

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Direktor Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner

Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz mit der LivaNova Mitroflow™ Bioprothese: Inzidenz und Risikofaktoren von klappenbezogenen Komplikationen und Überleben.

Dissertation

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

vorgelegt von:

Lisa Marie Etedali
aus Hamburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.06.2021**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Patrick Diemert

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Detter

Inhaltsverzeichnis

Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1. Einleitung	6
1.1 Aortenklappenvitien	8
1.1.1 Aortenklappenstenose	8
1.1.2 Aortenklappeninsuffizienz	11
1.2 Indikation zum operativen Aortenklappenersatzes	13
1.2.1 Aortenklappenstenose	13
1.2.2 Aortenklappeninsuffizienz	16
1.3 Historische Entwicklung des Aortenklappenersatzes	17
1.4 Biologische Aortenklappenprothesen	18
1.4.1 Gerüstgestützte biologische Aortenklappenprothesen	18
1.4.2 LivaNova Mitroflow™ Aortenklappenprothese	19
1.5 Wahl des Prothesentyps	21
1.6 Langzeitprognose nach biologischem Aortenklappenersatz	24
1.6.1 Strukturelle Klappendegeneration biologischer Aortenklappenprothesen	24
1.6.2 Nicht strukturelle Klappendegeneration biologischer Prothesen	25
1.6.3 Thromboembolische Komplikationen und Blutungen	26
1.6.4 Endokarditis	27
1.7 Fragestellung und Zielsetzung	29
2. Material und Methoden	31
2.1 Studiendesign und Durchführung	31
2.2 Datenerhebung und Speicherung	31
2.3 Fragebogen	32
2.4 Datenmodifikation zur Patientencharakterisierung	33
2.5 Mortalität und Morbidität	34
2.6 Operationstechnik	34
2.7 Statistische Auswertung	36
3. Ergebnisse	37
3.1 Präoperative Ergebnisse	37
3.1.1 Demographische Daten	37
3.1.2 Patientencharakteristika	37

3.1.3	<i>Komorbiditäten</i>	38
3.1.4	<i>Präoperative echokardiographische Befunde</i>	40
3.1.5	<i>Dringlichkeit des operativen Eingriffs</i>	41
3.2	<i>Intraoperative Daten</i>	42
3.2.1	<i>Zugangswege und intraoperative Zeiten</i>	42
3.2.2	<i>Verwendete Klappengrößen</i>	42
3.2.3	<i>Begleiteingriffe</i>	43
3.3	<i>Postoperative Daten</i>	44
3.3.1	<i>Postoperativer Verlauf</i>	44
3.3.2	<i>Postoperative echokardiographische Befunde</i>	45
3.3.3	<i>Komplikationen</i>	46
3.3.4	<i>Frühmortalität</i>	47
3.3.5	<i>Einflussfaktoren auf die Frühmortalität</i>	47
3.4	<i>Langzeit Follow-up</i>	49
3.4.1	<i>Komplikationen des Nachbeobachtungszeitraums</i>	49
3.4.2	<i>Reoperation der Aortenklappe</i>	53
3.4.3	<i>Einflussfaktoren auf den Endpunkt Reoperation</i>	54
3.4.4	<i>Langzeitüberleben</i>	56
3.4.5	<i>Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben</i>	58
4.	Diskussion	63
4.1	<i>Mortalität</i>	63
4.2	<i>Durabilität und Reoperationspflichtigkeit der Aortenklappenprothese</i>	67
4.3	<i>Vergleich mit anderen Aortenklappenprothesen</i>	76
4.4	<i>Schlussfolgerung</i>	78
5.	Limitation der Studie	79
6.	Zusammenfassung (deutsch und englische Version)	80
7.	Literaturverzeichnis	82
8.	Abkürzungsverzeichnis	91
9.	Appendix	93
10.	Danksagung	100
11.	Lebenslauf	101
12.	Eidesstattliche Erklärung	102

Arbeitshypothese und Fragestellung

Ziel der Studie ist die Evaluation der LivaNova Mitroflow™ Perikard Aortenklappen-Bioprothese, die im Zeitraum von Januar 2007 bis September 2013 im Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf implantiert wurde.

Untersucht werden sollen Einflussfaktoren auf die Frühmortalität, das Langzeitüberleben und klappenbezogene Komplikationen, wie die strukturelle Klappendegeneration, Reoperation der Aortenklappe und das Prothesen-Patient-Mismatch über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 11 Jahren. Dazu erfolgt die Erhebung von prä-, peri- und postoperativen Daten und Untersuchungsbefunden. Des Weiteren erfolgt eine Patientenbefragung mittels eines Fragebogens.

Der Arbeit werden folgende Hypothesen zugrunde gelegt:

Hypothese 1:

Das Patientenalter, die implantierte Prothesengröße und das Vorliegen eines Prothesen-Patient-Mismatch haben einen Einfluss auf die Degeneration der Mitroflow Bioprothese.

Hypothese 2:

Die Mitroflow Bioprothese weist ein hohes Risiko für ein frühes Prothesenversagen innerhalb der ersten 4 bis 8 Jahre nach Implantation auf, einhergehend mit hohen Reoperationsraten.

1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AS) ist in den westlichen Industrieländern das häufigste Klappenitium im Erwachsenenalter mit wachsender Prävalenz durch die immer älter werdende Bevölkerung (Dweck et al. 2012, Baumgartner et al. 2017). Die Inzidenz liegt bei 1-2% in der Altersgruppe der über 65-Jährigen und zwischen 3-4% in der Altersgruppe der über 75-Jährigen (Nkomo et al. 2006). Wird ein Patient nach dem Auftreten erster Symptome nicht behandelt, verschlechtert sich seine Prognose drastisch und die Mortalität liegt in den ersten 6 Monaten bei ca. 10% (Chambers 2009). Die Überlebensrate für Patienten mit einer nicht operierten symptomatischen AS wird nach drei Jahren mit 21-27% angegeben (Schwarz et al. 1982, Perera et al. 2011). Aortenklappenersatz (AKE) mittels mechanischen und biologischen Klappenprothesen ist derzeit der Therapie Goldstandard für die Behandlung von Patienten mit hochgradigen AS (Nielsen et al. 2016). Im Jahre 2017 wurden in Deutschland laut der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 17.582 isolierte Herzklappenoperationen durchgeführt. Am häufigsten erfolgte demnach chirurgischer Klappenersatz der Aortenklappe mit einem prozentualen Anteil von 59,9% (Beckmann et al. 2018).

Mechanische Prothesen weisen eine lange Haltbarkeit auf. Die Freiheit von einer Reoperation der Aortenklappe beträgt nach 10 Jahren mehr als 95% und nach 15 Jahren 82-94% (Ruel et al. 2004, van Geldorp et al. 2009). Aufgrund der Thrombogenität des Prothesenmaterials erfordern mechanische Prothesen jedoch eine lebenslange Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten und bergen ein erhöhtes Risiko für Blutungen und Thromboembolien. Das Risiko für eine Blutung beträgt innerhalb der ersten 15 Jahre nach Implantation 37-51% (Head et al. 2017) und die jährliche Inzidenz für eine Thromboembolie nach mechanischem Aortenklappenersatz liegt zwischen 2,5% und 3,7% (Dangas et al. 2016).

Biologische Klappenprothesen hingegen erfordern keine Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten und weisen eine geringere jährliche Inzidenz von Thromboembolien zwischen 0,03% und 0,38% auf (Dangas et al. 2016). Das Blutungsrisiko beträgt innerhalb von 15 Jahren nach dem AKE 30-32% (Head et al. 2017). Im Gegensatz zu der langen Haltbarkeit mechanischer Prothesen weisen Bioprothesen durch das Risiko einer strukturellen Klappendegeneration (SVD) mit frühzeitigem Prothesenversagen und der daraus resultierenden Indikation für eine

Reoperation eine limitierte Haltbarkeit auf (Dvir et al. 2018). Zu den signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten einer SVD zählen ein Prothesen-Patient-Mismatch, kleine Prothesengrößen und ein junges Patientenalter zum Zeitpunkt der Implantation (Flameng et al. 2010, Blasi et al. 2018, Ochi et al. 2020). Jüngere Patienten weisen aufgrund einer stärkeren immunologischen Reaktion und einer beschleunigten Kalzifizierung der biologischen Klappenprothese ein signifikant höheres Risiko für eine SVD auf als ältere Patienten (Head et al. 2017, Ius et al. 2017, Issa et al. 2018). Bei einem Patientenalter von 50 Jahren liegt das Risiko einer Reoperation aufgrund von einer Degeneration der Bioprothese nach 15 Jahren bei 22%, bei 40 Jahren bei 30% und bei einem Alter von 20 Jahren bei 50%. Für die Altersgruppe der 70-Jährigen beträgt das Risiko nach 15 Jahren weniger als 10% (Nishimura et al. 2017).

Aufgrund der Verbesserung und technischen Entwicklung der Bioprothesen und der Weiterentwicklung chirurgischer Techniken, wie der Valve-in-Valve Implantation, einer risikoärmeren Alternative zur konventionellen Reoperation (Maganti et al. 2009, Dvir et al. 2012, Silaschi et al. 2017, Simonato und Dvir 2019) sowie dem Wunsch der Patienten, ohne lebenslange Antikoagulation zu Leben ist die Implantationsrate von biologischen Prothesen in den letzten Jahren auch bei jüngeren Patienten stark angestiegen (Brown et al. 2009, Diaz et al. 2017, Lootens et al. 2017, Bassano et al. 2018, Blasi et al. 2018). In Deutschland wurden im Jahre 2017 bei 90,1% der Patienten Bioprothesen und in 9,9% der Fälle mechanische Prothesen implantiert (Beckmann et al. 2018).

Um diesen Entwicklungen gerecht zu werden, wurde sowohl die amerikanische (Nishimura et al. 2017) als auch die europäische Leitlinie (Baumgartner et al. 2017) zum Management von Herzklappenerkrankungen 2017 aktualisiert. Die amerikanische Leitlinie empfiehlt, mechanische Prothesen bei Patienten die jünger als 50 Jahre alt sind und Bioprothesen ab einem Alter von 70 Jahren zu favorisieren (Nishimura et al. 2017) und die europäische Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Bioprothesen ab einem Alter von 65 Jahren (Baumgartner et al. 2017). Beide Leitlinien stimmen jedoch darin überein, die Wahl des Prothesentyps nicht ausschließlich anhand einer Altersgrenze zu treffen, sondern vielmehr unter Berücksichtigung altersunabhängiger Faktoren und der Patientenpräferenz.

Der in dem letzten Jahrzehnt stetig zunehmende Einsatz von Bioprothesen auch bei jüngeren Patienten und die damit einhergehende Problematik der limitierten

Durabilität macht deutlich, dass es von essentieller Bedeutung ist, die verschiedenen Bioprothesen fortwährend zu evaluieren und Risikofaktoren für das Langzeitüberleben und klappenbezogene Komplikationen, wie die SVD zu analysieren. Neben den patientenspezifischen Einflussfaktoren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen und Zentren Unterschiede bezüglich der Durabilität und dem Auftreten einer SVD zwischen den verschiedenen Bioprothesen festgestellt (Nielsen et al. 2016, Aasbjerg et al. 2019, Waziri et al. 2019). Insbesondere Studien über die weltweit bei mehr als 100.000 Patienten implantierte LivaNova Mitroflow™ Bioprothese lieferten zum Teil konträre Ergebnisse im Bezug auf die Durabilität und das Auftreten einer SVD (Alvarez et al. 2009, Investigators 2011, Senage et al. 2014, Diaz et al. 2017, Ius et al. 2017, Lootens et al. 2017, Issa et al. 2018). Vor diesem Hintergrund erfolgte in dieser Arbeit die Evaluierung von einem Patientenkollektiv, dem im Zeitraum von 2007 bis 2013 eine LivaNova Mitroflow™ Bioprothese im Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf implantiert wurde.

1.1 Aortenklappenvitien

Herzklappenerkrankungen sind im Erwachsenenalter weit verbreitet, Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu und liegt in der Altersgruppe der 18-44 Jährigen bei etwa 0,3% und in der Altersgruppe der über 75-Jährigen bei ca. 11,7%. Somit leidet jeder achte über 75-Jährige an einer moderaten oder schweren Herzklappenerkrankung (Nkomo et al. 2006).

1.1.1 Aortenklappenstenose

In den Industrieländern stellt die AS die häufigste erworbene Erkrankung der Herzklappen im Erwachsenenalter dar und ist nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Durch das zunehmende Alter der Bevölkerung gewinnt sie immer weiter an Bedeutung. Die Inzidenz der AS in der Gruppe der über 65-Jährigen liegt zwischen 2,4-22,8% (Stewart et al. 1997, Nkomo et al. 2006, Osnabrugge et al. 2013).

Eingeteilt wird die AS in zwei Hauptgruppen, die kongenitale und die erworbene Form:

Die kongenitale AS tritt am häufigsten bei bikuspiden Aortenklappen (AK) auf. Die Anatomie der angeborenen, bikuspid angelegten AK begünstigt eine progrediente Gewebeschädigung durch Kalzifizierung und damit eine signifikante Stenosierung, die meist im Alter zwischen 40 bis 60 Jahren symptomatisch wird. Die Inzidenz der bikuspiden Klappe liegt bei ca. 1-2% der Gesamtbevölkerung, wobei Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen (Daniel et al. 2006, Mewis 2006, Böhm et al. 2009).

Die erworbene AS wird am häufigsten durch kalzifizierende Prozesse an der AK verursacht, die zu einer zunehmenden Unbeweglichkeit der Klappensegel führen und die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe einschränken. Oft finden sich weitere Kalzifizierungen, beispielsweise am Mitralklappenanulus und den Koronararterien. Diese Form tritt hauptsächlich bei älteren Patienten ab dem 70. Lebensjahr auf. Zu den Risikofaktoren gehören Hypercholesterinämie und Nikotinabusus. Eine weitere Form der erworbenen AS ist die durch rheumatisches Fieber verursachte AS, bei der die Kommissuren der Aortenklappe fusionieren und sich die Klappensegel verdicken. Erste Symptome treten meist in einem Alter zwischen 20 und 50 Jahren auf. In den Industrieländern ist sie durch gute Behandlungsmöglichkeiten des rheumatischen Fiebers deutlich seltener zu beobachten (Christen 2006, Mewis 2006, Böhm et al. 2009).

Die Vorstufe der AS ist die bei den über 65-Jährigen weitverbreitete Aortenklappensklerose, bei der es sich nicht, wie in früherer Zeit angenommen, um einen degenerativen Prozess, sondern um einen aktiven Prozess, ähnlich der Atherosklerose handelt. Die AS stellt dabei das Endstadium eines chronischen, entzündlichen Prozesses dar, bei dem die Taschenklappen allmählich sklerosieren und versteifen (Christen 2006, Daniel et al. 2006, Mewis 2006).

Der Verlauf der AS ist progredient und zumeist über eine lange Zeit asymptomatisch. Die Stenosierung entwickelt sich langsam, so dass der linke Ventrikel genügend Zeit hat, sich an die steigende, chronische Druckbelastung durch die zunehmende Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes anzupassen. Es entwickelt sich eine konzentrische Myokardhypertrophie des linken Ventrikels bei zunächst gleichbleibender Auswurffraktion. Kann die Wandspannung durch eine weitere Zunahme des Myokards nicht mehr aufrechterhalten werden, reduziert sich die Auswurffraktion und es resultiert eine Abnahme der systolischen Funktion.

