenden Kaplan-Meier-Kurven darstellen.

Im Abbildung 38 und Abbildung 39 ist die Gesamtmortalität nach Klappengruppen aufgezeichnet. Weitere Kaplan-Meier-Kurven bezüglich der Subgruppen sind im folgenden Abschnitt, bzw. im Anhang zu finden.

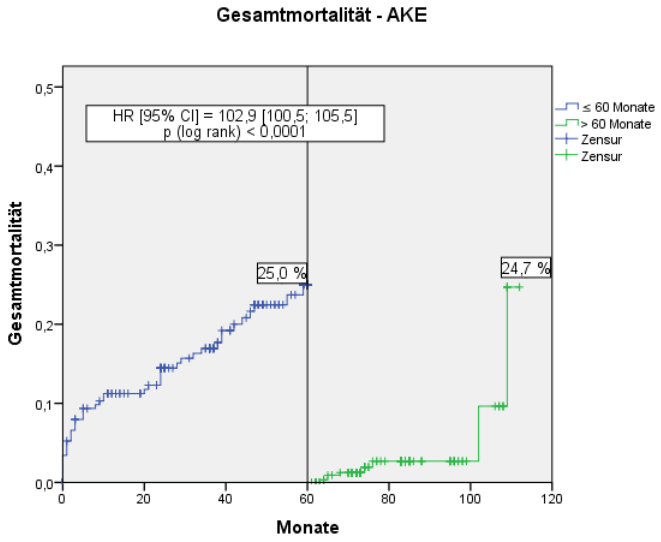


Abb. 38: Gesamtmortalität AKE

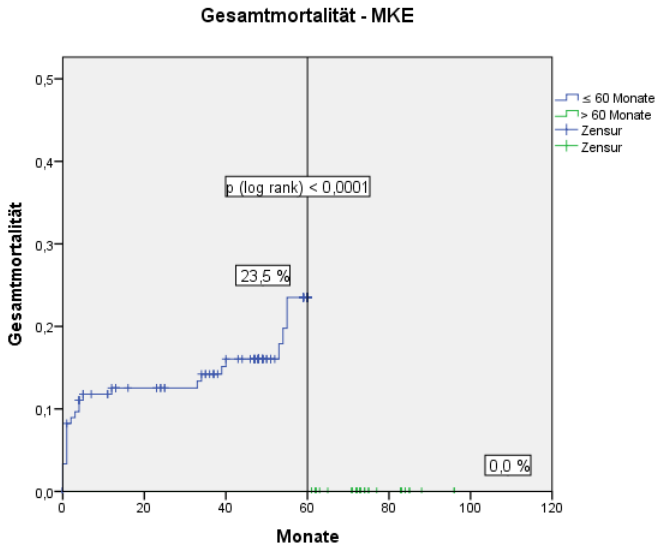


Abb. 39: Gesamtmortalität MKE

4.3.4.1. Klappenassoziierte Mortalität

In der folgenden Darstellung sind die Ergebnisse der Subgruppe der klappenassoziierten Mortalität dargestellt. Wie bereits oben dargestellt ergab sich eine klappenassoziierte Mortalität über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von n=13 (2,0%) für die AKE- und n=9 (3,5%) für die MKE-Gruppe.

Ursache klappenassoziierter Mortalität deskriptiv

	Klappen-Typ					
	AKE N=639			MKE N=259		
	≤ 5 Jahre	> 5 Jahre	gesamt	≤ 5 Jahre	>5 Jahre	gesamt
Variable:	*n (%)*	*n (%)*	n (%)	*n (%)*	*n (%)*	n (%)
Gesamt	12 (1,8)	1 (0,2)	13 (2,0)	9 (3,5)	0 (0,0)	9 (3,5)
Blutung gesamt	9 (1,4)	1 (0,2)	10 (1,6)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,2)
Majorblutung	9 (1,4)	1 (0,2)	10 (1,6)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,2)
Minorblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thromboembolie	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (1,2)
Klappenthrombose	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
< 30d postop. paravalvuläres Leck	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
Perikardtamponade mit LV-Ruptur	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)

Tabelle 40: Ursache klappenassoziierter Mortalität deskriptiv

In der Gruppe der AKE-Patienten resultierte die Zahl an Todesfällen im Wesentlichen aus Majorblutungen n=10 (1,6%). In lediglich jeweils einem Fall war, eine Thromboembolie, Klappenthrombose bzw. eine früh-postoperative, paravalvuläre Leckage für die Sterbefälle verantwortlich.

In der MKE-Gruppe resultierten die 9 Sterbefälle aus drei Majorblutungseignissen, drei Thromboembolien, einer Klappenthrombose, einer früh-postoperativen paravalvulären Leckage, sowie einer Perikardtamponade in Folge einer LV-Ruptur.

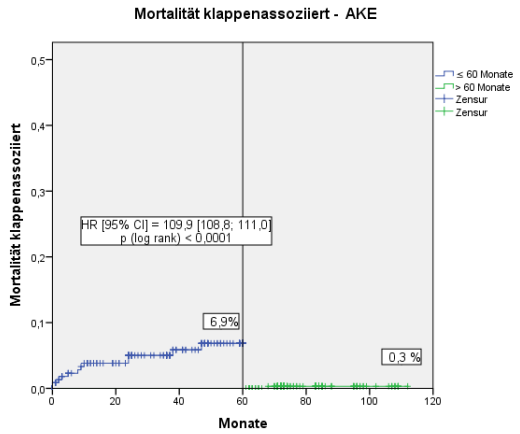


Abb. 41: Mortalität klappenassoziiert AKE

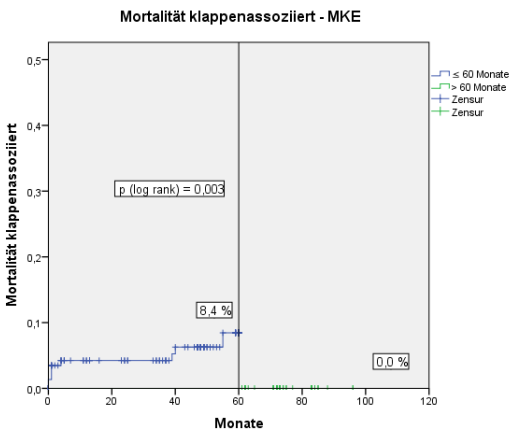


Abb. 42: Mortalität klappenassoziiert MKE

Aber auch hier zeigen sich hinsichtlich der Differenzierung der Zeiträume bis 5 Jahre und länger als 5 Jahre, in beiden Klappen-Gruppen im zweiten Nachbeobachtungszeitraum eine signifikant niedrigere klappenassoziierte Sterberate. In der AKE-Gruppe ließ sich dieser Unterschied sogar statistisch hoch signifikant rausarbeiten.

5. Diskussion und Schlussfolgerung

In der Literatur, wie auch in der zugrundeliegenden Zulassungsstudie, erfolgte zumeist lediglich eine Aufarbeitung von Ergebnissen in Früh- und Spätkomplikationen, wobei die Spätkomplikationen selten lange Zeiträume über mehrere Jahre erfassen. Doch wie verhält sich die Komplikationsrate über lange Zeiträume?

Aufgrund der hier vorliegenden guten Follow-Up Daten im Zeitraum von bis zu 10 Jahre konnte die durchgeführte Meta-Analyse wichtige Erkenntnisse zu klappenassoziierten Komplikationen im Langzeitverlauf nach mechanischem Klappenersatz liefern.

Wie verhalten sich die Häufigkeiten klappenassoziierter Komplikationen, insbesondere Thrombose, Embolie und Blutung bis 5 Jahre nach mechanischem Klappenersatz im Vergleich zum Zeitraum länger als 5 Jahre postoperativ? Welche Aussagen zu den sekundären Endpunkten, sowie Mortalität lassen sich treffen? Und wie lassen sich die Ergebnisse in den Kontext zu bestehender Literatur einordnen?

Auf diese Fragen wird im weiteren Verlauf eingegangen.

5.1. Thromboembolische Ereignisse

Im Rahmen der Analyse zeigte sich bezogen auf **thromboembolische Ereignisse insgesamt** in beiden Gruppen, AKE und MKE, ein statistisch hochsignifikanter Unterschied mit p<0,0001 zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungszeitraum. Das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses nach AKE belief sich auf 39,5 % vs 0,1% und 39,7% gegenüber 1,5% nach MKE. Somit ist diesbezüglich von der Bestätigung der H1-Hypthese auszugehen. Das Hauptrisiko ein o.g. Ereignis zu erleiden scheint der vorliegenden Analyse zufolge innerhalb der ersten 5 Jahre zu liegen, danach lässt sich das Risiko fast schon vernachlässigen. Grund hierfür ließ sich in der Analyse nicht ableiten. Eine gewisse Lernkurve bei der Einnahme der OAK muss aber angenommen werden.