Studien haben gezeigt, dass die effektive Klappenöffnungsfläche pro Jahr ca. 0,1 cm² abnimmt und in einer durchschnittlichen Zunahme der maximalen Aortenklappengeschwindigkeit von 0,2-0,3 m/s resultiert. Junge Patienten mit wenig kalzifizierten Klappen zeigen häufig einen sehr langsamen Verlauf (Christen 2006, Daniel et al. 2006).

Patienten mit leichter AS sind normal belastbar, ein häufiges Frühsymptom sind Palpitationen. Bei mittelgradiger AS zeigen die Patienten zum Teil belastungsabhängige Beschwerden wie Ermüdbarkeit, Schwindel oder Angina pectoris. Bei der schweren AS ist das häufigste Symptom Dyspnoe, die durch eine diastolische und/oder systolische Dysfunktion verursacht wird. Häufig tritt die Dyspnoe bei körperlicher Belastung auf. Belastungsangina tritt bei ca. 60% der Patienten auf. Die drei Kardinalsymptome der AS sind eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Synkopen und Angina pectoris (Christen 2006, Böhm et al. 2009). Eine morphologische Beurteilung der Klappen, die zur Sicherung der Diagnose unerlässlich ist, erfolgt mittels Echokardiographie. Durch Dopplerechokardiographische Messung des mittleren und maximalen Gradienten sowie der durch Anwendung der Kontinuitätsgleichung berechneten Aortenöffnungsfläche, kann der Schweregrad der AS bestimmt werden (Daniel et al. 2006, Baumgartner et al. 2017).

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenklappenstenose (Mewis 2006)

Stenosegrad	Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Klappenöffnungsfläche (cm²)	Maximale Flussgeschwindigkeit (m/s)
Leicht	< 30	> 1,5	< 3
Mittelgradig	30 - 50	1,0 - 1,5	3 – 4
Schwer	> 50	< 1,0	> 4
Kritisch	> 80	< 0,7	> 4

Patienten mit einer asymptomatischen AS haben selbst dann eine gute Prognose, wenn eine schwere AS vorliegt. Der plötzliche Herztod ist in dieser Phase selten.

Wird die AS symptomatisch, so verschlechtert sich die Prognose drastisch. Die durchschnittliche Überlebensdauer ohne chirurgische Intervention beträgt nach Eintreten der Symptome ungefähr 2-3 Jahre, der plötzliche Herztod ist eine häufige Todesursache (Daniel et al. 2006). Abhängig von den auftretenden Symptomen beträgt die Lebenserwartung bei Angina pectoris fünf Jahre, bei Synkope drei Jahre und bei Herzinsuffizienz zwei Jahre (Christen 2006).

1.1.2 Aortenklappeninsuffizienz

Bei der Aortenklappeninsuffizienz (AI) handelt es sich um eine Schlussunfähigkeit der AK. Durch die daraus resultierende, zunächst diastolische, im Verlauf auch systolische Regurgitation des Blutes, kommt es zu einer erhöhten Volumenbelastung des linken Ventrikels und somit zu einer progredienten Dilatation und Kontraktionseinschränkung. Unterschieden werden die chronische und die akute AI. Bei der chronischen AI erfolgt zunächst eine Phase der Kompensation, bei der die erhöhte Volumenbelastung durch eine Zunahme der linksventrikulären Compliance, sowie eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels kompensiert wird und die linksventrikuläre Funktion erhalten bleibt. Diese Phase kann Jahre bis Jahrzehnte toleriert werden. Danach folgt die Phase der Dekompensation, in der die Vor- und Nachlast ansteigen und sich eine fortgeschrittene Hypertrophie des linken Ventrikels ausbildet. Der Koronarfluss verlagert sich von der Diastole in die Systole und die Folgen sind Kardiomegalie, Linksherzinsuffizienz und globale Herzinsuffizienz (Daniel et al. 2006, Mewis 2006). Männer sind mit 60-75% häufiger von der AI betroffen als Frauen (Nkomo et al. 2006).

Die chronische AI im Erwachsenenalter wird am häufigsten durch eine kongenital angelegte bikuspidale AK oder die aortoanuläre Ektasie verursacht. Weitere Ursachen sind eine Dilatation oder Traumatisierung der Aortenwurzel, wie zum Beispiel ein Aortenaneurysma oder -dissektion. Eine degenerativ-kalzifizierende AS tritt oft gemeinsam mit einer AI auf (Hirner und Weise 2004, Daniel et al. 2006, Böhm et al. 2009)

Des Weiteren tritt die AI bei syndromalen Erkrankungen mit Störung der Kollagensynthese auf, wie bei dem Marfan-Syndrom und bei dem Ehlers-Danlos-Syndrom. Auch entzündliche Erkrankungen, wie die Endokarditis lenta können zu

einer chronischen AI führen. Als Folge des rheumatischen Fiebers kann es zu einer Verdickung der Aortenklappensegel und im Verlauf zu einer chronischen AI kommen (Mewis 2006).

Die akute AI tritt weitaus seltener auf als die chronische Form. Sie wird am häufigsten durch eine infektiöse Endokarditis verursacht. Weitere Ursachen sind die akute Aortendissektion mit Beteiligung des Klappenapparates, nicht-infektiöse Endokarditis, Traumata, oder nach bereits erfolgtem Klappenersatz eine Prothesendysfunktion. Sie ist gekennzeichnet durch ein akutes Auftreten der Schlussunfähigkeit der AK, die in kurzer Zeit zu einer schweren Regurgitation führt. Im Gegensatz zur chronischen Verlaufsform kann sich der linke Ventrikel nicht an die steigende diastolische Volumenbelastung durch Ausbildung einer Hypertrophie adaptieren. Dadurch steigt der enddiastolische Druck stark an und kann sich bis zum Erreichen des diastolischen Druckes der Aorta erhöhen. Daraus resultiert ein frühzeitiges Schließen der Mitralklappe, das zu einer Erhöhung der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf führt. Das effektive Zirkulationsvolumen sinkt durch die schließunfähige AK schlagartig ab, wodurch die Herzfrequenz reflektorisch ansteigt und sich die Diastole verkürzt. Um die Blutversorgung lebenswichtiger Organe zu sichern, steigt der periphere Gefäßwiderstand an (Mewis 2006, Böhm et al. 2009)

Tabelle 2: Schweregrade der Aorteninsuffizienz (Nishimura et al. 2014)

Insuffizienzgrad	Durchmesser der Vena contacta (cm)	Verhältnis der basalen Jetbreite zum LVOT-Durchmesser (%)	Regurgitationsvolumen (ml)	EROA (cm ²)
Leicht	< 0,3	< 25	< 30	< 0,1
Mittelgradig	0,3 – 0,6	25 - 65	30 - 59	0,1 – 0,29
Asymptomatisch, Schwer	> 0,6	≥ 65	≥ 60	≥ 0,3
Symptomatisch, Schwer	> 0,6	≥ 65	≥ 60	≥ 0,3

LVOT= linksventrikulärer Ausflusstrakt, EROA= effective regurgitation orifice area

Meist bleibt die chronische AI lange Zeit symptomlos und der Patient normal leistungsfähig. Bei der mittelgradigen und hochgradigen AI kann der linke Ventrikel die Volumenbelastung nicht mehr kompensieren und es kommt zu einer Einschränkung der Pumpfunktion mit reduzierter Ejektionsfraktion. Das Leitsymptom

ist Dyspnoe. Bei der mittelschweren AI zeigen 15-25% der Patienten zusätzlich eine Angina pectoris und bei der schweren AI tritt eine Dyspnoe bereits bei leichter körperlicher Belastung auf. Weitere Symptome sind Schweißausbrüche sowie thorakale und abdominelle Beschwerden. Klinische Anzeichen sind der charakteristische Pulsus celer et altus (Corrigan-Puls) sowie ein diastolisch abfallendes Geräusch über dem Erb-Punkt. Im EKG zeigt sich eine Hypertrophie des linken Ventrikels (Daniel et al. 2006, Böhm et al. 2009).

Das klinische Bild der akuten AI unterscheidet sich von der chronischen Form. Durch die Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf kann es zur Ausbildung eines Lungenödems und durch Verringerung des Herzzeitvolumens zum kardiogenen Schock kommen. Leitsymptom einer hämodynamisch relevanten akuten AI ist eine plötzlich einsetzende Dyspnoe. Bei einer Aortendissektion ist ein abrupt einsetzender, starker thorakaler Schmerz kennzeichnend (Mewis 2006, Böhm et al. 2009).

Das wichtigste diagnostische Verfahren zur morphologischen Begutachtung der AK, zum Nachweis eines frühzeitigen Mitralklappenschlusses sowie zur Abschätzung des Schweregrades der AI stellt die Echokardiographie dar (Daniel et al. 2006, Böhm et al. 2009, Baumgartner et al. 2017).

1.2 Indikation zum operativen Aortenklappenersatz

Die Behandlung von Aortenklappenvitien durch operativen Ersatz der AK gehört heute zu den Routineeingriffen in der Herzchirurgie (Sievers und Misfeld 2010).

1.2.1 Aortenklappenstenose

Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zum Management von Herzklappenerkrankungen der ESC und EACTS von 2017 für die chirurgische Intervention bei Patienten mit einer AS sind in Tabelle 3 zusammengefasst (Baumgartner et al. 2017):

Tabelle 3: Empfehlungen für die chirurgische Intervention bei AS (Baumgartner et al. 2017)

	Empf.-grad	Evidenz-grad
Symptomatische Aortenklappenstenose		
Die Intervention ist bei symptomatischen Patienten mit schwerer high-gradient AS (mittlerer Druckgradient ≥ 40 mmHg oder Spitzenflussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s) indiziert	I	B
Die Intervention ist bei symptomatischen Patienten mit schwerer low-flow, low gradient (< 40 mmHg) AS mit reduzierter EF und Nachweis einer Flussreserve (kontraktile Reserve) unter Ausschluss einer pseudoschweren AS indiziert	I	C
bei symptomatischen Patienten mit low-flow, low gradient AS mit normaler EF sollte nach sorgfältiger Bestätigung der schweren AS eine Intervention erwogen werden	Ila	C
erwogen werden sollte eine Intervention bei symptomatischen Patienten mit low-flow, low gradient AS mit reduzierter EF ohne Flussreserve, besonders wenn der CT-Calcium-Score eine schwere AS bestätigt	Ila	C
bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen sollte die Intervention nicht durchgeführt werden, wenn davon keine Verbesserung der Lebensqualität oder des Überlebens zu erwarten ist	III	B

AS= Aortenklappenstenose, EF= Ejektionsfraktion, CT=Computertomographie

Das Patientenalter stellt keine Kontraindikation für einen operativen Eingriff dar. Ein chirurgischer Aortenklappenersatz wird bei Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko (STS Score oder Euroscore II $< 4\%$ oder logEuroscore I $< 10\%$) empfohlen. Kontrovers wird weiterhin diskutiert, ob bei Patienten mit einer asymptomatischen schweren AS eine Operation erfolgen sollte. Bei ausgewählten Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko kann eine elektive Operation vorgenommen werden. Zeigen asymptomatische Patienten hingegen eine hochgradige AS und eine Ejektionsfraktion unter 50% besteht eine OP-Indikation (Baumgartner et al. 2017) (siehe Abbildung 1).

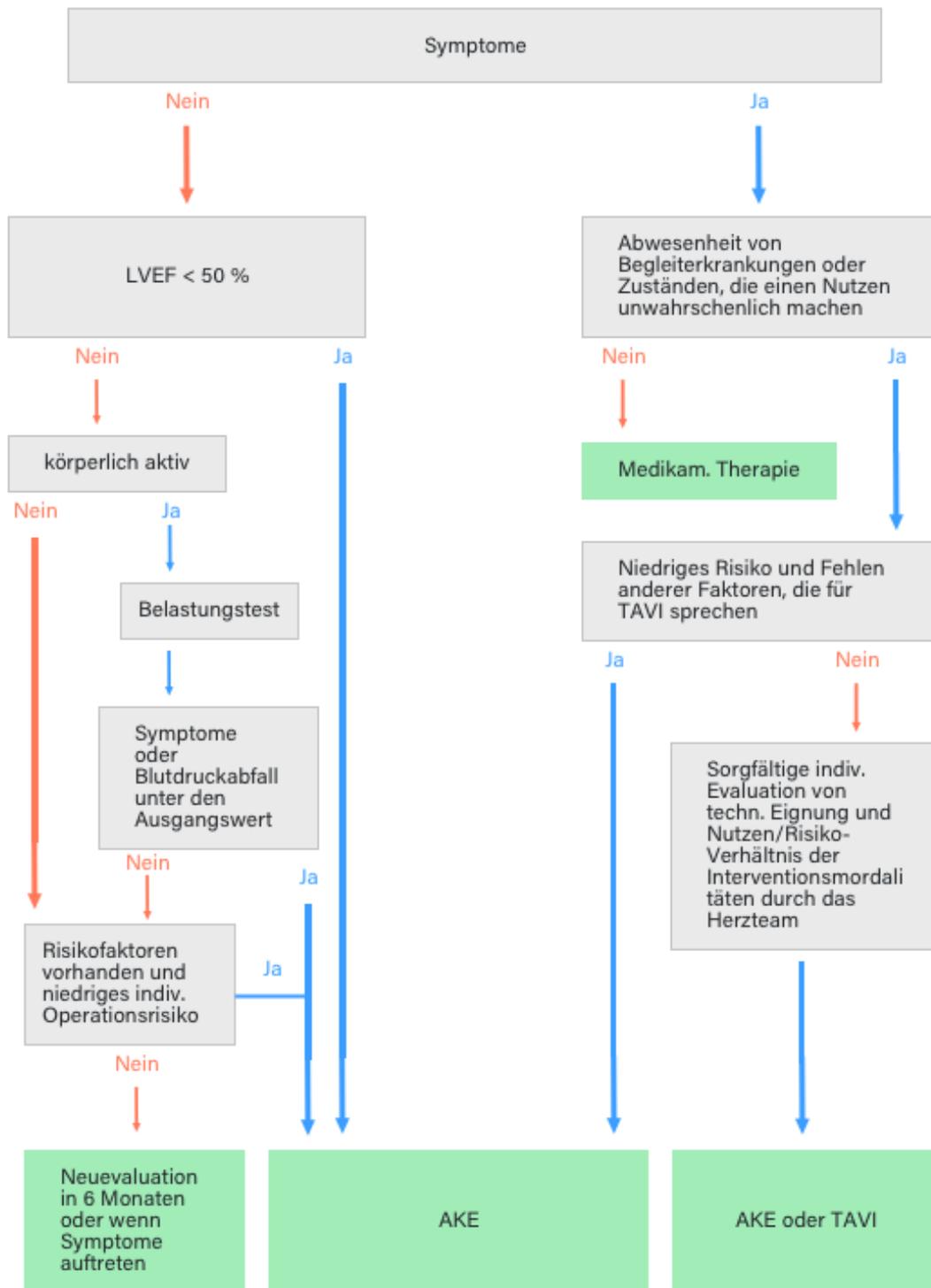


Abbildung 1: Management der schweren AS (Baumgartner et al. 2017)

1.2.2 Aortenklappeninsuffizienz

Bei einer schweren akuten AI sollte frühzeitig eine chirurgische Therapie durch einen AKE erfolgen, da ca. 75% der Patienten auch unter intensivmedizinischer Therapie versterben. Durch die Schwere der auslösenden Erkrankung beträgt die 1-Jahres-Letalität auch nach Aortenklappenersatz ca. 25% (Mewis 2006).

In der aktuellen Leitlinie zum Management von Herzklappenerkrankungen der ESC/EACTS von 2017 werden folgende Indikationen für die chirurgische Therapie bei Vorliegen einer schweren Aorteninsuffizienz empfohlen (Baumgartner et al. 2017):

Tabelle 4: Empfehlungen für die chirurgische Intervention bei AI (Baumgartner et al. 2017)

Schwere Aortenklappeninsuffizienz	Empf.- grad	Evidenz -grad
symptomatische Patienten	I	B
asymptomatische Patienten mit einer LVEF \leq 50% in Ruhe	I	B
Patienten, bei denen ein weiterer herzchirurgischer Eingriff in Form einer ACB-OP, Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappe durchgeführt werden soll	I	C
eine Operation sollte bei asymptomatischen Patienten mit einer LVEF $>$ 50% in Ruhe erwogen werden, wenn eine schwere LV-Dilatation vorliegt: LVEDD $>$ 70 mm oder LVESD $>$ 50 mm	Ila	B

*LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ACB= Aortokoronarer Bypass, OP= Operation
LV= linksventrikuläre, LVEDD=linksventrikulärer enddiastolischer Diameter,
LVESD= linksventrikulärer endsystolischer Diameter*

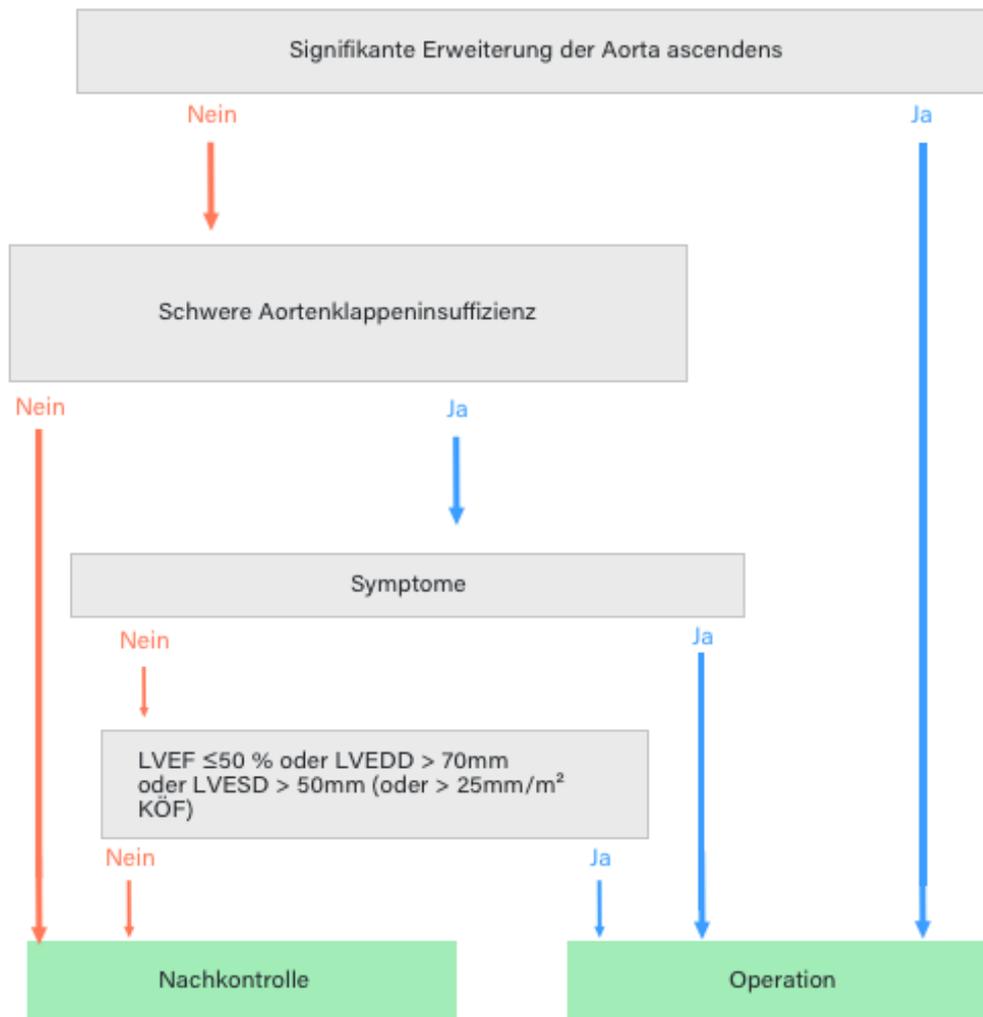


Abbildung 2: Management der AI (Baumgartner et al. 2017)

1.3 Historische Entwicklung des Aortenklappenersatzes

Der erste AKE erfolgte durch Dwight E. Harken in Boston, der 1960 erstmals eine künstliche Herzklappe in Aortenposition unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine implantierte. Nachdem erfolgreich mechanische Prothesen implantiert werden konnten, wurden die ersten biologischen Klappenprothesen entwickelt. Donald Ross führte die erste Implantation eines tiefgefrorenen Homografts in Aortenposition im Jahre 1962 in London durch. Als weiterer Pionier der Herzklappenchirurgie unter Verwendung eines Homografts gilt Sir B.G. Barrat-Boyes (Auckland).

Im Jahre 1965 gelang Alain F. Carpentier und Jean-Paul Binet in Paris ein bahnbrechender Fortschritt, als ein selbst entwickelter porciner Xenograft zum

ersten Mal bei einem Menschen in Aortenposition implantiert wurde. Zwei Jahre später verwendete Donald Ross zum ersten Mal einen autologen Klappenersatz in Form der gesunden Pulmonalklappe des Patienten, die in Aortenposition reimplantiert, und die Pulmonalklappe durch einen Homograft ersetzt wurde. Diese Operationstechnik findet seit 1967 Anwendung und bietet sich zum Beispiel bei jungen Patienten im Wachstumsalter und Frauen mit Kinderwunsch an. Durch Forschung und Entwicklung verschiedenster Prothesen gehört die Chirurgie an der Aortenklappe heute in der Herzchirurgie zu den Routineeingriffen (Dominik und Zacek 2010, Sievers und Misfeld 2010).

1.4 Biologische Aortenklappenprothesen

Die Konzeption bei der Entwicklung biologischer Klappenprothesen war, das durch mechanischen Klappenersatz hervorgerufene hohe Risiko für Blutungs- und thromboembolische Komplikationen zu reduzieren und eine künstliche Prothese zu entwickeln, deren Flusseigenschaften der nativen Aortenklappe möglichst entsprechen (Dominik und Zacek 2010).

Biologische Klappenprothesen bestehen zum Großteil aus biologischem Gewebe tierischen Ursprungs (Xenograft). Es werden porcine, equine oder bovine Transplantatgewebe verwendet. Die Stabilisierung des Kollagengerüsts zur Verringerung der Immunogenität erfolgt durch die Fixation mit Glutaraldehyd (Dominik und Zacek 2010). Einige Hersteller verwenden spezielle Antikalzifikationsbehandlungen um den Kalzifizierungs- und Degenerationsprozess der biologischen Aortenklappenprothesen zu verzögern (Hoffmann 2008).

1.4.1 Gerüstgestützte biologische Aortenklappenprothesen

Bei den gerüstgestützten (gestenteten) biologischen Aortenklappenprothesen ist das klappenbildende tierische Gewebe an ein Stellite, Titan oder Kunststoff Gerüst montiert, das über einen äußeren Ring aus Silikon, Teflontissue oder Polypropylen eingewebt wird. Als Transplantatgewebe werden native porcine AK oder bovines Perikard verwendet.



Abbildung 3: Bioprothesen verschiedener Hersteller, von links nach rechts: LivaNova Mitroflow <https://www.cthsurgery.com/bioprosthesis.html> (Stand: 23.08.2020, 10:30), Edwards-Perimount Magna <https://www.cthsurgery.com/bioprosthesis.html> (Stand: 23.08.2020, 10:30), St Jude Medical Trifecta GT <https://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2011/05/20/trifecta-fda-approval-replacement/> (Stand: 23.08.2020, 10:30)

Der Gerüstbau der gestenteten Bioprothesen aus Stent und Nahtring verursacht eine Verringerung der effektiven Klappenöffnungsfläche. Dies führt vor allem bei einem kleinen Aortenannulus zu erhöhten transvalvulären Gradienten und erhöht das Risiko eines postoperativen Prothesen-Patient-Mismatch. Um die effektive Öffnungsfläche zu vergrößern, wurden Prothesen entwickelt, bei denen durch einen speziellen Nahtring die Prothese supraannulär eingenäht wird und so eine größere effektive Öffnungsfläche erreicht werden kann. Eine weitere Möglichkeit ist die chirurgische Erweiterung des Aortenannulus um eine größere effektive Öffnungsfläche zu erzielen (2007).

1.4.2 LivaNova Mitroflow™ Perikard Aortenklappenprothese

Bei der LivaNova Mitroflow™ Bioprothese handelt es sich um eine gestentete Aortenklappenprothese die aus bovinem Perikard gefertigt wird. Sie wird von der Sorin Group (Milan, Italy) seit 1982 in Europa kommerziell vertrieben und seit 2017 von der LivaNova PLC (London, UK).

Die Mitroflow Bioprothese ist in den Größen 19 mm bis 29 mm erhältlich, wobei die 19 mm Prothese die derzeit kleinste verfügbare, gestentete Bioprothese darstellt

(Piccardo et al. 2016). Die drei Klappensegel bestehen aus einem einzelnen Blatt Rinderperikard, das an die Außenfläche eines Acetylhomopolymer-Stent aufgebracht ist. Die Materialstärke des Perikards ist abhängig von der Prothesengröße. Durch die äußere Anbringung des Perikards maximiert sich die effektive Klappenöffnungsfläche und verbessert dadurch die hämodynamischen Eigenschaften der Mitroflow Bioprothese. Der mit chirurgischem Polyesterstoff bedeckte Stent soll optimale Eigenschaften in Bezug auf Festigkeit und Flexibilität bei der Implantation bieten. Eingenäht wird die Prothese über einen kleinen, weichen Silikon-Nahtring, der Wolfram imprägniert und röntgenologisch sichtbar ist (Jamieson 2011). Die Bioprothese wird mit Glutaraldehyd sterilisiert und in 4 %iger Formaldehydlösung gelagert und transportiert.

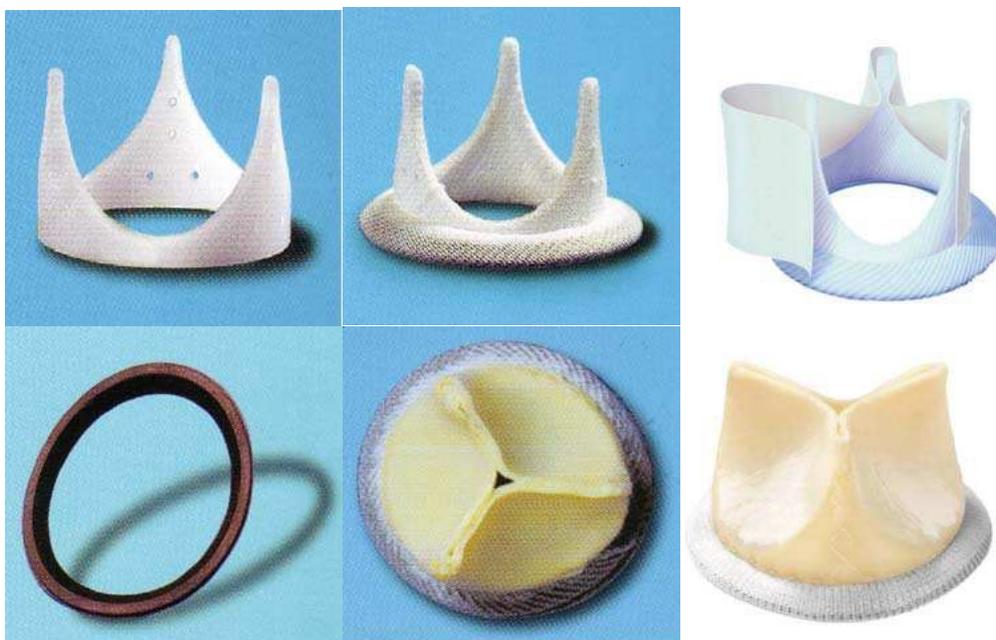


Abbildung 4: Aufbau der LivaNova Mitroflow Perikardprothese von links nach rechts: Acetylhomopolymer Stent, Stent mit Polyesterstoff, Perikard an der Außenfläche des Stents, Silikon Nahtring, vollständige Mitroflow Prothese: Aufsicht und in der Seitenansicht (Jamieson 2011)

Seit der Markteinführung der Bioprothese wurden mehrfach Fertigungs- und Designänderungen vorgenommen. Die ersten beiden Modelle der Mitroflow Bioprothese (11A und 12A) wurden mit 0,5%iger Glutaraldehydlösung nach erfolgter Anbringung des Perikards an den Stent fixiert. Bei dem Modell 11A wurden Risse der Klappensegel beobachtet, die durch Abrieb am gerippten Polyesterstoff verursacht wurden und zu Klappeninsuffizienzen führten. Um diesen Designfehler zu korrigieren,

wurde in dem Modell 12A, das 1991 eingeführt wurde, das Polyesterstoff umgedreht, so dass die glatte Seite zum Perikard lag und die Gefahr des Abriebs reduzierte. Im Jahre 2006 wurde mit der Mitroflow LXA das Modell der dritten Generation eingeführt. Durch eine Optimierung des Herstellungsprozesses konnte einer Reduzierung der Anzahl der Nähte erreicht werden. Des Weiteren wurde die Gewebefixierung mit 0,2%iger Glutaraldehydlösung nun vor der Anbringung an den Stent durchgeführt. Die ersten drei Generationen der Mitroflow Bioprothese erhielten keine Antikalzifizierungsbehandlung. Erst 2011 mit der Markteinführung des Modells der 4. Generation der Mitroflow DLA wurde eine Antikalzifizierungsbehandlung, das sogenannte „phospholipid reduction treatment“ (PRT) mit in den Herstellungsprozess eingebunden. Es handelt sich dabei um eine Behandlung zur Reduzierung der im Perikard enthaltenen Phospholipide, die maßgeblich an der Degeneration von biologischem Gewebe verantwortlich sein und eine strukturelle Degeneration der Prothese begünstigen sollen (Jamieson 2011, Balsam und DeAnda 2017, Blasi et al. 2018).