Im Vergleich mit Daten aus der Literatur beschreibt Jamieson et al. in seiner Studie über 6 Jahre nach biologischem AKE und MKE das Risiko für eine TE-Ereignis insgesamt bei 14+/-3% nach Aorten- und 11+/-2% nach Mitralklappenersatz (22). Diese Daten zeigen somit ein deutlich niedrigeres Risiko für ein TE-Ereignis nach biologischem Klappenersatz im Vergleich zu den Daten nach mechanischem Klappenersatz (ME) mit Advantage.

Auch Milano et. al. beschreibt das 10-jahres Risiko für TE-Ereignis insgesamt von 26,0 +/-7% nach ME vs. 6,0 +/-3% nach BE(39). Celiento et al.(11) nennt ein Risiko nach BE von 9% +/-0,5% nach ebenfalls 10 Jahren. Auch hier ist das Risiko nach mechanischem Ersatz im Vergleich zum biologischen Ersatz stark erhöht.

Im Rahmen der Analyse der **Apoplex-Subgruppe** bestätigt sich o.g. Bild mit 8,0% vs. 0,6% nach AKE und 9,6% vs. 0,0% nach MKE. Mit Werten von p<0,0001 (AKE) und p=0,0003 (MKE) ist auch hier von einer Bestätigung der H1-Hypothese auszugehen. Auch im Vergleich zum konventionellem biologischen Klappenersatz beschrieb Messè et al. 2014 in einer Analyse über 4 Jahre ein Apoplex-Risiko von 17% (25). In einer weiteren Studie über 6 Jahre lag das Risiko nach biologischem AKE bei ca. 4% und 3,5% nach MKE (22). Diesbezüglich scheint der mechanische Ersatz mit der Advantage Klappe im Vergleich zum biologischen Klappenersatz nicht wesentlich unterlegen. Im Vergleich hierzu liegt das Einjahresrisiko für einen Apoplex nach TAVI bei ca. 8,4% (38).

Nach Analyse der **TIA-Rate**[17] nach AKE und MKE muss ebenfalls mit 19,3% vs. 0,0% nach AKE und 25,5% vs. 1,5% nach MKE und Werten von p<0,0001 (AKE) und p<0,0001 (MKE) von einer Bestätigung der H1-Hypothese ausgegangen werde. Das Hauptrisiko für eine TIA nach Advantage-Ersatz liegt im ersten Beobachtungszeitraum. Im Vergleich zum biologischen AKE beschreibt Jamieson et. al. ein 6-Jahres-Risiko von rund 5,5% und 3,5% nach MKE (22). Auch Messè et al. beschreibt lediglich ein Risiko von 2% nach AKE (25). Zum Vergleich das TIA-Risiko in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,2- 1,2 % pro Jahr (26). Der mechanische Ersatz mit der Advantage Klappe geht im Vergleich zum biologischen

[17] Auf die Diskussion der veralteten Einteilung nach PRIND erneut verzichtet

Klappenersatz mit einem wesentlich höherem TIA-Risiko einher und scheint deshalb diesbezüglich unterlegen.

Beim Vergleich der Gruppen AKE vs. MKE im Rahmen der durchgeführten Analyse, fällt zudem in der MKE-Gruppe ein tendenziell höheres Risiko für TE-Ereignisse generell auf. Aber auch in den Subgruppen Apoplex und TIA spiegelt sich dies wieder. Dies bestätigt auch die Literatur (10),(16) weshalb in den bestehenden Guidelines (32),(2) nach MKE eine höhere Dosierung der OAK empfohlen wird als nach AKE.

Bei der Betrachtung des **PE-Risikos** nach AKE und MKE fällt zunächst sowohl in beiden Gruppen, als auch in beiden Zeiträumen, eine relativ geringe Ereignisrate auf. Mit Ereignisraten von 0,5% vs. 0,0% nach AKE und 3,6% vs. 0,0% nach MKE und Werten von p=0,13 (AKE) und p=0,03 (MKE) lässt sich die H1-Hypothese nur in der MKE-Gruppe bestätigen. Im Vergleich zu anderen Subgruppen zeigt sich in der MKE-Gruppe auch nur eine relativ geringe Signifikanz (p=0,03). Im Vergleich zum biologischen Ersatz (BE) lässt sich in der Literatur ein ähnliches Risiko (24) finden. Bavaria et. al. beschreibt beispielsweise ein Risiko von 0,2%(4). Ein Zusammenhang des postoperativen PE-Risikos mit der durchgeführten Operation, im Sinne einer Komplikation nach AKE und MKE, muss somit kritisch gesehen werden. Weitere Studien hierzu sind notwendig.

Auch bei der Betrachtung des **TVT-Risikos** nach AKE und MKE zeigen sich Diskrepanzen. Mit einem Risiko von 4,3% vs. 0,2% nach AKE und 2,4% vs. 0,0% nach MKE und Werten von $p<0,0001$ (AKE) und p=0,08 (MKE) lässt sich die H1-Hypothese nur in der AKE-Gruppe bestätigen. Im Gegensatz zur PE-Subgruppe zeigt sich in der AKE-Gruppe aber noch eine statistisch sehr hohe Signifikanz ($p<0,0001$). Nahezu alle TVT-Ereignisse ereigneten sich außerhalb der Hospitalisierung und Immobilisierung im Rahmen der Implantation, aber innerhalb des ersten Beobachtungszeitraums von 60 Monaten. Das Risiko einer TVT in der Allgemeinbevölkerung liegt bei ca 0,1% im Jahr (48) und liegt somit weit unter dem o.g. Risiko, trotz durchgeführter OAK. Vergleichbare Studien mit Betrachtung des TVT-Risikos nach Klappenersatz konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Das Risiko nach BE scheint bis auf das perioperative Risiko, wie bei jeder Operation, nicht erhöht zu sein. Weitere Studien hierzu, vor allem nach MKE, sind notwendig.

Im Rahmen der Analyse der **Myokardinfarkt-Subgruppe** zeigt sich mit 18,0% vs. 0,0% nach AKE und 1,8% vs. 0,0% nach MKE, in der AKE-Gruppe ein auffällig höheres Risiko. Mit Werten von $p<0,0001$ (AKE) und p=0,12 (MKE) ist auch hier von einer Bestätigung der H1-Hypothese nur in der AKE-Gruppe auszugehen. Eine Ursache für diese asymmetrische Korrelation ließ sich in der Analyse nicht finden. Als eine Ursache für das erhöhte Risiko nach AKE könnte die anatomische Nähe zu den Ostien der Koronarien darstellen. Zudem ist

im Rahmen der AKE, im Vergleich zu MKE mit 24% vs. 17%, häufiger ein simultaner ACVB[18] durchgeführt worden. Hierzu sind aber weitere Studien notwendig.

Das Risiko eines Myokardinfarktes nach BE liegt nach Auensen et. al. (3) bei 1,1% nach 3 Jahren. Es ist somit durchaus mit dem Ergebnis nach MKE vergleichbar. Dennoch ist das Risiko stark von anatomischen Begebenheiten und Simultaneingriffen abhängig.

5.2. Blutungsereignisse

Im Rahmen der Analyse der Blutungsereignisse zeigte sich bezogen auf die Ereignisse gesamt (Major- und Minorblutungen), in beiden Gruppen, AKE und MKE, ein statistisch hoch-signifikanter Unterschied $p<0,0001$ zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungs-zeitraum. Das Risiko für ein Blutungsereignis allgemein nach AKE und MKE belief sich auf 61,1% vs 6,6% und 42,2% gegenüber 3,2%. Somit ist diesbezüglich erneut von der Bestätigung der H1-Hypthese auszugehen.

Auffallend zudem, dass trotz der höher dosierten OAK in der MKE-Gruppe (INR 2,5-3,5)[19] ein geringeres Blutungsrisiko besteht, als nach AKE. Dies lässt sich auch bei der Betrachtung der Subgruppenanlyse für Majorblutungen mit 50,7% vs 3,1% (AKE) und 38,0% vs 1,5% (MKE), mit statistisch hochsignifikantem Unterschied $p<0,0001$ feststellen. Bezüglich der Daten für Minorblutungen[20] darf freundlicherweise auf Kapitel 4.3.3.4 verwiesen werden. Eine direkte Ursache hierfür ließ sich in der durchgeführten Analyse nicht finden. Als eine Möglichkeit könnte wie bereits o.g. eine gewisse Lernkurve bei der Einnahme von OAK über Jahre hinweg darstellen.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit biologischem Klappenersatz beschreibt beispielsweise Milano et. al. ein 10 Jahres Risiko für eine Majorblutung von 26 +/-8% nach mechanischem Ersatz (ME) und 1,0 +/-1% nach BE ($p = 0,02$) (39). Auch Bavaria et. al. und Klautz et al. bestätigen das Risiko nach biologischem AKE das Risiko mit 2,6% +/-0,2% (4)(24). Selbiges konnte Boodwhani et. al. (8) nach Klappenrepair zeigen.

Diesbezüglich scheint der mechanische, dem biologischen Klappenersatz, sowohl nach AKE und MKE deutlich unterlegen zu sein.

[18] Simultaneingriffe siehe Tabelle 6 Operative Daten Kapitel 4.2.
[19] siehe Kapitel 4.3.2.
[20] siehe Kapitel 4.3.3.4.

5.3. Klappendysfunktion, Hämolyse, Endokarditis und Reoperation

Bei der Analyse der sekundären Endpunkte lassen sich folgende Ergebnisse diskutieren.

Zu einer strukturellen, valvulären Dysfunktion im Sinne beispielsweise eines Leaflet-Entrapment kam es weder nach AKE noch MKE.

Das Risiko für eine **paravaluläre Leckage** lag bei 16,8% vs. 0,3% nach AKE und 13,7% vs. 1,5% nach MKE und Werten von p<0,0001 (AKE und MKE). Es lässt sich die H1-Hypothese somit in beiden Gruppe bestätigen. Klautz et. al. beschreibt in seiner Studie nach biologischem AKE eine relativ geringes PVL-Risiko von 0,5% (24), wobei es sich lediglich um Minor Leckagen handelte. Auch Bavaria et. al. (biologischer AKE) und Boodwhani et al. (Klappenrepair) konnten keinerlei (8)(4) relevante PVL feststellen.

In der Betrachtung der Subgruppen der Major Leckagen lässt sich dieses Ergebnis nur in der AKE-Gruppe bestätigen. Das Risiko für eine major Leckage lag in der AKE bei 8,8% vs 0,0%; p<0,0001 in den jeweiligen Beobachtungszeiträumen. In der MKE-Gruppe konnte mit 2,6% vs 0,0% und einem p=0,061 dies nicht hoch signifikant bestätigen werden. Es ist somit nur in der AKE-Gruppe von der H1-Hypothese auszugehen.

Das Risiko einer major PVL liegt in der vorliegenden Analyse somit tendenziell höher als in der Literatur zu finden. Eine Ursache hierfür konnte in der Analyse nicht abgeleitet werden. Wichtig bei der Diskussion über PVLs ist jedoch die Tatsache, dass die für den Nachweis notwendige UKG stark untersucherabhängig ist. Die Detektionsrate kann je nach Expertise des Untersuchers und Qualität des Ultraschallgeräts stark variieren. Dies muss hierbei unbedingt berücksichtigt werden.

Das Risiko für eine klinisch **relevante Hämolyse** lag in der AKE-Gruppe bei 3,6% vs 0,0% (p=0,0001) und in der MKE-Gruppe bei 8,3% vs 1,4% mit einem p=0,001. Es ist in beiden Gruppen die H1-Hypothese anzunehmen. Auch zeigt sich, dass das Risiko, für eine relevante Hämolyse, in der MKE-Gruppe tendenziell größer ist. Eine Ursache hierfür ließ sich in der Analyse nicht ableiten. Eine Möglichkeit könnten die bei MKE, im Vergleich zur AKE verwendeten größeren Klappendurchmesser, mit konsekutiv größerer Angriffsfläche für hämolysekritische Scherkräfte, sein. Insgesamt könnten aber auch gewissen Adaptations-vorgänge im Gleichgewicht zwischen Hämolyse und Hematopoese über die Jahre hinweg relevant sein.

Auch im Vergleich mit der Literatur konnte Mecozzi et al. (34) in seinem Vergleich zwischen mechanischem 26% und biologischen Klappenersatz 5% (P<0,001), bezüglich relevanter Hämolyse eine große Überlegenheit des BE feststellen. Eine relevante Veränderung über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnte Mecozzi nicht darstellen. Bavaria et. al.(4) berichtete über keine relevanten Hämolysefälle im Zeitraum von 24 Monaten.

Interessanter Weise zeigte sich das Risiko für eine **Endokarditis**, im Gegensatz zu allen anderen Fragestellungen, sowohl in der AKE-, als auch der MKE-Gruppe im späteren Beobachtungszeitraum größer. Mit 0,6% vs 5,0% (p=0,101) für AKE und 1,0% vs 6,5% (p=0,250) für MKE-Patienten ist in beiden Fällen dieser Unterschied allerdings statistisch nicht hochsignifikant. Im Vergleich hierzu berichtete Bavaria et. al.(4) nicht über Endokarditisfälle im Zeitraum von 24 Monaten nach BE(11), bzw. 72 Monate nach Repair(8).

Schlussendlich ist das Risiko für die Notwendigkeit einer **Reoperation** insgesamt nach AKE und MKE im ersten Beobachtungsintervall statistisch hoch signifikant größer. Die H1-Hypothese ist sowohl nach AKE und MKE mit 2,7% vs 0,5% (p<0,0001) und 3,1% vs 0,0% (p=0,0003). Auch im Vergleich zum biologischen Klappenersatz Ersatz berichtet Bavaria et. al.(4) über ein Reoperationsrate von 0,6% im Zeitraum von 24 Monaten. Eine Analyse der Subgruppen und einzelnen Indikationen zur Reoperation ist in Tabelle 36 zu finden.

5.4. Mortalität

Die **Gesamtmortalität** lag nach AKE im ersten Beobachtungszeitraum bei 25,0% vs 24,7% (p<0,0001) im zweiten Beobachtungszeitraum, und über den gesamten Zeitraum hinweg bei knapp 50%. Die Mortalität bei Z.n. MKE hingegen lag bei 23,5% vs. 0,0% (p<0,0001), bezogen auf die Beobachtungszeiträume.

Die H1-Hypothese ist sowohl nach AKE als auch MKE anzunehmen. Warum diese Diskrepanz zwischen den beiden Beobachtungsintervallen zustande kam, ließ sich in der Analyse nicht erklären. Weitere Untersuchungen hierzu scheinen nötig.

Untersucht man hingegen die Subgruppe der **klappenassoziierten Mortalität**, so besteht das Risiko hierfür im ersten Beobachtungszeitraum zu versterben nach AKE bei 6,9% vs 0,3% mit p>0,0001 und nach MKE bei 8,4% vs 0,0% mit p=0,003. Erneut ist die H1 Hypothese anzunehmen. Das Hauptrisiko liegt hier erneut innerhalb des ersten Beobachtungszeitraumes. Die wesentlich erhöhte Gesamtmortalität ergibt sich durch den Einfluss von nicht klappen-assoziierter Mortalität.

Auch im Vergleich zum biologischen Klappenersatz lassen sich ähnliche Zahlen in der Literatur finden. Nach Jamieson et al. Liegt die Gesamtmortalität nach 6 Jahren bei 27,0 +/- 2,4% nach AKE und 26,0 +/- 5% nach MKE (p aber nicht signifikant) und ist somit mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse vergleichbar. Die in-hospital Mortalität war bei ca. 5%.(22) In der Subgruppe der der klappenassoziierten Mortalität zeigten sich ähnliche, aber dennoch niedrigere Werte. So liegt nach nach 6 Jahren das Risiko bei 2,0 +/-1% nach AKE und 4,0 +/-1% nach MKE.(22)

Milano et al. beschreibt eine in-hospital Mortalität von 7.6% nach ME[21] generell. Diese senkt sich auf 4.6% innerhalb weiterer 3 Jahren. Nach 10 Jahren lag die Gesamtmortalität allerdings ebenfalls bei 51% +/-8% vs. 33% +/-13%, beim Vergleich mechanischem und biologischem Ersatz (allerdings statistisch nicht hoch signifikant). In der Subgruppe klappenassoziierten Mortalität zeigen sich 28% +/-12% vs. 18% +/-7% mechanischer vs. biologischer Ersatz vergleichbare Ergebnisse.(39) Diesbezüglich schien laut der o.g. Autoren der mechanische, dem biologischen Klappenersatz, sowohl nach AKE und MKE unterlegen.(22)(39)

Dieser Sachverhalt ließ sich bei, im Vergleich hierzu recht geringer klappenassoziierter Mortalität, in unserer Analyse (nach AKE bei 6,9% vs 0,3% mit p>0,0001 und nach MKE bei 8,4% vs 0,0% mit p=0,003) nicht nachvollziehen.