Durch den speziellen Aufbau der Prothese zur Maximierung der effektiven Öffnungsfläche, der kleinen verfügbaren Prothesengrößen und die Möglichkeit der supraanulären Implantation findet die Mitroflow Bioprothese vor allem bei Patienten mit kleinem Aortenannulus Anwendung (Piccardo et al. 2016, Balsam und DeAnda 2017).

1.5 Wahl des Prothesentyps

Unter Berücksichtigung neuer technischer Entwicklungen und aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse sprechen sowohl die amerikanische Leitlinie zum Management von Herzklappenerkrankungen des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA), als auch die europäische Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Empfehlungen zur Wahl des Prothesentyps für den chirurgischen Ersatz der Aortenklappe aus.

Das Update der AHA/ACC Leitlinie zum Management von Herzklappenerkrankungen von 2017 empfiehlt mechanische Klappenprothesen bei Patienten, die jünger als 50 Jahre sind zu favorisieren, da biologische Prothesen bei diesem Patientenalter eine

erhöhte und frühere Inzidenz einer SVD zeigen und eine Langzeitantikoagulation mit Cumarin-Derivaten in dieser Altersgruppe risikoarm ist. Patienten, die älter als 70 Jahre sind, empfiehlt die Leitlinie biologischen Klappenersatz. Die Inzidenz einer SVD ist in dieser Altersgruppe geringer und das Risiko für Komplikationen durch die Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten ist höher (Nishimura et al. 2017).

Ähnliche Empfehlungen trifft auch die aktuelle Leitlinie der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen (Tabelle 5 und 6). Diese empfiehlt mechanische Prothesen bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind, und biologische Prothesen ab einem Alter von 65 Jahren zu favorisieren. Des Weiteren empfiehlt die Leitlinie die Wahl der Prothese nicht ausschließlich anhand einer Altersgrenze zu treffen sondern vielmehr nach Analyse altersunabhängiger Faktoren im Hinblick auf Lebensqualität und Patientenwunsch (Baumgartner et al. 2017).

Weiterhin besteht keine eindeutige Empfehlung für die Wahl zwischen mechanischen und biologischen Klappenprothesen für die Altersgruppe der 50 bis 70 Jährigen. Ursächlich sind gleichwertige Ergebnisse mehrerer Studien für diese Altersgruppe in Bezug auf das Überleben und Komplikationen wie Thromboembolie und Insult nach Aortenklappenersatz mittels mechanischer und biologischer Klappenprothesen (Nishimura et al. 2017).

Table 5: Wahl der Aortenklappenprothese/Mitralklappenprothese: Die Entscheidung zugunsten einer Bioprothese sollte anhand folgender Faktoren getroffen werden (Baumgartner et al. 2017).

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Bioprothese wird empfohlen, wenn dies nach ausführlicher Aufklärung Patientenwunsch ist.	I	C
Eine Bioprothese wird empfohlen, wenn eine adäquate Antikoagulation nicht möglich oder wegen eines hohen Blutungsrisikos kontraindiziert ist.	I	C
Eine Bioprothese wird bei einer Reoperation aufgrund einer Thrombose der mechanischen Klappe empfohlen, wenn diese trotz adäquater Antikoagulation aufgetreten ist.	I	C
Eine Bioprothese sollte erwogen werden, wenn die zu erwartende Reoperation mit einem geringen Risiko durchgeführt werden kann.	IIa	C
Eine Bioprothese sollte bei jungen Frauen erwogen werden, wenn eine Schwangerschaft geplant wird.	IIa	C
Eine Bioprothese in Aortenposition sollte bei Patienten erwogen werden, die älter als 65 Jahre sind, oder deren Lebenserwartung kürzer als die der Bioprothese ist.	IIa	C

Table 6: Wahl der Aortenklappenprothese/Mitralklappenprothese: Die Entscheidung zugunsten einer mechanischen Prothese sollte anhand folgender Faktoren getroffen werden (Baumgartner et al. 2017).

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine mechanische Prothese wird empfohlen, wenn dies nach ausführlicher Aufklärung Patientenwunsch ist und keine Kontraindikation für eine lebenslange Antikoagulation besteht.	I	C
Eine mechanische Prothese wird Patienten mit dem Risiko einer beschleunigten strukturellen Klappendegeneration empfohlen.	I	C
Eine mechanische Prothese wird bei Patienten mit bereits bestehender Antikoagulationsindikation, aufgrund einer vorhandenen mechanische Prothese in einer anderen Klappenposition empfohlen.	I	C
Eine mechanische Prothese in Aortenposition sollte für Patienten die jünger als 60 Jahre sind erwogen werden.	IIa	C
Eine mechanische Prothese sollte bei Patienten mit einer längeren Lebenserwartung erwogen werden, die ansonsten ein hohes Risiko für eine Reoperation hätten.	IIa	C
Eine mechanische Prothese kann erwogen werden, wenn Patienten aufgrund eines erhöhten Thromboembolierisikos bereits unter Langzeitantikoagulation stehen.	IIa	C

1.6 Langzeitprognose nach biologischem Aortenklappenersatz

Durch die steigende Anzahl von Operationen der Herzklappen und um den Entwicklungen in der Herzchirurgie gerecht zu werden, hat die American Association for Thoracic Surgery (AATS), die Society of Thoracic Surgeons (STS) und die EACTS ihre erstmals 1988 veröffentlichten Richtlinien zur Dokumentation von Morbidität und Mortalität nach Herzklappenoperationen 2008 aktualisiert. Diese Leitlinie legt einheitliche Definitionen zur Morbidität und Mortalität fest und unterscheidet bezüglich der Morbidität zwischen einer strukturellen bzw. einer nicht strukturellen Klappendegeneration und Komplikationen wie Thrombose und Embolie (Akins et al. 2008).

1.6.1 Strukturelle Klappendegeneration biologischer Aortenklappenprothesen

Nicht nur native Aortenklappen können von stenosierenden Prozessen betroffen sein, auch bei biologischem Aortenklappenersatz treten diese degenerativen Prozesse auf. Die Funktionsstörung der Klappe, hervorgerufen durch Veränderungen der Klappenkomponenten (nicht durch Infektion oder Thrombolie), wird als strukturelle Klappendegeneration (SVD) bezeichnet und ist die Hauptursache für das Versagen von biologischem Aortenklappenersatz. Definiert wird sie als erworbene intrinsische Degeneration des Prothesenmaterials und umfasst die Kalzifizierung, Verdickung oder das Einreißen der Klappensegel, sowie die Fraktur des Stents oder eine Unterbrechung der Nahtlinie. Sie ist assoziiert mit einer hämodynamischen Dysfunktion, die sich als Stenose oder Regurgitation manifestiert. Diagnostiziert wird die SVD entweder durch Reoperation, Autopsie oder durch eine klinische Untersuchung (Akins et al. 2008, Dvir et al. 2018).

Die häufigste Ursache für SVD ist die Kalzifikation der Klappensegel. In 30% der Fälle tritt sie aber auch ohne jegliche Kalzifikation auf. Bei 40% zeigt sich eine isolierte Stenose, bei 30% eine Regurgitation und bei 30% eine kombinierte Dysfunktion. Die SVD führt zu einer begrenzten Langzeithaltbarkeit der biologischen Prothese. Die Inzidenz einer operationsbedürftigen SVD liegt 10 Jahre nach Implantation bei ca. 20% und nach 15 Jahren bei ca. 30%. Durch neuere Generationen der Prothesen aus Rinderperikard konnte eine verbesserte Haltbarkeit

mit Inzidenz einer operationsbedürftigen SVD von 2-10% nach 10 Jahren, 10-20% nach 15 Jahren und 40% nach 20 Jahren erreicht werden (Cote et al. 2017). Als Risikofaktoren für eine frühe SVD zählen ein junges Patientenalter zum Zeitpunkt der Implantation, ein Prothesen-Patient-Mismatch, Niereninsuffizienz, Dyslipidämie, Hypertension, Schwangerschaft und Diabetes mellitus (Cote et al. 2017).



Abbildung 5: Explantierte 23 mm Mitroflow Prothese (links) und 19mm Mitroflow Prothese (rechts) mit starken Kalzifizierungen und schwerer Stenose (Blasi et al. 2018)

1.6.2 Nicht strukturelle Klappendegeneration biologischer Aortenklappenprothesen

Bei der nicht strukturellen Klappendegeneration (NSVD) handelt es sich um Funktionsstörungen der Herzklappe (nicht durch Infektion oder Thrombolie hervorgerufen) wie Stenose oder Regurgitation, die nicht durch Veränderungen an den Klappenkomponenten selbst hervorgerufen werden. Zu diesen nicht strukturellen Veränderungen der Klappe gehören die Ausbildung einer paravalvulären Leckage sowie ein Mismatch zwischen Prothese und Patient (PPM) (Capodanno et al. 2017). Diagnostiziert wird die nicht strukturelle Klappendysfunktion durch Reoperation, Autopsie oder durch die klinische Untersuchung des Patienten (Akins et al. 2008). Die paravalvuläre Leckage ist eine Undichtigkeit zwischen dem äußeren Anteil der Klappenprothese und dem nativen Anulus und stellt mit 2-18% die am häufigsten auftretende nicht strukturelle Dysfunktion dar (Goel und Eleid 2018).

Ein PPM liegt vor, wenn die effektive Öffnungsfläche (EOA) der implantierten Klappenprothese im Verhältnis zur Körperoberfläche (BSA) des Patienten zu klein ist. Aus diesem Missverhältnis resultieren höhere transvalvuläre Gradienten, ein geringerer Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie sowie ein höheres Risiko

für das Auftreten von Komplikationen und ein geringeres Überleben der Patienten. Der zur Beurteilung verwendete Parameter ist die indizierte EOA. Diese ergibt sich, indem man die EOA der Prothese durch die BSA des Patienten dividiert. Eine Einteilung der Schweregrade ist in Tabelle 7 dargestellt. Die Auswirkung auf die klinischen Ergebnisse steigt mit zunehmendem Schweregrad an. Die Prävalenz von moderatem PPM liegt zwischen 20% und 70% und schwerer PPM tritt zwischen 2% und 11% auf (Pibarot und Dumesnil 2006).

Tabelle 7: PPM Schweregrade

Schweregrad	Indizierte EOA (cm^2/m^2)
Moderat	0,65 – 0,85
Schwer	< 0,65

EOA= effective orifice area

1.6.3 Thromboembolische Komplikationen und Blutungen

Als Klappenthrombose zählt jeder nicht durch eine Infektion bedingter Thrombus, der einer Klappenkomponente aufgelagert oder in räumlicher Nähe zu dieser steht und zu einer Obstruktion des Blutflusses führt, die Klappenfunktion beeinträchtigt oder groß genug ist eine Behandlung zu rechtfertigen (Akins et al. 2008). Eine Thrombose kann frei von Symptomen oder aber mit schweren thromboembolischen Komplikationen auftreten (Lim et al. 2017). Bei biologischen Klappenprothesen treten Klappenthrombosen mit einer Inzidenz von 0,2-0,3% deutlich seltener auf als bei mechanischem Klappenersatz. Ein signifikantes Risiko für das Auftreten einer Klappenthrombose nach biologischem Klappenersatz besteht in den ersten drei Monaten nach der Implantation (Yanagawa et al. 2017).

Als Embolie zählt jedes embolische Ereignis, das nicht durch eine Infektion verursacht ist und unmittelbar nach Erwachen aus der Narkose auftritt. Es kann sich neurologisch oder auch noncerebral manifestieren, und umfasst jedes zentrale, neu auftretende fokale oder globale neurologische Defizit. Dieses kann vorübergehend

oder dauerhaft sein. Ein Schlaganfall ist ein länger als 72 Stunden andauerndes oder permanentes neurologisches Defizit. Eine transitorische ischämische Attacke ist durch vollständig reversible Symptome von kurzer Dauer charakterisiert.

Ein noncerebrales embolisches Ereignis ist eine Embolie, die Anzeichen oder Symptome hervorruft, die auf eine vollständige oder teilweise Verstopfung einer peripheren Arterie zurückzuführen sind, intra- und postoperative Myokardinfarkte werden nicht dazugezählt. Die Diagnose erfolgt operativ, durch Autopsie oder klinische Bildgebung (Akins et al. 2008).

Major-Blutungen umfassen jede schwerwiegende innere und äußere Blutung die zum Tod, Krankenhausaufenthalt oder zu dauerhaften Schäden (z.B. Verlust des Sehvermögens) führt oder eine Transfusion erforderlich macht (Akins et al. 2008). Die Inzidenz von Major Blutungen wird bei biologischen AKE mit circa 32% angegeben (Head et al. 2017).

1.6.4 Endokarditis

Eine Endokarditis von prothetischen Herzklappen tritt bei 3-4% der Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren nach der Implantation auf und betrifft Patienten mit mechanischem Klappenersatz und Patienten mit biologischem Klappenersatz gleichermaßen (Cahill und Prendergast 2016). Die sogenannte Prothesenendokarditis (PVE) macht 1-5% aller Fälle von Endokarditis aus (Wang et al. 2007). Unterschieden wird eine frühe und eine späte Form. Die frühe PVE tritt innerhalb des ersten Jahres nach Implantation der Herzklappenprothese auf. Tritt sie zu einem späteren Zeitpunkt auf, bezeichnet man sie als späte PVE. Die Pathogenese ist abhängig von der Art der Kontamination und des Prothesentyps und es bestehen signifikante Unterschiede in der Mikrobiologie beider Formen. Die PVE wird am häufigsten durch Staphylokokken und Enterokokken hervorgerufen. Ist die Kontamination perioperativ erfolgt, entwickelt sich die Infektion meist zwischen dem Nahring und dem Anulus und führt zu perivalvulären Abszessen, Dehiszenzen, Pseudoaneurysmen und Fisteln. Bei der späten PVE biologischer Klappenprothesen ist die Infektion zumeist auf den Klappensegeln lokalisiert und führt zu Vegetationen, Segelabrissen und Perforationen (Habib et al. 2015). Die Komponenten

mechanischer Prothesen ermöglichen keine Anheftung von Mikroorganismen, solange sie frei von thrombotischem Material sind. Meist entstehen Infektionen am Nahring und führen zu perivalvulären Leckagen und Ringabszessen (Piper et al. 2001).

Die Folge einer PVE ist meist eine Regurgitation, seltener führen große Vegetationen zu einer Obstruktion der Klappenprothese (Habib et al. 2015). Die Inzidenz einer späten PVE ist bei mechanischen Klappenprothesen geringer als bei biologischen Prothesen (Piper et al. 2001). Prothesen in Aortenposition sind häufiger betroffen als in Mitral- oder Trikuspidalposition (Wang et al. 2007).

Es herrscht weiterhin Unstimmigkeit über die beste Therapieoption bei PVE. Liegt eine Klappendysfunktion vor, gilt eine technisch anspruchsvolle Operation mit radikalem Debridement unter Entfernung von jeglichem infizierten Fremdmaterial im Allgemeinen als beste Option (Habib et al. 2015, Cahill und Prendergast 2016). Das Risiko eines erneuten Auftretens einer Prothesenendokarditis liegt zwischen 6-15% (Cahill und Prendergast 2016). Die Krankenhausletalität ist mit 20-40% sehr hoch und 50% der Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres (Habib et al. 2015, Cahill und Prendergast 2016).