[21] isoliert AKE

6. Zusammenfassung

Das Hauptrisiko nach Implantation einer Advantageklappe ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, ist statistisch signifikant höher innerhalb der ersten 5 Jahre, als in den zweiten 5 Jahren danach. Und dies sowohl nach AKE als auch MKE. Auch in den Subgruppen Apoplex und TIA bestätigte sich dies. Diesbezüglich ist das Risiko innerhalb der zweiten 5 Jahre vernachlässigbar klein. Im Vergleich mit Literaturdaten scheint der mechanische Ersatz dem biologischen diesbezüglich stark unterlegen.

Das Risiko einer postoperativen, peripheren Embolie nach Advantage-Klappenimplantation muss kritisch betrachtet werden. Das Risiko hierfür war nach AKE und MKE war innerhalb der ersten 5 Jahre extrem gering, innerhalb der zweiten 5 Jahre zu vernachlässigen. Die Alternativ-Hypothese war lediglich mit schwachem p-Wert (p=0,13 AKE, p=0,03 MKE) nur in der MKE-Gruppe anzunehmen. Weitere Studien sind notwendig, auch im Vergleich zum biologischen Ersatz.

Das TVT-Risiko sollte ebenfalls kritisch betrachtet werden. Ein statistisch hoch signifikant geringeres Risiko für ein TVT-Ereignis im zweiten Beobachtungszeitraum, im Vergleich zum ersten Beobachtungszeitraum, war nur für die AKE-Gruppe anzunehmen. Insgesamt war das Risiko aber klein, scheint zeitlich nicht der perioperativen Immobilisation in Verbindung zu stehen und überstieg im zweiten Beobachtungszeitraum nicht einmal das Risiko der Allgemeinbevölkerung. Auch diesbezüglich scheinen weitere Studien notwendig.

Das Myokardinfarktrisiko ließ sich ebenfalls nur in der AKE-Gruppe im Langzeitverlauf länger als 5 Jahre postoperativ als statistisch hoch signifikant geringer ausarbeiten. Das Risiko in den ersten 5 Jahren war nach AKE 10-fach erhöht im Vergleich zum MKE. Eine Ursache hierfür könnte die anatomisch in enger Lagebeziehung stehenden Ostien der Koronargefäße bzw. in dieser Subgruppe häufigere, simultane Bypassanlage sein. Eine Überlegenheit des biologischen Ersatzes konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Auch hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

Das Risiko für eine Blutung im Allgemeinen und speziell für Major- und Minorblutungen war in allen drei Gruppen bzw. Subgruppen, sowohl nach AKE, als auch MKE, im zweiten Beobachtungszeitraum hoch signifikant geringer. Das Blutungsrisiko in den ersten 5 Jahren war ungefähr um den Faktor 10 erhöht. Bei der Betrachtung des Risikos einer Majorblutung alleine war dieser Unterschied sogar noch größer. Zudem zeigten sich trotz schärferer, oraler Antikoagulation nach MKE, weniger Blutungsereignisse als nach AKE. Im Vergleich zu Literaturdaten scheint der mechanische dem biologischen Ersatz, wie auch bei thrombo-embolischen Ereignissen, ebenfalls stark unterlegen zu sein.

Verglichen mit den Zahlen bzgl. des thromboembolischen- bzw. Blutungs-Risiko war das Risiko für eine paravalvuläre Major-Leckage wesentlich kleiner. Diese kamen faktisch nur im ersten Beobachtungszeitraum vor, allerdings statistisch hoch signifikant. Zu einer

strukturellen, valvulären Leckage kam es in der zugrunde liegenden Studie überhaupt nicht. Eine Überlegenheit des biologischen Ersatzes schien in der Literatur allenfalls marginal, zudem besteht bei der Detektion paravalvulärer Leckagen untersuchungsbedingt eine große Untersucherabhängigkeit. Die Vergleichbarkeit der Zahlen muss kritisch gesehen werden.

Auch Hämolysen, wenn klinisch überhaupt relevant, kamen im ersten Beobachtungszeitraum statistisch hoch signifikant häufiger vor. Im zweiten Zeitraum waren diese nahezu vernachlässigbar. Verglichen zwischen AKE und MKE kam es tendenziell in der MKE-Gruppe häufiger zu Hämolysen, insgesamt legt der Literaturvergleich eine große Unterlegenheit zum biologischen Ersatz nahe.

Lediglich die Wahrscheinlichkeit für eine Endokarditis nahm im Verlauf des Beobachtungszeitraum zu und gipfelte in den zweiten 5 Jahren. Eine statistische Signifikanz (5,0% p=0,101 für AKE und 6,5% p=0,250 für MKE) ergab sich jedoch nicht.

Das Risiko für die Notwendigkeit einer Reoperation insgesamt nach AKE und MKE ist im ersten Beobachtungsintervall statistisch hoch signifikant größer.

Die Wahrscheinlichkeit nach AKE und MKE an einer klappenassoziierten Ursache zu versterben war bei beiden Klappenarten im ersten Beobachtungszeitraum statistisch hoch signifikant größer, lag aber in beiden Gruppen bei unter 10%. Im zweiten Beobachtungszeitraum war diese vernachlässigbar klein. Die Gesamtmortalität zeigte sich über den gesamten Zeitraum von knapp 10 Jahren mit ca. 50% nach AKE und ca. 24% nach MKE. In beiden Fällen jeweils im ersten Beobachtungszeitraum signifikant größer. Beim Vergleich mit der Literatur schien diesbezüglich der mechanische, dem biologischen Klappenersatz unterlegen.

6.1. Fazit

Im Rahmen der durchgeführten retrospektiven Analyse zeigte sich bis auf wenige Subanalysen (TVT, Endokarditis, PE) das Hauptrisiko für klappenassoziierte Komplikationen, v.a. thromboembolische und Blutungs-Ereignisse, in den ersten 5 Jahren nach mechanischem Klappenersatz mittels Medtronic Advantage, statistisch signifikant größer als in den zweiten 5 Jahren. In den meisten Fällen war das Risiko im Vergleich dazu, in den zweiten 5 Jahren nahezu zu vernachlässigen. Bestehende biomechanische Systeme schienen sich nach den ersten 5 Jahren weitestgehend eingespielt zu haben, wenngleich die ursächlichen Mechanismen durch die Analyse der Primärdaten nicht vollständig ableitbar waren. Weitere Studien hierzu sind notwendig.

Beim Vergleich mit der Literatur unterliegt der mechanische gegenüber dem biologischen Ersatz mit doch teilweise deutlichen Nachteilen. Erst recht im Zuge der zunehmenden Minimalisierung von Zugangs- und Implantationstechnik durch Einführung der TAVI.

Insgesamt jedoch ist der mechanische Herzklappenersatz aufgrund der langen Lebensdauer, nach wie vor eine wichtige Therapieoption bei der Versorgung von Klappenvitien und kann aufgrund des bestehenden Risiko-Nutzen-Profils, für eine gut selektionierte Patientengruppe, mit hoher Lebenserwartung, die richtige Lösung sein.

6.2. Ausblick

Bei der kritischen Aufarbeitung der hier vorliegenden Arbeit sollten mehrere Punkte beachtet werden. So war die von mir angefertigte Arbeit eine retrospektive Meta-Analyse aus einer prospektiven, nicht-randomisierten multizentrischen Kohortenstudie. Der Evidenzgrad beträgt IIa (33) nach AHCPR. Die zugrundeliegenden Primärdaten wurden im Rahmen einer Zulassungsstudie vom Hersteller Medtronic aufgearbeitet und freigegeben.

Im Rahmen der durchgeführten Meta-Analyse konnten zudem mehrere noch offene Fragestellungen nicht abschließend abgeleitet werden. Vor allem die Frage warum in den meisten Analysen bzw. Subanalysen das Hauptrisiko für die untersuchten Komplikationen im ersten Beobachtungszeitraum zum Tragen kam. Weitere Studien hierzu sind zu empfehlen.

Auch beim Vergleich mit der Literatur unterliegt, wie zuvor schon beschrieben, der mechanische gegenüber dem biologischen Ersatz mit doch teilweise deutlichen Nachteilen. Erst recht im Zuge der zunehmenden Minimalisierung von Zugangs- und Implantationstechnik durch Einführung der TAVI. Insgesamt jedoch ist der mechanische Herzklappenersatz aufgrund der langen Lebensdauer, nach wie vor eine wichtige Therapieoption bei der Versorgung von Klappenvitien und kann aufgrund des bestehenden Risiko-Nutzen-Profils, für eine gut selektionierte Patientengruppe, mit hoher Lebenserwartung, die richtige Lösung sein.

Durch eine Verbesserung der mechanischen Klappen, in punkto Minimalisierung der Implantationstechnik, bzw. der gerinnungsaktivierenden Oberfläche, könnten die bestehenden Nachteile wettgemacht werden. Weitere innovative Entwicklungen hierzu sind sicher sinnvoll.

7. Quellenverzeichnis

Der in dieser Arbeit verwendete Zitierstil ist auf Basis der Vancouver-Konvention und wird in den meisten bio- bzw. medizinischen Journals verwendet.(21) Zitate erfolgten in der überwiegenden Form indirekt und zu meist am Ende eines Abschnittes. Das Quellenverzeichnis ergibt sich im Folgenden.

1. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P, American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. Juni 2008;133(6 Suppl):630S–669S.

2. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Herzklappenchirurgie heute - Dtsch Arztebl Int 2009; 106(13) [Internet]. [zitiert 10. Januar 2017]. Verfügbar unter: http://www.aerzteblatt.de/archiv/63919

3. Auensen A, Hussain AI, Bendz B, Aaberge L, Falk RS, Walle-Hansen MM, Bye J, Andreassen J, Beitnes JO, Rein KA, Pettersen KI, Gullestad L. Morbidity outcomes after surgical aortic valve replacement. Open Heart. 2017;4(1).

4. Bavaria JE, Desai ND, Cheung A, Petracek MR, Groh MA, Borger MA, Schaff HV. The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study. J Thorac Cardiovasc Surg. Februar 2014;147(2):590–7.

5. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax. Juli 1968;23(4):338–9.

6. Bodnar E, Butchart EG, Bamford J, van den Besselaar AM, Besselaar AM, Grunkemeier GL, Frater RW. Proposal for reporting thrombosis, embolism and bleeding after heart valve replacement. J Heart Valve Dis. März 1994;3(2):120–3.

7. Boethig D, Thies W-R, Hecker H, Breymann T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2005;S.58-66.

8. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Poncelet A, Rubay J, Astarci P, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: impact on surgical techniques and clinical outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. Februar 2009;137(2):286–94.

9. Bortz, Döring. Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler, S. 740. 4., überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2006.

10. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Leport C, Hall RJ, Vahanian A; Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur Heart J. November 2005;26(22):2463–71.

11. Celiento M, Blasi S, De Martino A, Pratali S, Milano AD, Bortolotti U. The Mosaic Mitral Valve Bioprosthesis: A Long-Term Clinical and Hemodynamic Follow-Up. Tex Heart Inst J. Februar 2016;43(1):13–9.

12. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;S. 3006-3008.

13. DGG-Leitlinie akuter peripherer Arterienverschluss_2011.pdf [Internet]. [zitiert 9. Januar 2016]. Verfügbar unter: http://www.gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/LL_akuter_Arterienverschluss_2011.pdf

14. Eckstein HH. [Acute ischemia of the extremities]. Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen. Juli 1998;69(7):786–800.

15. Geißler HJ, Schlensak C, Südkamp M, Beyersdorf F. Herzklappenchirurgie heute: Indikationsstellung, OP-Technik und ausgewählte Aspekte der Nachsorge bei erworbenen Herzklappenvitien. Dtsch Arztebl Int. 2009;224–33.

16. Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, D'Amico R, Beghi C. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. Circulation. 3. August 2004;110(5):496–500.

17. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A. Cardiac surgery in Germany during 2008. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg. September 2009;57(6):315–23.

18. Herzinfarkt - DocCheck Flexikon [Internet]. [zitiert 21. Mai 2015]. Verfügbar unter: http://flexikon.doccheck.com/de/Myokardinfarkt

19. Herzklappenbauformen: http://de.wikipedia.org/wiki/Herzklappenersatz#/media/File:Prosthetic_Cardiac_Ball_Valves.jpg.

20. Hufnagel, Gomes. C. A. Hufnagel, M. N. Gomes: Late follow-up of ball-valve prostheses in the descending thoracic aorta. In: J Thorac Cardiovasc Surg. 72, Nr. 6, 1976, S. 900–909.

21. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med. 23 1997;336(4):309–15.

22. Jamieson WR, Fradet GJ, MacNab JS, Burr LH, Stanford EA, Janusz MT, Abel JG, Germann E, Cheung A.. Medtronic mosaic porcine bioprosthesis: investigational center experience to six years. J Heart Valve Dis. Januar 2005;14(1):54–63.

23. Junge M, . Herzklappenersatz. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [zitiert 7. Juli 2017]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Herzklappenersatz&oldid=164586369

24. Klautz RJM, Kappetein AP, Lange R, Dagenais F, Labrousse L, Bapat V, Moront M, Misfeld M, Zeng C, Sabik Iii JF; PERIGON Investigators. Safety, effectiveness and haemodynamic performance of a new stented aortic valve bioprosthesis†. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 4. Mai 2017;

25. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, Conte J, Katz S, Rajagopal V, Kauten J, Hartman A, McKay R, Hagberg R, Huang J, Popma J; CoreValve Investigators. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report From the CoreValve Trials. Circ Cardiovasc Interv. September 2016;9(9).

26. Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU. Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project. Neuroepidemiology. 2015;44(1):24–9.

27. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Hamm C. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation 2015. Kardiologe 2015; 9:11–26

28. Kumar V, Kelly S, Raizada A, Yee J, Anuwatworn A, Stys A, Stys M. Mechanical Valve Thrombosis on Rivaroxaban: Are Novel Anticoagulants Really an Option? Methodist DeBakey Cardiovasc J. Juni 2017;13(2):73–5.

29. Leitlinie 21 2012 Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen [Internet]. [zitiert 8. Januar 2016]. Verfügbar unter: http://www.dgn.org/leitlinien/2311-ll-21-2012-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen

30. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie AWMF[Internet]. [zitiert 20. Mai 2015]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-002.html

31. Leitlinie_Akutes_Koronarsyndrom_ACS_Teil_1_ohne_ST-Hebung, 2004.pdf [Internet]. [zitiert 21. Mai 2015]. Verfügbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2004_Leitlinie_Akutes_Koronarsyndrom_ACS_Teil_1_ohne_ST-Hebung.pdf

32. Leitlinien DGK 2014_PLL_Herzklappenerkrankung_Internet.pdf [Internet]. [zitiert 10. Januar 2017]. Verfügbar unter: http://leitlinien.dgk.org/files/2014_PLL_Herzklappenerkrankung_Internet.pdf

33. McCormick KA, Cummings MA, Kovner C. The role of the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) in improving outcomes of care. Nurs Clin North Am. September 1997;32(3):521–42.

34. Mecozzi G, Milano AD, De Carlo M, Sorrentino F, Pratali S, Nardi C, Bortolotti U. Intravascular hemolysis in patients with new-generation prosthetic heart valves: a prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg. März 2002;123(3):550–6.

35. Medtronic erhält das CE-Zeichen und stellt eine neue mechanische Herzklappe für europäische Chirurgen vor [Internet]. [zitiert 2. April 2015]. Verfügbar unter: http://wwwp.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1103192748831&lang=de_DE

36. Medtronic, Inc. Advantage - Report prospective Clinical Trial. 2009.

37. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 14. Juni 2011;123(23):2736–47.

38. Messé SR, Acker MA, Kasner SE, Fanning M, Giovannetti T, Ratcliffe SJ, Bilello M, Szeto WY, Bavaria JE, Hargrove WC 3rd, Mohler ER 3rd, Floyd TF; Determining Neurologic Outcomes from Valve Operations (DeNOVO) Investigators. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. Circulation. 3. Juni 2014;129(22):2253–61.

39. Milano A, Guglielmi C, De Carlo M, Di Gregorio O, Borzoni G, Verunelli F, Bortolotti U. Valve-related complications in elderly patients with biological and mechanical aortic valves. Ann Thorac Surg. Dezember 1998;66(6 Suppl):S82-87.

40. NYHA-Klassifikation - DocCheck Flexikon [Internet]. [zitiert 20. Mai 2015]. Verfügbar unter: http://flexikon.doccheck.com/de/NYHA-Klassifikation

41. Phlebothrombose - DocCheck Flexikon [Internet]. [zitiert 20. Mai 2015]. Verfügbar unter: http://flexikon.doccheck.com/de/Phlebothrombose#

42. Renz-Polster H., S. Krautzig, J.Braun. Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage. 2005.

43. Rodés-Cabau J, Masson J-B, Welsh RC, Garcia Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Généreux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis JM, Chamandi C, Serra V, Dumont E, Côté M. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv. 10. Juli 2017;10(13):1357–65.

44. Schlaganfall [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 8. Januar 2016]. Verfügbar unter: http://flexikon.doccheck.com/de/Schlaganfall

45. Schumann R, Rieger J, Ludwig M. [Acute peripheral arterial occlusive disease]. Med Klin Munich Ger 1983. 15. Juni 2007;102(6):457-471; quiz 472-473.

46. Skoularigis J, Essop MR, Skudicky D, Middlemost SJ, Sareli P. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left-sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St. Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. Am J Cardiol. 1. März 1993;71(7):587–91.