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Die LivaNova Mitroflow™ Aortenklappen-Bioprothese aus Rinderperikard wird seit 1982 vertrieben und wurde seitdem bei mehr als 100.000 Patienten weltweit implantiert (Diaz et al. 2017). Seit ihrer Markteinführung 1982 kamen viele Studien zu zufriedenstellenden Resultaten in Bezug auf die hämodynamischen Eigenschaften und Haltbarkeit bzw. Degeneration der Mitroflow Bioprothese (Investigators 2011, Jamieson 2011, Asch et al. 2012, Mosquera et al. 2016). In jüngster Zeit äußerten einige Autoren Bedenken hinsichtlich der mittel- und langfristigen Haltbarkeit der Mitroflow Perikardprothese, insbesondere in Bezug auf das frühe Auftreten von struktureller Klappendegeneration bereits vier Jahre nach Implantation (Alvarez et al. 2009, Senage et al. 2014, Luk et al. 2015, Nielsen et al. 2016). Aus diesem Grund ist es von Bedeutung die mittel- und langfristige Haltbarkeit der Mitroflow Bioprothese und die Risikofaktoren für das Auftreten von SVD in einem großen Patientenkollektiv zu evaluieren.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Erfahrungen des universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf (UHZ) mit den in dem Zeitraum von 2007 bis 2013 implantierten LivaNova Mitroflow™ Bioprothesen im früh- und spätpostoperativen Verlauf zu untersuchen. Untersucht werden soll, ob das Patientenalter zum Implantationszeitpunkt, die Prothesengröße und ein vorliegendes PPM einen Einfluss auf das Auftreten klappenbezogener Komplikationen wie die SVD haben. Des Weiteren sollen weitere Risikofaktoren im Bezug auf die Frühmortalität, das Langzeitüberleben und die AK-Reoperation untersucht werden.

Der Arbeit werden folgende Hypothesen zugrunde gelegt:

Hypothese 1:

Das Patientenalter, die implantierte Prothesengröße und das Vorliegen eines Prothesen-Patient-Mismatch haben einen Einfluss auf die Degenerationsgeschwindigkeit der Mitroflow Bioprothese.

Hypothese 2:

Die Mitroflow Bioprothese weist ein hohes Risiko für das frühe Auftreten einer strukturellen Degeneration des Prothesenmaterials und damit einhergehend auch ein

hohes Risiko für eine Reoperation innerhalb der ersten 4 bis 8 Jahre nach Implantation auf.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Durchführung

Im Zeitraum von Januar 2007 bis September 2013 unterzogen sich 815 Patienten einem biologischen Aortenklappenersatz mit einer LivaNova Mitroflow™ Aortenklappenprothese am UHZ. Diese Patienten wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse untersucht. In dieser Studie wurden sowohl Patienten mit isoliertem Aortenklappenersatz, als auch Patienten mit einem oder mehreren Kombinationseingriffen erfasst. Endpunkte der Studie sind Mortalität, AK Reoperation und SVD.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit (Follow-Up) betrug $3 \pm 2,4$ Jahren (Median 3,17 Jahre) und lag zwischen 3,6 Tagen und 11,3 Jahren. Dies entspricht 2442,4 Patientenjahren.

Die ethischen Richtlinien der WMA Deklaration von Helsinki wurden bei dieser Studie eingehalten.

2.2. Datenerhebung und Speicherung

Die erhobenen Daten der Patienten wurden in eine Datenbank eingepflegt. Präoperative Patientencharakteristika sowie anamnestische Daten wurden aus den Patientenakten entnommen, die bis 2009 in Papierform geführt und anschließend durch eine digitalisierte Form (Soarian) ersetzt wurden. Die Erhebung der perioperativen Daten, wie der Operationszeit, Aortenklemmzeit, der Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Art und Menge von Transfusionen sowie Durchmesser der verwendeten Prothesen und Daten über erfolgte Kombinationseingriffe erfolgte durch die Auswertung der Operationsberichte und Protokolle sowie der HLM- und Anästhesieprotokolle. Des Weiteren wurden Daten über den frühpostoperativen Verlauf der Patienten, wie die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die Dauer der maschinellen Beatmung sowie Drainagevolumen, Blutungen, Komplikationen und Reoperationen erfasst.

Postoperative Daten im Rahmen des Follow-Ups konnten aus den Reha-Berichten und den Patientenakten erfasst werden. Zur Beurteilung des Gesundheitszustands

und der Lebensqualität im Zeitraum von 12 Monaten bis 11,31 Jahren postoperativ, erfolgte eine telefonische Befragung der Patienten und eine Befragung mittels eines zugesandten Fragebogens (siehe Appendix). Weitere postoperative Daten sowie echokardiographische Nachuntersuchungsbefunde wurden von Hausärzten und überweisenden Kardiologen angefordert und ausgewertet.

Erhobene Parameter:

- demographische Daten sowie Größe und Gewicht des Patienten
- Grunderkrankungen, Risikofaktoren
- kardiale Vorerkrankungen
- echokardiographische Befunde präoperativ
- NYHA Klasse
- cerebrovaskuläre Erkrankungen
- intraoperative Daten: Dringlichkeit, Zugangsweg, Begleitoperationen, Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Aortenklemmzeit, Dauer des Kreislaufstillstandes
- Verlauf des Aufenthalts auf der Intensivstation, Beatmungsdauer
- perioperative Komplikationen
- Dauer des Krankenhausaufenthalts
- echokardiographische Befunde sowie Daten über den weiteren postoperativen Verlauf

2.3 Fragebogen

Zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs der Patienten wurde ein standardisierter Fragebogen erstellt und an die Patienten versendet. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Evaluation der Daten wurde eingeholt. Der Fragebogen umfasste sieben Fragen, die leicht vom Patienten selbst oder mit Hilfe eines Angehörigen zu beantworten waren.

Erfragt wurde die regelmäßige Teilnahme an Kontrolluntersuchungen beim Kardiologen und die Erhebung echokardiographischer Parameter. Des Weiteren

wurden Informationen über nachfolgende Krankenhausaufenthalte auf Grund von Operationen am Herzen oder im Zusammenhang mit einer Herzerkrankung stehend eingeholt. Ferner wurde die körperliche Belastbarkeit des Patienten zur Einordnung der Patienten in die NYHA Klassifikation sowie die aktuelle Medikation der Patienten erfragt (siehe Anhang).

2.4. Datenmodifikation zur Patientencharakterisierung

Body-Surface-Area

Zur Berechnung des PPM wurde die Körperoberfläche (BSA) der Patienten nach folgender Formel errechnet:

$$\text{BSA} = \sqrt{(\text{Größe [cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600)}$$

PPM

Zur Beurteilung der Größe der implantierten Klappe in Bezug auf die Körperoberfläche des Patienten wurde das PPM nach folgender Formel errechnet:

$$\text{PPM} = \text{EOA} / \text{BSA}$$

Die Werte für die effektive Öffnungsfläche (EOA) der Aortenklappenprothese wurden Angaben des Prothesenherstellers LivaNova entnommen.

EuroScore II

Zur Einschätzung des präoperativen Risikoprofils bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen der Patienten wurde der EuroScore II (European System of cardiac operative risk evaluation) für alle Patienten ermittelt.

2.5 Mortalität und Morbidität

Die Definition der Mortalität und Morbidität nach Interventionen an den Herzklappen erfolgte nach den Richtlinien der AATS und der EACTS aus dem Jahre 2008 (Akins et al. 2008):

- Die Definition der Frühmortalität schließt alle Todesfälle jeglicher Kausalität innerhalb der ersten 30, 60 oder 90 Tage postoperativ ein.
- Die klappenbezogene Mortalität schließt alle Todesfälle aufgrund von (struktureller und nicht-struktureller) Klappendegeneration, Klappenthrombose, Embolisation, Blutungen, Prothesenendokarditis sowie Tod durch Reintervention an der operierten Klappe und den plötzlichen, unerklärten Herztod ein.
- Der Herztod schließt alle Todesfälle kardialer Genese ein (alle klappenbezogene und unerklärte Todesfälle sowie Herztode ohne Bezug zu den Herzklappen (z.B. durch Herzinsuffizienz, akuten Myokardinfarkt oder Tod durch Arrhythmien).
- Die Definition der Gesamtmortalität schließt alle Todesfälle jeglicher Kausalität nach einer Klappenoperation ein.

Für diese Studie wurde für die Frühmortalität ein Zeitraum von 30 Tagen postoperativ gewählt. Zusätzlich zur Gesamtmortalität wurden alle Todesfälle des Nachbeobachtungszeitraums, unabhängig der Todesursache, die nicht der Kategorie der Frühmortalität zuzuordnen sind, unter Spätmortalität zusammengefasst.

2.6 Operationstechnik

Die Indikationsstellung basierte auf den Empfehlungen der durch die European Society of Cardiology (ESC) und der EACTS veröffentlichten Richtlinien für das Management von Herzklappenerkrankungen.

Die Wahl der verwendeten Prothese basierte auf den Präferenzen des operierenden Chirurgen, sowie in Absprache mit dem Patienten. Alle Patienten wurden unter allgemeiner Intubationsnarkose in Rückenlage und unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine operiert.

Der Zugang erfolgt über eine mediane Sternotomie mit einer kompletten oder limitierten Hautinzision, oder über eine partielle obere Sternotomie. Nach systemischer Heparin-Gabe erfolgt das Einsetzen des Thoraxsperrers und die Entfernung des Thymusrestgewebes unter Darstellung der Vena anonyma. Danach wird das Perikard längsinzidiert und mit Hochnähten aufgespannt. Als nächster Schritt werden Tabaksbeutelnähte im Bereich der distalen Aorta ascendens und des rechten Vorhofes vorgelegt, und die HML-Kanüle in die Aorta und den rechten Vorhof eingebracht. Die erforderliche Blutleere des Linkenventrikels wird durch Einlegen eines linksventrikulären Ventkatheters in die rechte obere Lungenvene herbeigeführt. Die extrakorporale Zirkulation mittels HML wird begonnen. Nach Deflation der Lunge erfolgt die elektrische Induktion von Kammerflimmern und das Abklemmen der Aorta. Durch Gabe von Bretschneider-Kardioplegielösung, oder Blutkardioplegie antegrad über die Aortenwurzel, wird nach Abklemmen der Aorta ein kardioplegischer Herzstillstand herbeigeführt. Bei relevanter Aortenklappeninsuffizienz oder Blutkardioplegiegabe erfolgt die Kardioplegiegabe direkt selektiv in beide Koronarostien nach Aortotomie oder retrograd. Es erfolgt eine systemische Kühlung des Körpers durch die HLM und eine topische Kühlung des mittels gekühlter Kochsalzlösung bis eine milde Hypothermie zwischen 32-34°C Körpertemperatur erreicht wird. Die Darstellung der Aortenklappe erfolgt über eine hockeyschlägerförmig erweiterte quere Aortotomie und dem Setzen von Aortenhaltenähten. Nach der Exzision der nativen Klappentaschen sowie Debridement des Klappenrings wird die Aortenwurzel sorgfältig gespült. Nun erfolgt das Ausmessen der passenden Mitroflow Bioprothese mittels herstellerepezifischer Sizer unterschiedlichen Durchmessers, die in den Aortenannulus eingeführt werden. Nach Auswahl der Prothesengröße werden filzarmierte U-Nähte vorgelegt, die von ventrikulär nach aortal durch den Aortenklappenannulus gestochen werden. Es folgt die Implantation der Prothese mittels Durchstechen des Klappenantrags und Herunterführen der Prothese. Die Nähte werden niedergeknüpft, anschließend folgt die Überprüfung des korrekten Sitzes der Bioprothese auf paravalvulären Leckagen sowie der Koronarostien und die Aortotomie wird verschlossen. Die Herzhöhlen werden entlüftet und durch Wiedereröffnen der Aortenklappe beginnt die Reperfusion. Es folgt das Wiedererwärmen der Körpertemperatur des Patienten. Nach Erreichen von Normothermie und ausreichender Reperfusion erfolgt das Abgehen von der extrakorporalen Zirkulation und anschließend die Dekanülierung. Die

Klappenfunktion wird mittels intraoperativer transösophageale Echokardiographie (TEE) beurteilt.

2.7 Statistische Auswertung

Es wurde zunächst eine Datenbank in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel erstellt, in die die erhobenen Patientendaten aus dem Krankenhausinformationssystem Soarian des UKE Hamburg- Eppendorf eingepflegt und anschließend codiert und pseudonymisiert wurden.

Die statistische Aufarbeitung und Auswertung sowie die graphischen Darstellungen erfolgten mit dem Statistikprogramm R Version 3.6.2 (R Core Team, Vienna, Austria, 2019) als auch mit Microsoft Excel für Mac Version 14.4.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, 2011).

Die Darstellung der normalverteilten Variablen erfolgt als arithmetischer Mittelwert unter Angabe der Standardabweichung [Mittelwert \pm Standardabweichung]. Für einige Variablen werden die Mediane berechnet und unter Angabe des ersten und dritten Quartils angegeben [Median (erstes Quartil; drittes Quartil)].

Die Ereignisfreiheit und das Überleben werden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode für kategoriale Kovariablen dargestellt. Die multivariate Analyse der Time to Event erfolgt mittels der Cox-Regressionsanalyse. Alle Tests werden mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ gewählt. Die Schätzer werden - wo machbar - mit einem 95%-Konfidenzintervall berichtet. Für konkurrierende Ereignisse wird ein Competing Risk Modell berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Ergebnisse

3.1.1 Demographische Daten

Insgesamt wurde bei 815 Patienten eine Mitroflow Aortenklappenprothese implantiert. Von diesen Patienten waren 47,6% weiblichen und 52,4% männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter lag bei $73,7 \pm 7,8$ Jahren (33 - 93 Jahre), der jüngste Patient war zum Operationszeitpunkt 33 Jahre, der älteste 93 Jahre alt.

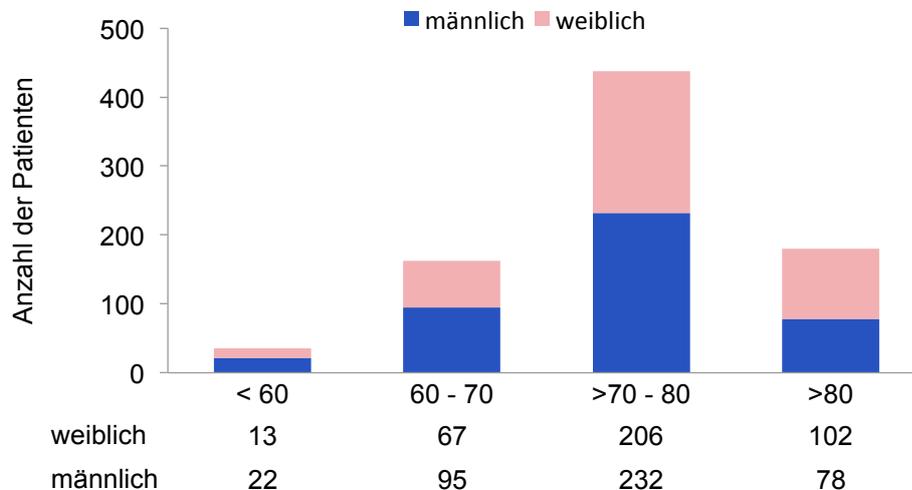


Abbildung 6: Alters- und Geschlechtsverteilung

3.1.2 Patientencharakteristika

Präoperativ wurden die meisten Patienten in NYHA Klasse II (43,1%) und III (42,6%) eingestuft. Zur Einordnung des jeweiligen Operationsrisikos wurde präoperativ der EuroSCORE II erhoben. Der durchschnittliche EuroSCORE II lag bei $3,9 \pm 4,3$.

Tabelle 8: Präoperative Patientencharakteristika

Klinische Daten		n (%)
Patientenanzahl		815 (100)
Alter ^a		73,7 ± 7,7
Geschlecht	Weiblich	388 (47,6)
	Männlich	427 (52,4)
BMI (kg/m ²) ^a		26,9 ± 4,5
BSA (m ²) ^a		1,9 ± 0,2
NYHA ^a		2,4 ± 0,7
	NYHA I	66 (8,1)
	NYHA II	351 (43,1)
	NYHA III	347 (42,6)
	NYHA IV	19 (44,9)
EuroSCORE II ^a		3,9 ± 4,3

^a= Mittelwert ± Standardabweichung

BMI= Body Mass Index, BSA= Body Surface Area,
NYHA= New York Heart Association, EuroSCORE II=
European System of cardiac operative risk evaluation

3.1.3 Komorbiditäten

Eine koronare Herzerkrankung hatten 55,3% der Patienten und einen Myokardinfarkt hatten zum Operationszeitpunkt bereits 9,8% Patienten erlitten. Präoperativ zeigten 22,7% der Patienten eine Vorhofflimmerarrhythmie.

Kardiale Operationen fanden bereits bei 20,2% der Patienten statt, bei 8 (0,9%) Patienten wurde bereits ein AKE durchgeführt und bei 11 Patienten erfolgte ein CABG. An COPD litten 10,6% der Patienten. Schlaganfälle hatten zum Zeitpunkt des Eingriffs bereits 11% der Patienten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Komorbiditäten

Kardiovaskuläre Erkrankungen	n (%)
Arterielle Hypertonie	747 (91,7)
Pulm. Hypertonie > 60 mmHg	59 (7,2)
Koronare Herzkrankheit	451 (55,3)
1-Gefäßerkrankung	137 (43,4)
2-Gefäßerkrankung	129 (15,8)
3-Gefäßerkrankung	185 (22,7)
Extrakardiale Arteriopathie	79 (9,7)
pAVK	66 (8,1)
A. Carotis	12 (1,5)
peripher + carotid	1 (0,1)
Z.n Myokardinfarkt	80 (9,8)
Cerebroopathie	90 (11)
Insult	66 (8,1)
TIA	19 (2,3)
Insult + TIA	3 (0,4)
Herzrhythmus	
Sinus	598 (73,4)
Vorhofflimmern	185 (22,7)
AV-Block	2 (0,2)
PM	22 (2,7)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Diabetes mellitus	91 (23,4)
HLP	293 (36)
Nikotinabusus	236 (29,1)
Sonstige Erkrankungen	
COPD	86 (10,6)
Dialyse	10 (1,2)
Creatinin, (mg/dl) ^a	1,1 ± 0,6

^a= Mittelwert ± Standardabweichung

pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, A. Carotis= Arteria Carotis, Z.n= Zustand nach, TIA= transitorische ischämische Attacke, AV-Block= atrioventrikulärer Block, PM= Pacemaker, HLP= Hyperlipoproteinämie, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung

3.1.4 Präoperative echokardiographische Befunde

In der präoperativ durchgeführten transthorakalen Echokardiographie zeigte sich bei 98,3% der Patienten ein degeneratives Aortenklappenvitium. Eine bikuspidale Aortenklappe wurde bei 4,9% der Patienten diagnostiziert (siehe Abbildung 7 und Tabelle 8).

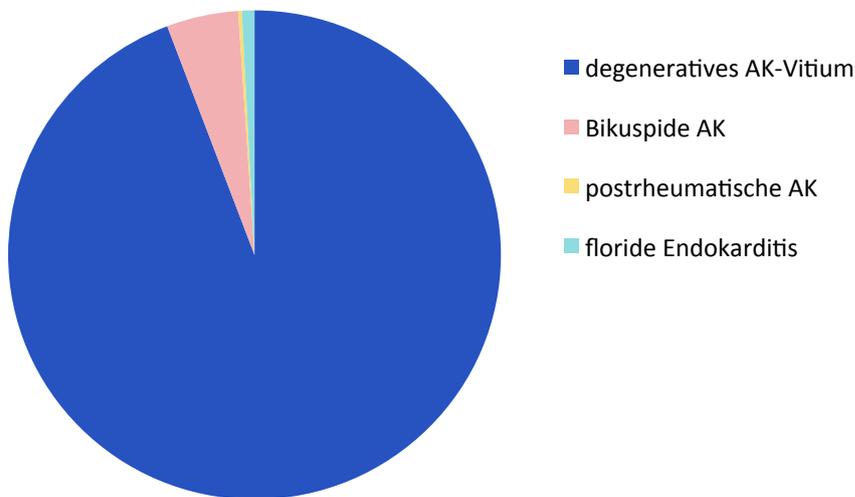


Abbildung 7: Klappenpathologie

Eine relevante Aorteninsuffizienz zeigten 32,5% der Patienten. Eine mittelgradige bis schwere Aortenstenose hatten 75,3% der Patienten. Bei 50,3% der Patienten lag ein kombiniertes Aortenklappenvitium und bei 27,8% eine isolierte Aortenklappenstenose vor. Präoperativ zeigten 3,3% der Patienten eine operationsbedürftige Aortenklappenendokarditis.

Die Aortenklappenöffnungsfläche lag bei durchschnittlich bei $0,8 \pm 0,4$ cm. Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\leq 44\%$ wiesen 12% der Patienten auf. Eine schwere Hypertrophie des linken Ventrikels konnte bei 13,4% der Patienten diagnostiziert werden. Der durchschnittliche mittlere Druckgradient betrug $39,5 \pm 20,9$ mmHg und der maximale Druckgradient $89,9 \pm 34,1$ mmHg. Eine Übersicht über die echokardiographischen Befunde zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Präoperative echokardiographische Befunde

Aortenklappenpathologie		n (%)
Degeneration		801 (98,3)
Bikuspide AK		40 (4,9)
postrheumatische AK		2 (0,3)
floride Endokarditis		27 (3,3)
Degenerierte AK-Bioprothese		8 (1)
Aortenklappenvitium		
Aortenklappeninsuffizienz		528 (64,8)
	AI I	263 (32,3)
	AI II	194 (23,8)
	AI III	63 (7,7)
	AI IV	8 (1,0)
Aortenklappenstenose		634 (77,8)
Kombiniertes Vitium		408 (50,6)
Linker Ventrikel (LV)		
LVEF	LVEF \geq 55%	554 (68)
	LVEF \geq 31-54%	160 (21,4)
	LVEF \leq 30%	25 (3,1)
LV Hypertrophie		406 (49,8)
Hämodynamik		
Mittlerer Druckgradient (mmHg) ^a		39,5 \pm 20,9
Max. Druckgradient (mmHg) ^a		89,9 \pm 34,1
AÖF (cm ²) ^a		0,8 \pm 0,4

^a= Mittelwert \pm Standardabweichung

AK= Aortenklappe, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion,
LVH= Linksventrikuläre Hypertrophie, AÖF= Aortenöffnungsfläche

3.1.5 Dringlichkeit des operativen Eingriffs

Bei über 90% der Patienten erfolgte der Eingriff elektiv, bei 6,2% der Patienten wurde die Dringlichkeit des Eingriffes als akut eingestuft und bei 3,2% bestand eine Notfallindikation. Bei 30,8% der notfallmäßig operierten Patienten lag eine akute

Endokarditis vor und bei 7,7% der Patienten erfolgte die Notfallindikation aufgrund einer degenerierten Aortenklappenprothese.

3.2 Intraoperative Daten

3.2.1 Zugangswege und intraoperative Zeiten

Bei 80,8% (n= 656) der Patienten erfolgte der Zugang über eine mediane Sternotomie und bei 156 (19,2%) der Patienten wurde der Zugang in minimal-invasiver Technik über eine partielle obere Teilsternotomie durchgeführt.

Die durchschnittliche Operationszeit bei isoliertem AKE betrug 244 ± 55 Minuten und bei kombiniertem AKE 322 ± 86 Minuten. Eine Übersicht über die intraoperativen Zeiten zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: intraoperative Zeiten

	isolierter AKE Min. (M \pm SD)	kombinierter AKE Min. (M \pm SD)
Operationszeit	244 \pm 55	322 \pm 86
ECC	108 \pm 34	154 \pm 52
ACC	72 \pm 23	104 \pm 33

*Min.= Minuten, M \pm SD= Mittelwert \pm Standardabweichung
AKE= Aortenklappenersatz, ECC= Extrakorporale Zirkulationszeit,
ACC= Aortenklammzeit*

3.2.2 Verwendete Klappengrößen

Die Verteilung der implantierten Klappengrößen ist in Abbildung 8 dargestellt. Am häufigsten wurde mit 42,8% eine 23 mm Klappengröße und am seltensten mit 2,9% eine 19 mm Klappengröße implantiert.

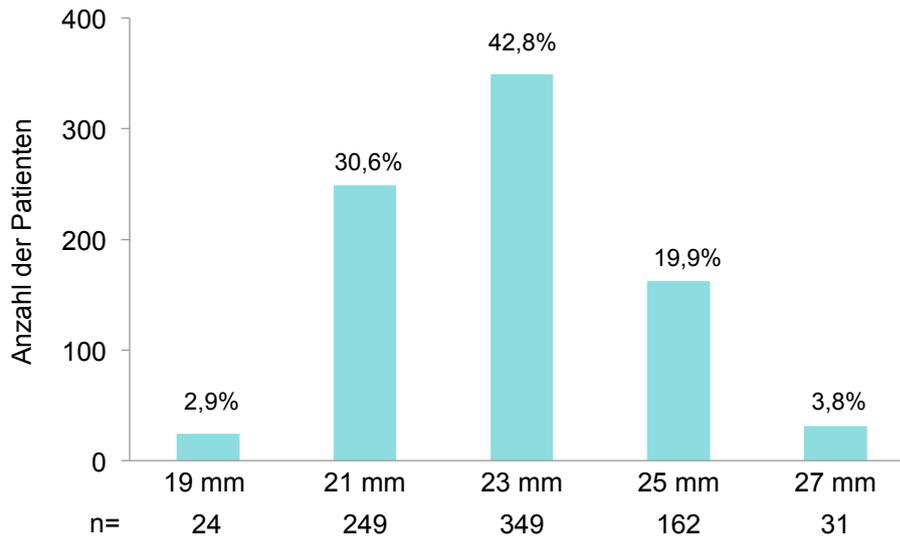


Abbildung 8: Verteilung der implantierten Prothesengrößen

3.2.3 Begleiteingriffe

Isolierter AKE erfolgte bei 40% der Patienten. Bei 60% der Patienten wurden Kombinationseingriffe am Herzen durchgeführt.

Der am häufigsten durchgeführte Begleiteingriff erfolgte ein CABG bei 42,3% der Patienten. Eine Übersicht über die durchgeführten Begleitoperationen zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Begleiteingriffe

	n (%)
Isolierter AKE	323 (40)
Kombinationseingriffe	492 (60)
CABG	344 (42.3)
MKE	41 (5)
davon MKE + CABG	7 (0.9)
davon MKE + TKR	12 (1.5)
MKR	18 (2.2)
davon MKR + CABG	5 (0.6)
TKE	5 (0.6)
Vorhofablation	73 (9)
Herzohrexclusion	4 (0.5)
PFO-/ASD- Verschluss	3 (0.4)
Aorta ascendens Ersatz	29 (3.7)
Aorten-Raffung/ Patchplastik	12 (1.5)

CABG= coronary artery bypass graft, MKE= Mitralklappenersatz, TKR= Trikuspidalklappenrekonstruktion, MKR= Mitralklappenrekonstruktion, TKE= Trikuspidalklappenersatz, PFO= persistierendes Foramen ovale, ASD= atrialer Septumdefekt,

3.3 Postoperative Daten

3.3.1 Postoperativer Verlauf

Eine Übersicht über die postoperativen Zeiten zeigt Tabelle 13. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation betrug $2,9 \pm 2,7$ Tage. Die mittlere Beatmungsdauer lag bei 15 ± 11 Stunden und die längste Beatmungszeit betrug 144 Stunden. Erythrozytenkonzentrate erhielten 70,2% der Patienten.

Der stationäre Krankenhausaufenthalt der Patienten betrug durchschnittlich $6,4 \pm 4,2$ Tage. Im Anschluss an den stationären Krankenhausaufenthalt im UHZ wurden 86,8% (n= 700) der Patienten direkt einer rehabilitativen Anschlussheilbehandlung zugeführt. Bei 5,1% (n=41) der Patienten folgte eine weitere stationäre Behandlung und 3,1% (n=25) wurden ins häusliche Umfeld entlassen.

Tabelle 13: postoperativer Zeiten, Drainagevolumen und Transfusionsprodukt

Postoperative Zeiten	M ± SD
LOS ICU (d)	2,9 ± 2,7
Beatmungsdauer (h)	14,9 ± 11,1
Gesamtklinikaufenthalt (d)	6,4 ± 4,2
Drainagevolumen 24h (ml)	770,9 ± 501,6
Erythrozytenkonzentrat (Konserve)	2,9 ± 4

M ± SD= Mittelwert ± Standardabweichung
LOS ICU= length of stay intensive care unit, d= Tage,
h= Stunden, ml= Milliliter

3.3.2 Postoperative echokardiographische Befunde

Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte eine echokardiographische Untersuchung der Patienten (Tabelle 14). Eine eingeschränkte Prothesenfunktion aufgrund einer paravalvulären Leckage (PVL) wurde bei 29 (3,6%) Patienten diagnostiziert, davon bei 0,1% relevant.

Tabelle 14: Postoperative echokardiographische Befunde

Linker Ventrikel		
LVEF	LVEF ≥ 55%	516 (63,3)
	LVEF ≥ 31-54%	192 (23,6)
	LVEF ≤ 30%	13 (1,6)
Hämodynamik		
Mittlerer Druckgradient (mmHg) ^a		11,3 ± 5,7
Max. Druckgradient (mmHg) ^a		21 ± 9,4
AÖF (cm ²) ^a		1,7 ± 0,5
Prothesenfunktion		
PVL	Minor PVL	28 (3,4)
	Major PVL	1 (0,1)

^a= Mittelwert ± Standardabweichung
LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, max.= Maximum,
AÖF= Aortenöffnungsfläche, PVL= paravalvuläre Leckage

3.3.3 Komplikationen

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht der im frühen postoperativen Verlauf aufgetretenen Komplikationen. Zwei Patienten erlitten während des Krankenhausaufenthalts einen Myokardinfarkt. Low-Cardiac-Output-Syndrom zeigten 1,2% Patienten und bei 14,2% der Patienten trat postoperativ Vorhofflimmern auf. Ein permanentes neurologisches Defizit trat bei 1,2% und ein temporäres neurologisches Defizit bei 0,7% der Patienten auf.