47. Stephenson, L. Wi : History of Cardiac Surgery. In: L. H. Cohn, L. H. Edmunds Jr. (Hrsg.): Cardiac Surgery in the Adult. McGraw-Hill, New York (USA) 2003, S. 3–29.

48. Striebel, Hans Walter. Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis. 2. Auflage. Schattauer; 2015.

49. Thrombembolie [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 8. Januar 2016]. Verfügbar : http://flexikon.doccheck.com/de/Thrombembolie

50. Venenthrombose - DocCheck Flexikon [Internet]. [zitiert 20. Mai 2015]. Verfügbar unter: http://flexikon.doccheck.com/de/Venenthrombose

51. Ziemer G, Haverich A. Herzchirurgie, S 614ff. und 641ff. 3.Auflage. Springer Verlag; 2010.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

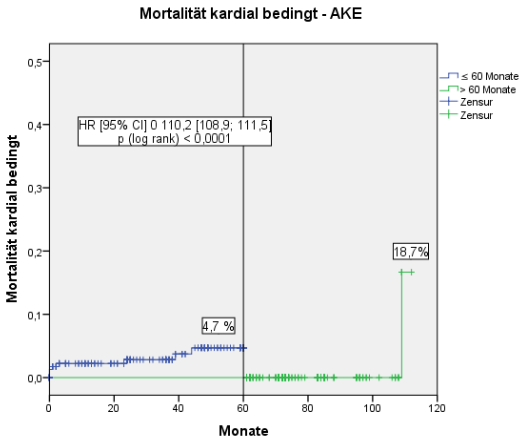
Abb. 1: Klappenbauformen....6
Abb. 2: Advantage Klappe, frontal....13
Abb. 3: Advantage Klappe, seitlich....13
Tabelle 4: Patientenkollektiv....28
Tabelle 5: Risikofaktoren....29
Tabelle 6: Operative Daten....30
Tabelle 7: Aorten-Klemmzeiten....31
Tabelle 8: Intraoperative Komplikationen....32
Tabelle 9: Antithromboembolische Therapie....33
Tabelle 10: INR-Werte für Warfarin-Patienten....34
Tabelle 11: Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse....35
Tabelle 12: Thromboembolische und Blutungs-Ereignisse nach Kaplan-Meier....36
Abb. 13: TE-Ereignisse gesamt AKE....37
Abb. 14: TE-Ereignisse gesamt MKE....37
Abb. 15: Apoplex-Ereignisse AKE....37
Abb. 16: Apoplex-Ereignisse MKE....37
Abb. 17: TIA-Ereignisse AKE....38
Abb. 18: TIA-Ereignisse MKE....38
Abb. 19: TVT-Ereignisse AKE....38
Abb. 20: TVT-Ereignisse MKE....38
Abb. 21: Blutungsereignisse gesamt AKE....39
Abb. 22: Blutungsereignisse gesamt MKE....39
Abb. 23: Blutungsereignisse major AKE....39
Abb. 24: Blutungsereignisse major MKE....39
Abb. 25: Blutungsereignisse minor AKE....40
Abb. 26: Blutungsereignisse minor MKE....40
Tabelle 27: Klappendysfunktion und Endokarditis deskriptiv....40
Tabelle 28: Klappendysfunktion und Endokarditis nach Kaplan-Meier....41
Abb. 29: Paravalvuläre Leckage major AKE....41
Abb. 30: Paravalvuläre Leckage major MKE....41
Abb. 31: Relevante Hämolyse AKE....42
Abb. 32: Relevante Hämolyse MKE....42
Abb. 33: Endokarditis-Ereignisse AKE....42
Abb. 34: Endokarditis-Ereignisse MKE....42
Tabelle 35: Reoperation und deren Ursache deskriptiv....43
Tabelle 36: Mortalität deskriptiv....44

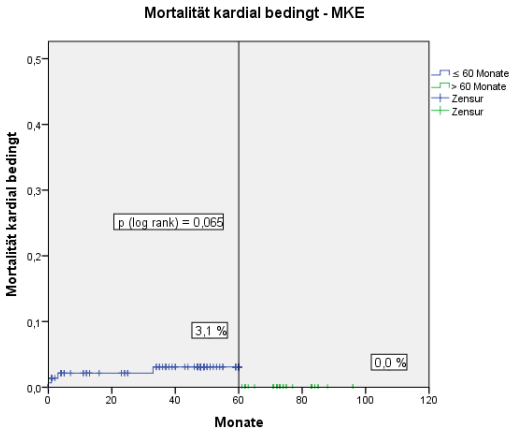
Tabelle 37: Mortalität nach Kaplan-Meier.....45
Abb. 38: Gesamtmortalität AKE 45
Abb. 39: Gesamtmortalität MKE.....46
Tabelle 40: Ursache klappenassoziierter Mortalität deskriptiv 46
Abb. 41: Mortalität klappenassoziiert AKE..... 47
Abb. 42: Mortalität klappenassoziiert MKE.....47