Bei einem Patienten erfolgte eine Reoperation aufgrund einer relevanten paravalvulären Leckage und bei einem weiteren Patienten erfolgte noch am Operationstag eine operative Revision aufgrund einer Blutung aus der Aortenwurzel bei der die Klappenprothese nochmals gewechselt wurde.

Tabelle 15: Komplikationen während des Krankenhaus Aufenthalts

	n, (%)
Myokardinfarkt	2 (0,3)
Low-Cardiac-Output-Syndrom	9 (1,2)
Vorhofflimmern	112 (14,2)
PND	10 (1,2)
TND	6 (0,7)
Nierenversagen	34 (4,6)
Pleuraerguss	68 (8,3)
Wundheilungsstörung	35 (4,3)
Oberflächliche WHS	14 (1,7)
Tiefe WHS	21 (2,6)
Rethorakotomie bei Nachblutung	40 (4,9)
Schrittmacher Implantation	13 (1,6)
Reoperation bei relevanter PVL	1 (0,1)
Reoperation der AKE bei Wurzelruptur	1 (0,1)

PND= permanentes neurologisches Defizit,

TND= temporäres neurologisches Defizit, WHS= Wundheilungsstörung,

AKE= Aortenklappenersatz, PVL= paravalvuläre Leckage

3.3.4 Frühmortalität

Eine Übersicht der Ursachen für die Frühsterblichkeit ist in Tabelle 16 dargestellt.

In den ersten 30 Tagen nach der Operation verstarben 45 Patienten, dies entspricht 5,5% des Gesamtkollektivs. Intraoperativ verstarb kein Patient. Die Frühmortalität lag bei isoliertem Aortenklappenersatz bei 2,8%, bei einer floriden Aortenklappenendokarditis betrug sie 10% und bei Patienten mit Kombinationseingriffen 7,3%.

Die am häufigsten aufgetretene Todesursache war mit 64,4% kardialer Genese. Drei Patienten verstarben an den Folgen eines Myokardinfarkts und 9 weitere aufgrund eines Cardiac Low Outputs. Ein Patient verstarb an den Folgen einer frühen Prothesenendokarditis.

Tabelle 16: Ursachen der Frühmortalität

	Isolierter AKE n (%)	Kombinierter AKE n (%)	Gesamt n (%)
Gesamtanzahl	9 (2,8)	36 (7,3)	45 (5,5)
Kardiale Genese	5 (1,6)	24 (4,9)	29 (3,6)
Cerebraler Infarkt	1 (0,3)	2 (0,4)	3 (0,4)
Sepsis	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Multiorganversagen	1 (0,3)	8 (1,6)	7 (0,9)
Unbekannt	2 (0,6)	1 (0,2)	3 (0,4)

AKE= Aortenklappenersatz

3.3.5 Einflussfaktoren auf die Frühmortalität

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf den Endpunkt Frühmortalität dargestellt.

Tabelle 17: Einflussfaktoren auf die Frühmortalität

	Gruppen- definition	höhere Sterblichkeit	Univariate	Multivariate Analyse		
			Analyse p-Wert	HR	KI	p-Wert
Geschlecht	männl. vs. weibl.		0,837			
Alter	≤ 70 vs. > 70		0,728			
NYHA präop.	I+II vs. III+IV		0,117			
LVEF	< 44% vs. ≥ 44%	LVEF < 44%	0,025	2,35	1,11 – 4,97	0,026
Präop. VHF	nein vs. ja	VHF	0,038	1,88	1,02 – 3,46	0,044
pAVK	nein vs. ja	pAVK	0,015	2,46	1,19 – 5,12	0,016
Myokardinfarkt	nein vs. ja	MI	0,018	2,32	1,11 – 4,82	0,025
Dialyse	nein vs. ja	Dialyse	< 0,001	7,25	2,16 – 24,28	0,0013
DM	nein vs. ja	DM	0,022	2,09	1,14 – 3,85	0,018
COPD	nein vs. ja		0,543			
Voroperation	nein vs. ja	ja	0,013	2,25	1,21 – 4,18	0,01
AKE	iso. vs. kombiniert	kombi. AKE	0,006	0,38	0,18 – 2,57	0,01
Dringlichkeit	elektiv vs. Notfall	Notfall	0,002	6,23	2,61 – 14,91	< 0,001
ACC (min)	≤ 90 vs. > 90	≤ 90	0,049			0,055
AK-Morph.	bi- vs. Trikuspid		0,405			
Endokarditis	nein vs. ja	Endokarditis	0,008	2,36	1,26 – 4,43	0,0074

HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, vs= Versus
 männl.= männlich, weibl.= weiblich, NYHA= New York Heart Association, präop.= präoperativ, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF= Vorhofflimmern, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, MI= Myokardinfarkt, DM= Diabetes mellitus, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, AKE= Aortenklappenersatz, kombi.= kombiniert, ACC= Aortenklammzeit, AK= Aortenklappe, Morph.= Morphologie

Das Alter und das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Frühmortalität.

Die multivariate Analyse identifizierte folgende Komorbiditäten als signifikante Prädiktoren für die Frühmortalität: eine LVEF < 44% (p= 0,026), präoperatives Vorhofflimmern (p= 0,044), pAVK (p= 0,016), Zustand nach Myokardinfarkt (p= 0,025), Dialyse (p= 0,0013), Diabetes mellitus (p= 0,018).

Patienten bei denen eine Herzoperation in der Vorgeschichte durchgeführt wurde hatten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko (p= 0,01).

Patienten bei denen zusätzlich zum AKE weitere Eingriffe durchgeführt wurden verstarben signifikant häufiger als Patienten mit isolierten AKE (p= 0,01). Die

Dringlichkeit des Eingriffes hatte einen signifikanten Einfluss auf die Frühmortalität. Patienten die notfallmäßig operiert wurden hatten ein höheres Risiko zu versterben ($p < 0,001$). Eine floride Aortenklappenendokarditis konnte als Prädiktor für die Frühmortalität identifiziert werden.

3.4 Langzeit Follow-Up

Die mittlere Nachbeobachtungszeit (Follow-Up) betrug $3 \pm 2,4$ Jahre [Median 3,2 Jahre (0,4; 11,3)]. Dies entspricht 2442,4 Patientenjahren.

Zwölf Monate postoperativ konnten von 653 der 815 Patienten Daten ermittelt werden und 117 Patienten waren „Lost to Follow-Up“. Dies entspricht einer Vollständigkeit des Follow-Ups von 80,1%.

3.4.1 Komplikationen des Nachbeobachtungszeitraums

Ein Überblick über die während des Nachbeobachtungszeitraums aufgetretenen Komplikationen zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: *Komplikationen des Nachbeobachtungszeitraums*

	n (%)
SVD	46 (6)
AK-Reoperation	61 (7,9)
PVL	12 (1,6)
Minor PVL	11 (1,4)
Major PVL	1 (0,1)
Endokarditis	28 (3,6)
Thromboembolie	31 (4)

*SVD= Strukturelle Klappendegeneration, AK= Aortenklappe
PVL= Paravalvuläre Leckage*

Strukturelle Klappendegeneration

Bei 46 Patienten wurde innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums eine SVD diagnostiziert. Die Freiheit von einer SVD betrug nach 1, 2, 5 und 8 Jahren 100%, 99,4%, 97,2% bzw. 45,8%. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer SVD lag bei 6,5 Jahren (1,6; 10,3) (siehe Abbildung 9). Die kumulative Inzidenz einer SVD lag nach einem Jahr bei 0%, nach 5 Jahren bei 1,6% und bei 7% nach 10 Jahren

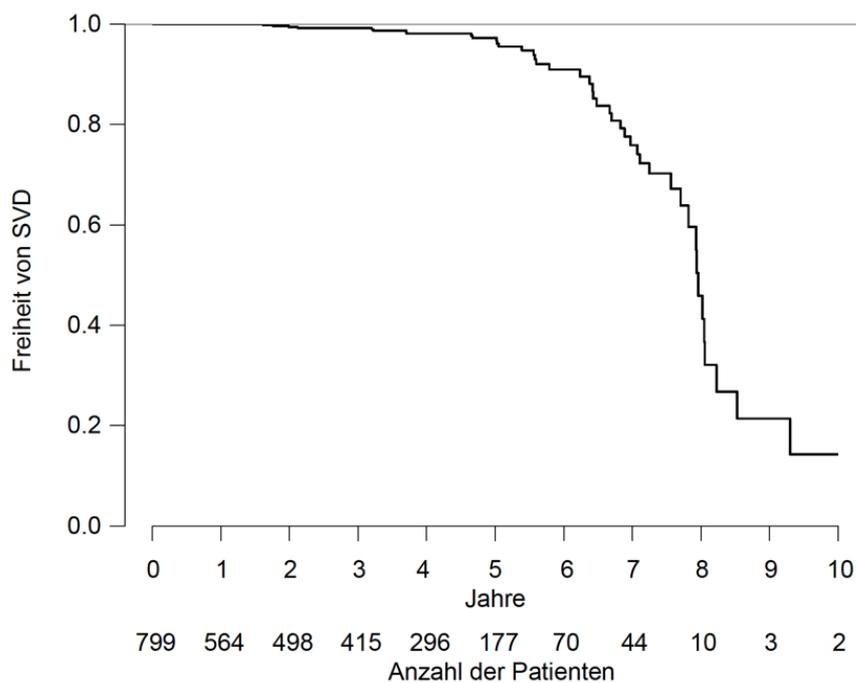


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Freiheit von einer SVD

SVD trat im Verhältnis zur Gesamtanzahl der implantierten Prothesengrößen mit 7,6% bzw. 6,6% bei den Prothesengrößen 21 mm und 23 mm am häufigsten auf (Tabelle 19).

Tabelle 19: Verteilung der Prothesengrößen im Bezug auf das Auftreten einer SVD

Prothesengröße	Gesamtanzahl impl. Prothesen	SVD
19 mm	24 (2,9)	1 (4,2)
21 mm	249 (30,6)	19 (7,6)
23 mm	349 (42,8)	23 (6,6)
25 mm	162 (19,9)	2 (1,2)
27 mm	31 (3,8)	1 (3,2)

SVD= strukturelle Klappendegeneration, impl.= implantierten

Paravalvuläre Leckage

Eine PVL wurde bei 1,6% (n=12) der Patienten diagnostiziert. Bei einem Patienten erfolgte aufgrund einer schweren Hämolyse bei ausgeprägter PVL eine Reoperation.

Prothesen-Patient-Mismatch

Ein schweres PPM wurde bei keinem Patienten beobachtet und ein moderates PPM lag bei 17,2% (n=140) der Patienten vor. Am häufigsten trat ein PPM mit 75% bei Patienten mit einer Prothesengröße von 19 mm und mit 41% bei Patienten mit einer Prothesengröße von 21 mm auf. Bei Patienten mit den Prothesengrößen 25 mm und 27 mm trat kein PPM auf (Abbildung 10).

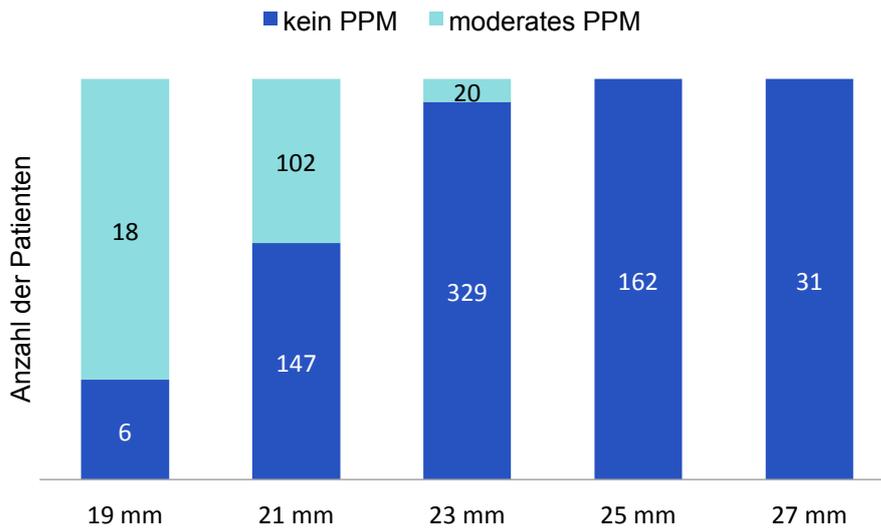


Abbildung 10: PPM in Relation zu der Anzahl der implantieren Prothesengrößen

Prothesenendokarditis

Während des Nachbeobachtungszeitraums wurde bei 28 Patienten eine PVE diagnostiziert, davon bei 10 Patienten eine frühe PVE.

Die Freiheit von Endokarditis betrug nach 1, 2, 5, 8 und 10 Jahren 100%, 97%, 95,1%, 89,8% bzw. 89,8%. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Endokarditis lag bei 0,8 Jahren (0,02; 7,8) (siehe Abbildung 11).

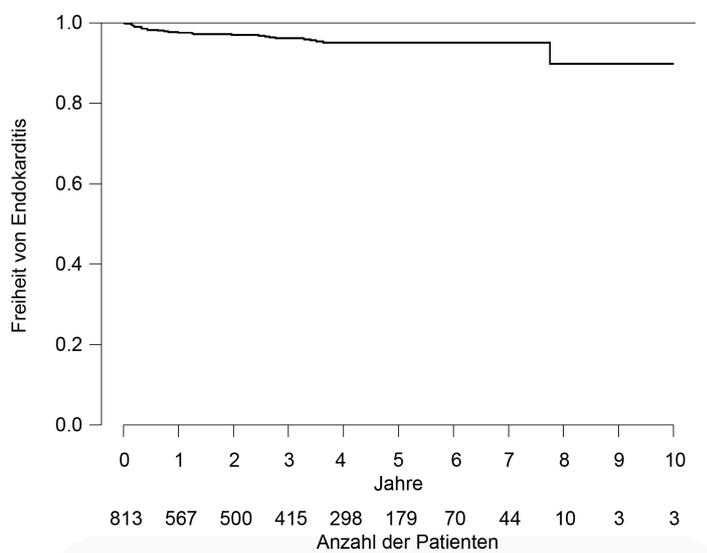


Abbildung 11: Freiheit von Endokarditis nach Kaplan-Meier

3.4.2 Reoperation der Aortenklappe

In Tabelle 20 sind die Indikationen für die erfolgten Reoperationen der Aortenklappen dargestellt. Die mittlere Zeit bis zur Reoperation der Aortenklappe betrug 5 ± 3 Jahre [Median 5,6 Jahre (0,1; 10,2)]

Während des Nachbeobachtungszeitraums wurden 61 (7,9%) Patienten erneut an der Aortenklappe operiert. Bei 29 Patienten wurde erneut ein konventioneller AKE durchgeführt und 32 Patienten unterzogen sich einer katheterbasierten „Valve in Valve“ - Implantation.