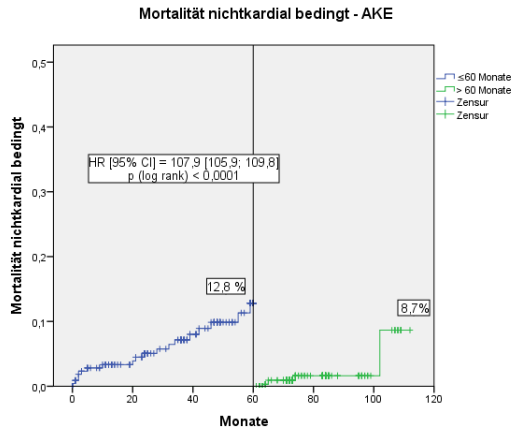
9. Anhang

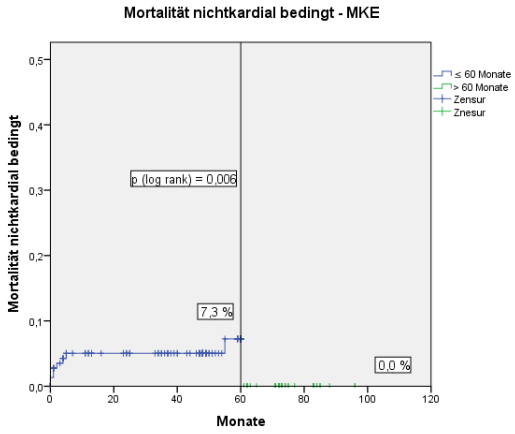
9.1. Kaplan-Meier-Kurven

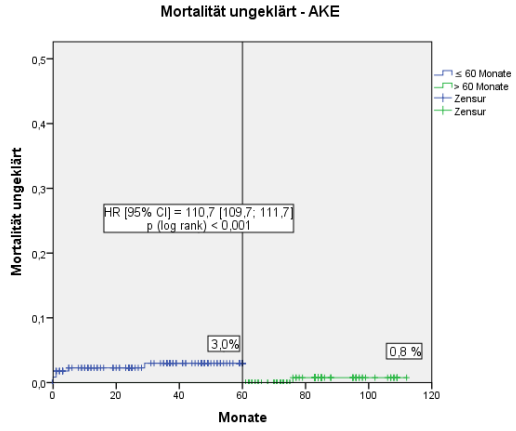
9.1.1. Mortalität

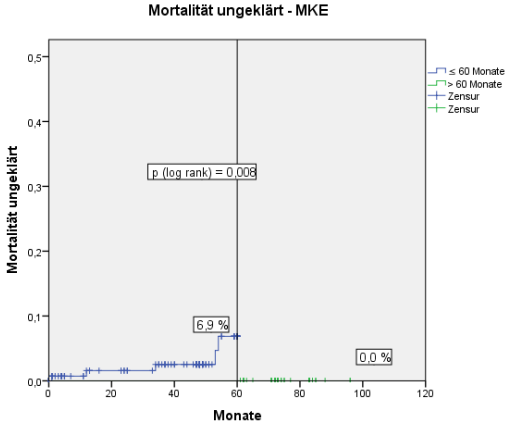


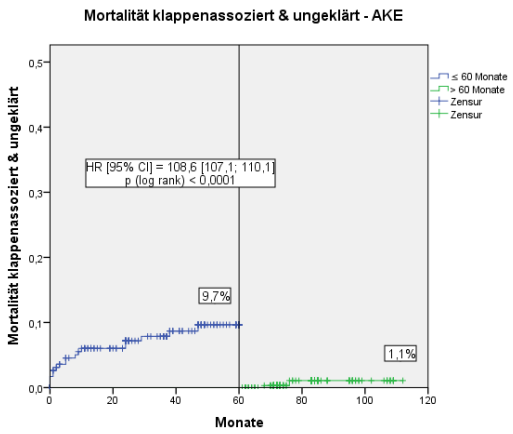


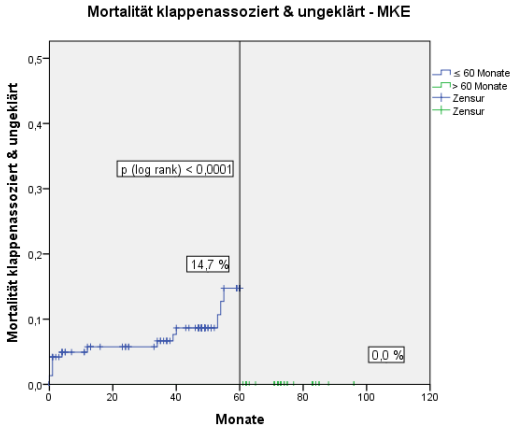






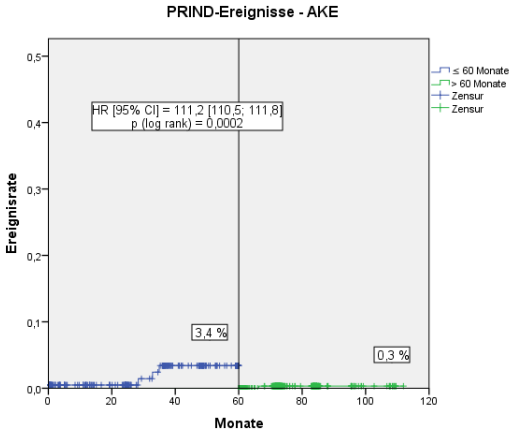


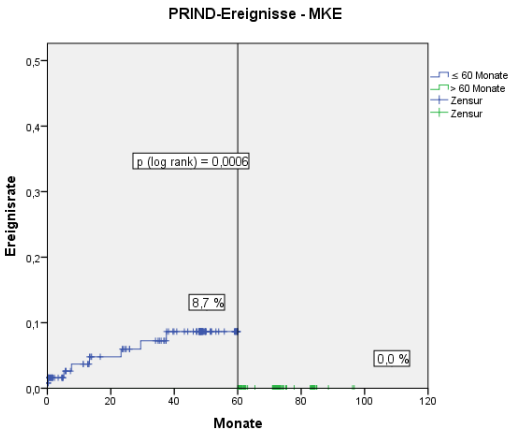


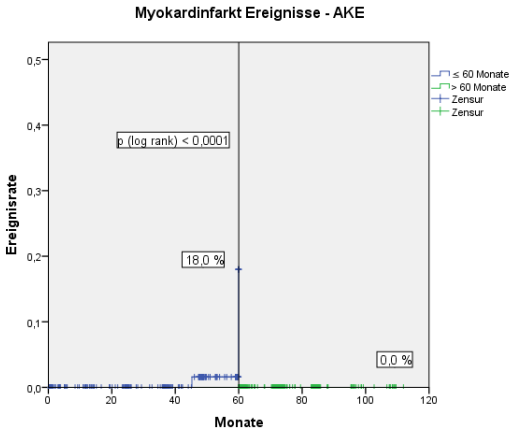


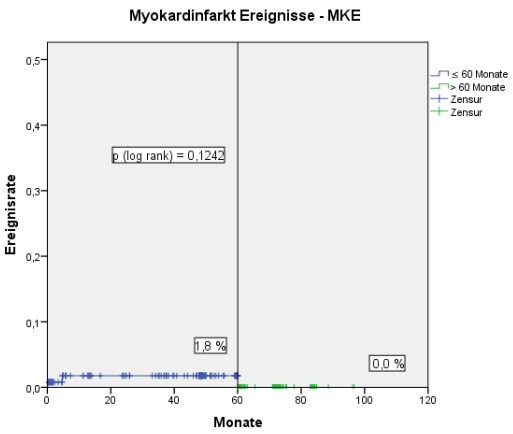
9.1.2. Morbidität

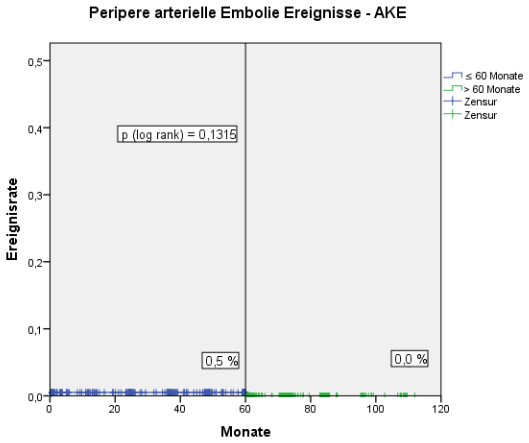
9.1.2.1.Thromboembolische Ereignisse

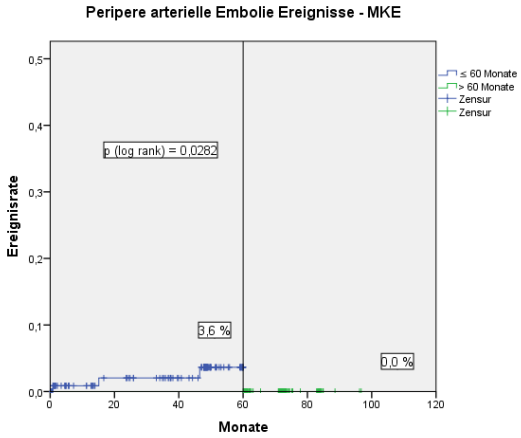




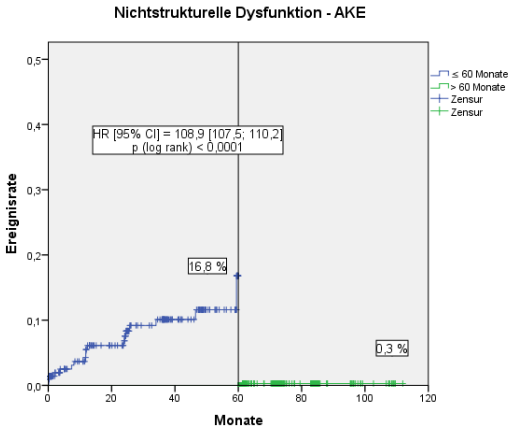


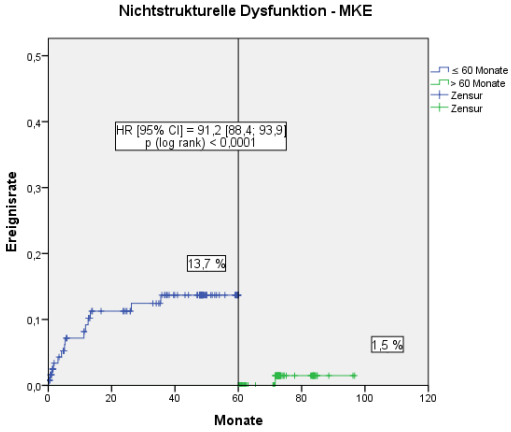


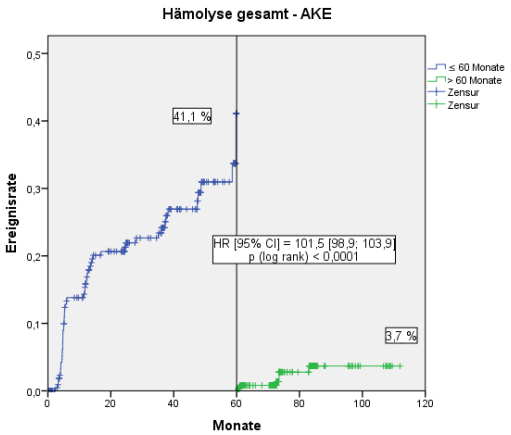


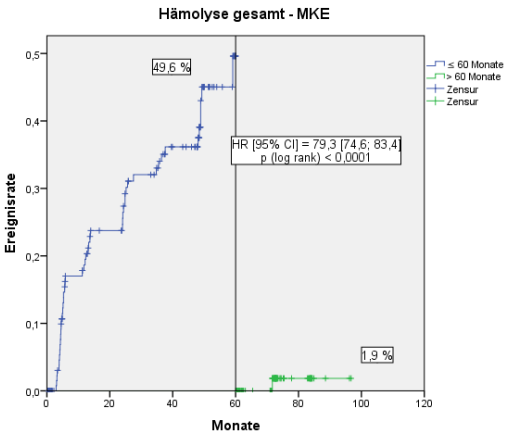


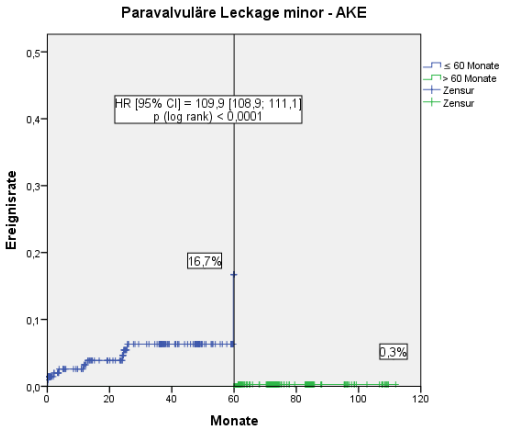
9.1.2.2. Klappendysfunktion, Hämolyse, Endokarditis, Reoperation

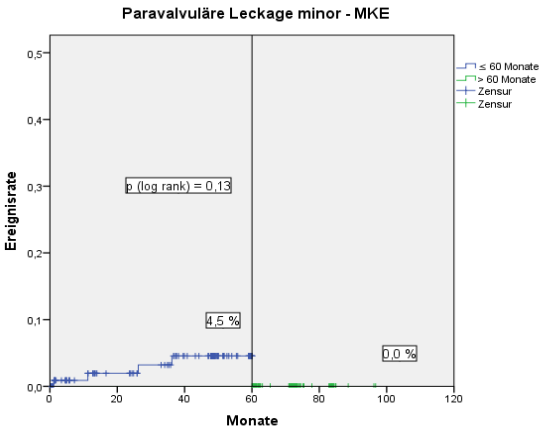


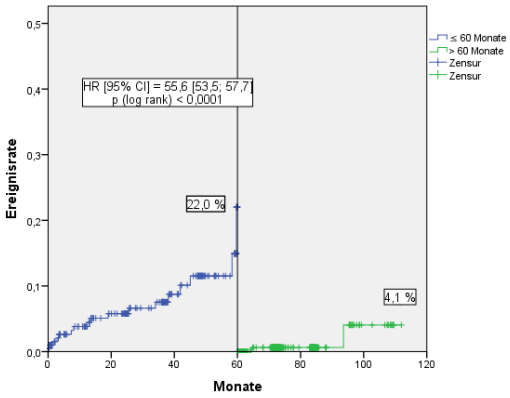


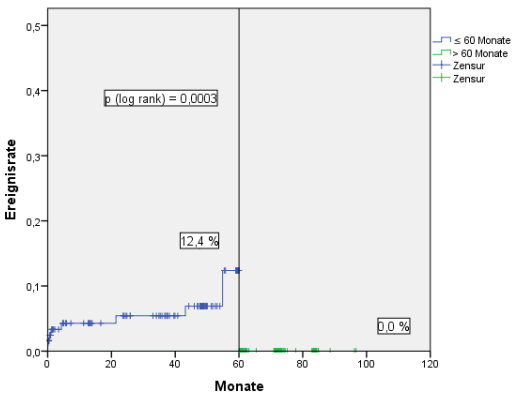





Paravalvuläre Leckage minor - AKE
HR [95% CI] = 109,9 [108,9; 111,1]
p (log rank) < 0,0001
16,7%
0,3%
≤ 60 Monate
> 60 Monate
Zensur
Zensur
Ereignisrate
Monate


Paravalvuläre Leckage minor - MKE
p (log rank) = 0,13
4,5 %
0,0 %
≤ 60 Monate
> 60 Monate
Zensur
Zensur
Ereignisrate
Monate


Reoperationen gesamt - AKE
HR [95% CI] = 55,6 [53,5; 57,7]
p (log rank) < 0,0001
22,0 %
4,1 %
≤ 60 Monate
> 60 Monate
Zensur
Zensur
Ereignisrate
Monate


Reoperationen gesamt - MKE
p (log rank) = 0,0003
12,4 %
0,0 %
≤ 60 Monate
> 60 Monate
Zensur
Zensur
Ereignisrate
Monate

9.2. Teilnehmende Studienzentren

Teilnehmende Studienzentren - AKE

Zentrum	Ort	Datum erste Implantation	Zahl der Implantation
Europa			
Herzzentrum NRW Bad Oeyenhausen	Bad Oeyenhausen	25.11.99	159
Herzzentrum München	München	30.04.02	61
Rikshospitalet Oslo	Oslo	02.04.01	60
St. Elisabeth Heart Center	Trondheim	26.02.01	59
Rigshospitalet Copenhagen	Copenhagen	18.03.02	47
CHU Hospital Pontchaillou	Rennes	19.03.01	44
Herzzentrum Leipzig	Leipzig	02.10.01	35
Ospedale Clinicizzati San Donato	Mailand	08.02.00	34
Albertinen Krankenhaus	Hamburg	28.05.00	17
Hospital Cardiologique du Haut Leveque	Bordeaux	21.01.00	10
Universitätskliniken des Saarlandes	Homburg	18.02.00	4
Kanada			
St. Michael's Hospital	Toronto	13.09.01	26
Montreal Heart Institute	Montreal	05.06.01	20
Hospital Laval	Sainte-Foy	03.10.02	11
Foothills Medical Centre	Calgary	03.10.02	6
Australien			
The Prince Charles Hospital	Chermside	31.07.01	16
USA			
New York University Hospital	New York	26.08.01	12
William Beaumont Hospital	Royal Oak	11.06.02	7
Morristown Memorial Hospital	Morristown	19.08.02	5
University of Arizona	Tucson	26.03.02	4
St. Joseph's Hospital	Atlanta	09.05.02	2
		Summe:	639

Teilnehmende Studienzentren - MKE

Zentrum	Ort	Datum erste Implantation	Zahl der Implantation
Europa			
Herzzentrum NRW Bad Oeyenhausen	Bad Oeyenhausen	26.01.00	54
Rigshospitalet Copenhagen	Copenhagen	28.09.01	28
Herzzentrum München	München	15.07.02	22
Rikshospitalet Oslo	Oslo	08.06.01	21
Albertinen Krankenhaus	Hamburg	07.10.02	6
St. Elisabeth Heart Center	Trondheim	26.02.02	5
Ospedale Clinicizzati San Donato	Mailand	20.05.01	2
Kanada			
Hospital Laval	Sainte-Foy	22.10.02	28
St. Michael's Hospital	Toronto	29.11.01	17
Montreal Heart Institute	Montreal	03.07.01	16
Foothills Medical Centre	Calgary	15.11.02	10
Australien			
The Prince Charles Hospital	Chermside	25.09.01	10
Japan			
Kobe University Hospital	Kobe	25.09.01	20
USA			
William Beaumont Hospital	Royal Oak	12.06.02	11
St. Joseph's Hospital	Atlanta	01.11.01	5
New York University Hospital	New York	12.03.02	3
Morristown Memorial Hospital	Morristown	02.05.02	1
		Summe:	259

10. Disclosure

Der Verfasser der Arbeit hat keine Abhängigkeit zur Firma Medtronic Inc.

Disclosure – I have nothing to disclose.

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich, **Christian Andreas Bischof**, geboren in München, erkläre an Eides statt, dass ich die, der Fakultät für Medizin, der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

„Prävalenzen klappenassoziierter Komplikationen innerhalb der ersten 5 Jahre versus später als 5 Jahre postoperativ nach mechanischem Klappenersatz mit der Medtronic Advantage Herzklappe“

in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, unter der Anleitung und Betreuung durch **Frau Prof. Dr. Sabine-Michaela Bleiziffer**, ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in **keinem** anderen

Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den **angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben** und bin **nicht** in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad **endgültig gescheitert**.

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

Schwieberdingen, 05.01.2018 .....

Christian Bischof

12. Danksagung

Vielen Dank an **Herrn Prof. Dr. Rüdiger Lange,** dem Direktor der Klinik für Herz und Gefäßchirurgie, für die Ermöglichung dieser Arbeit an seinem Institut.

Mein besonderer Dank gilt **Frau Prof. Dr. Sabine Bleiziffer** für die Themenstellung der Dissertation und die hervorragende Betreuung, sowie Unterstützung mit wertvollen Ratschläge und Anregungen.
Dieser Dank gilt auch **Herrn Dr. Alexander Hapfelmeier** vom Institut für Medizinische Statistik der TU München und **all Jenen, die Korrektur gelesen haben**. Sie alle regten mich an, wissenschaftlich zu arbeiten und zu denken.

Außerdem möchte ich mich bei **Herrn Ber Kleijnen** stellvertretend für die **Firma Medtronic, Inc.** bedanken, der freundlicherweise bei der Bereitstellung der Primärdaten tatkräftig unterstützte.

Natürlich danke ich auch meiner Familie, meinen Eltern **Ursula** und **Hubert**, die mich immer unterstützt haben.

Schließlich gilt mein Dank meiner lieben Ehefrau **Colette** und meinen Kindern für die Unterstützung und das Verständnis in dieser entbehrungsreichen Zeit.