Die primären Ursachen für eine Reoperation der Aortenklappe waren eine Degeneration der Aortenklappenprothese mit zum Teil mittel- bis hochgradiger AK-Prothesenstenose und einer relevanten Aortenklappeninsuffizienz bei 45 Patienten und Endokarditiden bei 15 Patienten. Ein Patient wurde aufgrund einer paravalvulären Leckage reoperiert. Bei 11 der reoperierten Patienten lag ein moderates PPM vor, vier dieser Patienten hatten eine 23 mm Mitroflow Prothese und 7 Patienten eine 21 mm Prothese.

Tabelle 20: Reoperation der Aortenklappe

	n (%)
Gesamtanzahl	61 (7,9)
Konventioneller AKE	29 (3,8)
TAVI (Valve-in-Valve)	32 (4,2)
SVD	45 (5,8)
Paravalvuläre Leckage	1 (0,1)
Endokarditis	15 (2)

AKE= Aortenklappenersatz, SVD=Strukturelle Klappendegeneration, TAVI= transkatheter Aortenklappenimplantation

Die Freiheit von der Reoperation der Aortenklappe lag nach 1, 2, 5, 10 Jahren bei 98,2%, 97,5%, 94,6% bzw. 13,2%. Die mittlere Zeit zwischen der ersten und der zweiten Prozedur betrug $4,9 \pm 3$ Jahre (siehe Abbildung 12).

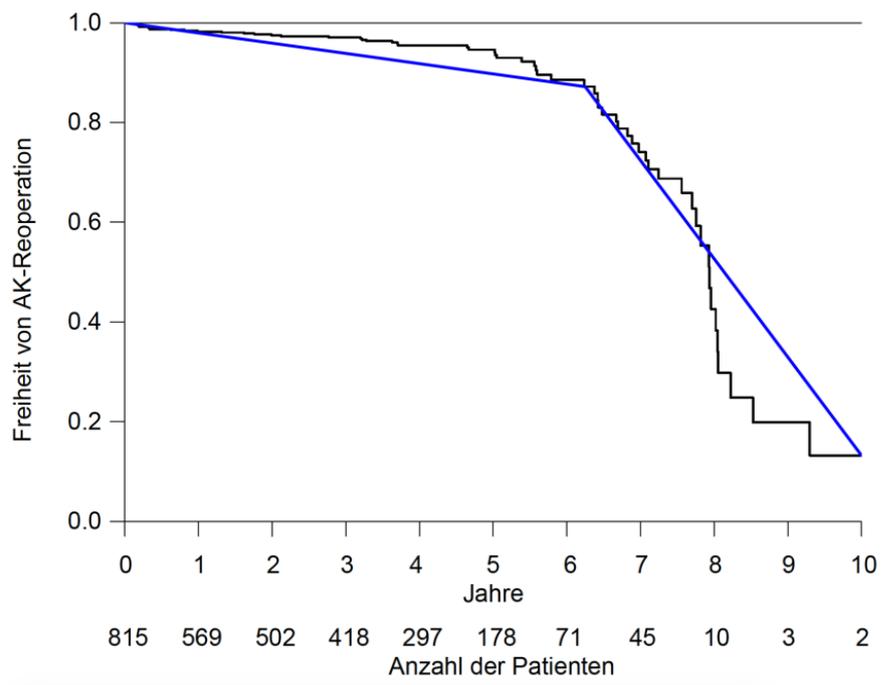


Abbildung 12: Freiheit von Reoperation der AK nach Kaplan-Meier. Die Grafik zeigt, dass das Risiko für eine AK-Reoperation nach 6,5 Jahren deutlich ansteigt.

3.4.3 Einflussfaktoren auf den Endpunkt AK-Reoperation

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse für den Endpunkt Reoperation der Aortenklappe.

Tabelle 21: Einflussfaktoren auf die Reoperation der Aortenklappe

	Gruppen- definition	Geringere Reoperation	Univariate	Multivariate Analyse		
			Analyse	HR	KI	p-Wert
			p-Wert			
Geschlecht	männl. vs. weibl.		0,37			
Alter	≤ 60 vs. > 60		0,39			
	≤ 70 vs. > 70		0,09			
NYHA präop.	I+II vs. III+IV		0,41			
LVEF	≤ 30% vs. >30%		0,3			
Präop. VHF	nein vs. ja		0,13			
pAVK	nein vs. ja		0,84			
Myokardinfarkt	nein vs. ja		0,32			
Dialyse	nein vs. ja	keine Dialyse	< 0,001	6,88	2 – 23,6	0,002
DM	nein vs. ja	kein DM	0,002	2,49	1,4 – 4,5	0,003
COPD	nein vs. ja		0,39			
AKE	iso. vs. kombiniert		0,74			
Dringlichkeit	elektiv vs. Notfall	elektiv	0,004	2,81	1,1 – 7,2	0,03
Klappengröße	≤ 21 vs. > 21		0,33			
PPM	nein vs. ja		0,65			
AK-Morph.	bi- vs. trikuspid	trikuspide AK	< 0,001	4,36	1,9 – 10,1	< 0,001
Endokarditis	nein vs. ja	keine PVE	< 0,001	23,8	12 – 47,1	< 0,001

HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, vs.= Versus

männl.= männlich, weibl.= weiblich, NYHA= New York Heart Association, präop.= präoperativ, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF= Vorhofflimmern, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, DM= Diabetes mellitus, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, AKE= Aortenklappenersatz, OP= Operation, PPM= Prothesen-Patient-Mismatch, AK= Aortenklappe, Morph.= Morphologie, PVE= Prothesenendokarditis

In der Altersgruppe der ≤ 70 Jährigen erfolgten mit 10,5% mehr Reoperationen der AK als in der Altersgruppe der > 70 Jährigen mit 7,76%. Die Analyse der in Tabelle 21 aufgeführten Altersgruppen hinsichtlich ihres Einflusses auf den Endpunkt AK-Reoperation zeigte keinen signifikanten Effekt des Patientenalters.

Die uni- und multivariate Analyse der Komorbiditäten bestätigte einen signifikanten Effekt von Diabetes mellitus (p= 0,003) und Dialysepflicht (p=0,002) auf die Reoperationsrate. Dialysepflichtige Patienten hatten gegenüber nicht dialysepflichtigen Patienten ein 6,88-fach höheres Risiko für eine Reoperation.

Der Einfluss der Morphologie der Aortenklappe wurde hinsichtlich des Risikos einer Reoperation der Aortenklappe analysiert. Bikuspide Klappen hatten ein 4,4-fach höheres Risiko für eine Reoperation als trikuspidale Klappen ($p < 0,001$).

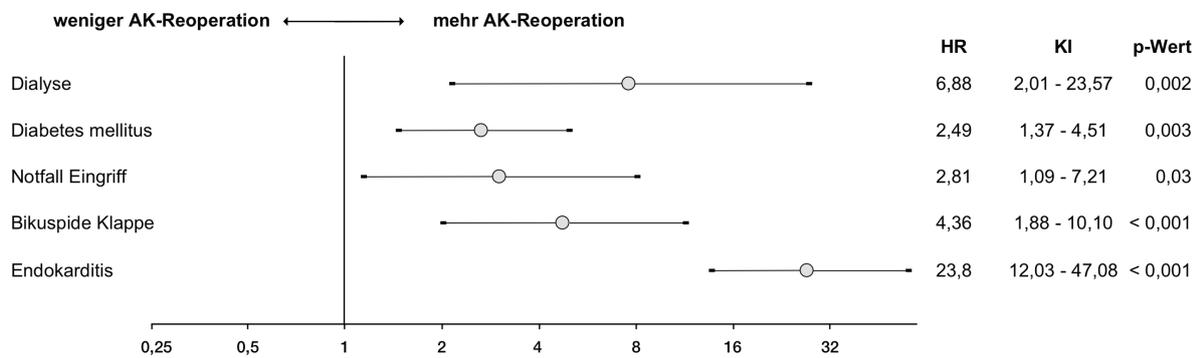


Abbildung 13: Forest-Plot der multivariaten Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich des Endpunktes AK-Reoperation

3.4.4 Langzeitüberleben

Das kumulative Überleben unter Berücksichtigung der Frühmortalität betrug nach 1, 2, 5 und 10 Jahren 88,8%, 85,3%, 76,8% bzw. 45,6% (Abbildung 14).

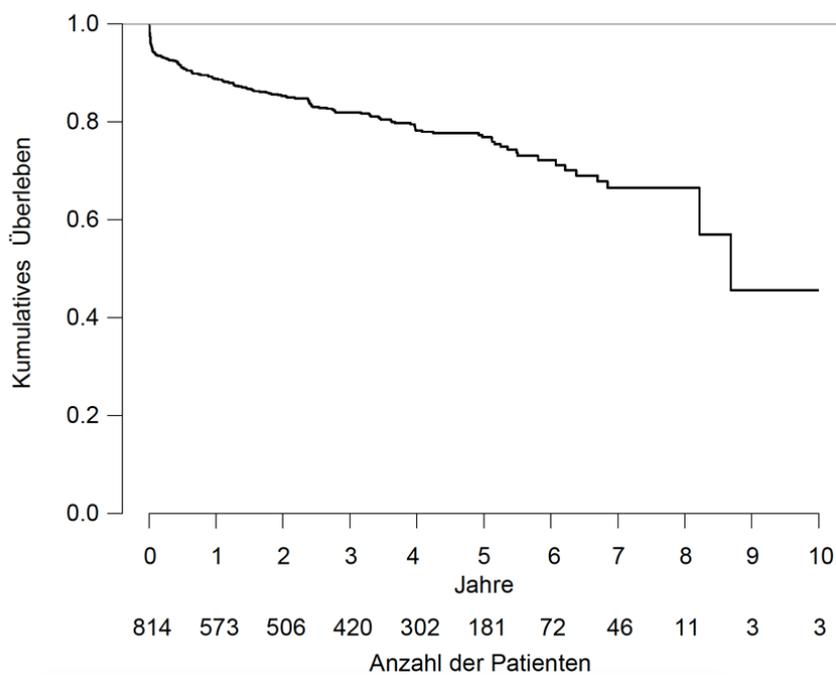


Abbildung 14: Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Frühmortalität

Die Spätmortalität während des Nachbeobachtungszeitraums lag insgesamt bei 14,4%. Die Todesursache war bei 9,9% der Patienten kardialer Genese und bei ebenfalls 9,9% der Patienten lag eine klappenbezogene Mortalität vor. Die Todesursache von 48,2% der verstorbenen Patienten konnte am Ende der Studie nicht erfasst werden und blieb ungeklärt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Ursachen der Spätmortalität

	n, (%)
Gesamtanzahl	111 (100)
Klappenbezogene Genese:	11 (9,9)
SVD	3 (2,7)
Paravalvuläre Leckage	1 (0,9)
Endokarditis	7 (6,3)
Kardiale Genese	11 (9,9)
Sepsis	5 (4,5)
Multiorganversagen	5 (4,5)
Tumor	12 (10,8)
Andere	19 (17,1)
Unbekannt	48 (43,2)

SVD= strukturelle Klappendegeneration

Abbildung 15 zeigt die kumulative Inzidenz für die kardialer, die klappenassoziierte und alle anderen Todesursachen.

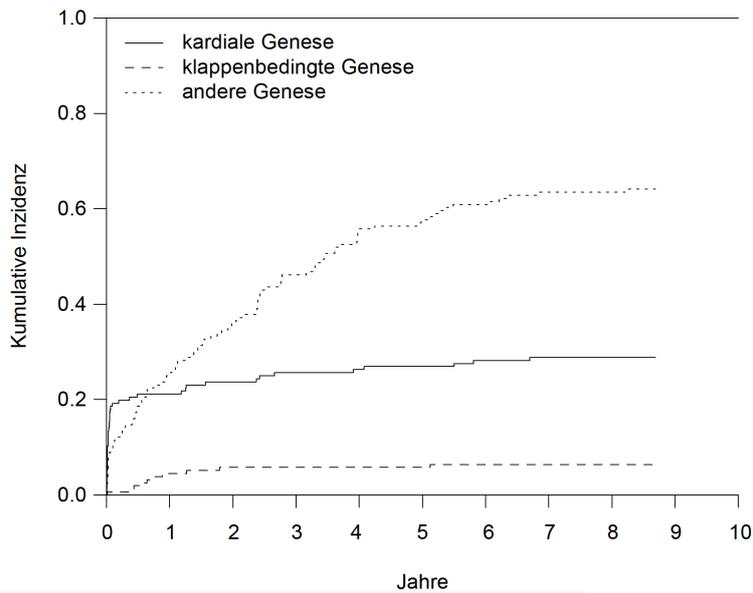


Abbildung 15: Kumulative Inzidenz Funktion der Todesursachen

3.4.6 Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf den Endpunkt Langzeitüberleben sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

	Gruppendifinitio n	höhere Sterblichkeit	Univariate	Multivariate Analyse		
			Analyse p-Wert	HR	KI	p-Wert
Geschlecht	männl. vs. weibl.	männlich	0,001	1,86	1,25 – 2,77	0,0024
Alter (Jahre)	≤ 70 vs. > 70		0,13			
NYHA präop.	I+II vs. III+IV	NYHA III + IV	0,028	1,51	1,03 – 2,22	0,0336
LVEF	< 44% vs. ≥ 44%		0,118			
Präop. VHF	nein vs. ja	VHF	0,003	1,82	1,21 – 2,73	0,0037
pAVK	nein vs. ja		0,042			0,0515
Myokardinfarkt	nein vs. ja		0,289			
Dialyse	nein vs. ja	Dialyse	< 0,001	5,66	2,16 – 14,83	< 0,001
DM	nein vs. ja	DM	< 0,001	1,93	1,30 – 2,87	0,0011
COPD	nein vs. ja		0,319			
Voroperation	nein vs. ja		0,761			
AKE	iso. vs. kombiniert	kombi. AKE	< 0,001	0,47	0,31 – 0,72	< 0,001
Dringlichkeit	elektiv vs. Notfall	Notfall	0,042	4,31	2,14 – 8,68	< 0,001
AK-Morph.	bi- vs. trikuspid		0,968			
Klappengröße	≤ 21 vs. > 21	≤ 21	0,015			0,48
	≤ 23 vs. > 23		0,345			
PVE		PVE	< 0,001	3,37	1,71 – 6,63	< 0,001

HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, vs= Versus
männl.= männlich, weibl.= weiblich, NYHA= New York Heart Association, präop.= präoperativ, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF= Vorhofflimmern, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, MI= Myokardinfarkt, DM= Diabetes mellitus, COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung, AKE= Aortenklappenersatz, kombi.= kombiniert, ACC= Aortenklammzeit, AK= Aortenklappe, Morph.= Morphologie, PVE= Prothesenendokarditis

Das Patientenalter zeigte weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten.

Männer hatten gegenüber Frauen ein 1,86-fach höheres Risiko zu versterben (p= 0,0024).

Patienten mit einer präoperativen NYHA Klasse I und II zeigten eine signifikant geringere Sterblichkeit als Patienten mit einer NYHA Klasse III und IV (p= 0,03).

Die Morphologie der Aortenklappe hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben (siehe auch Abbildung 16).

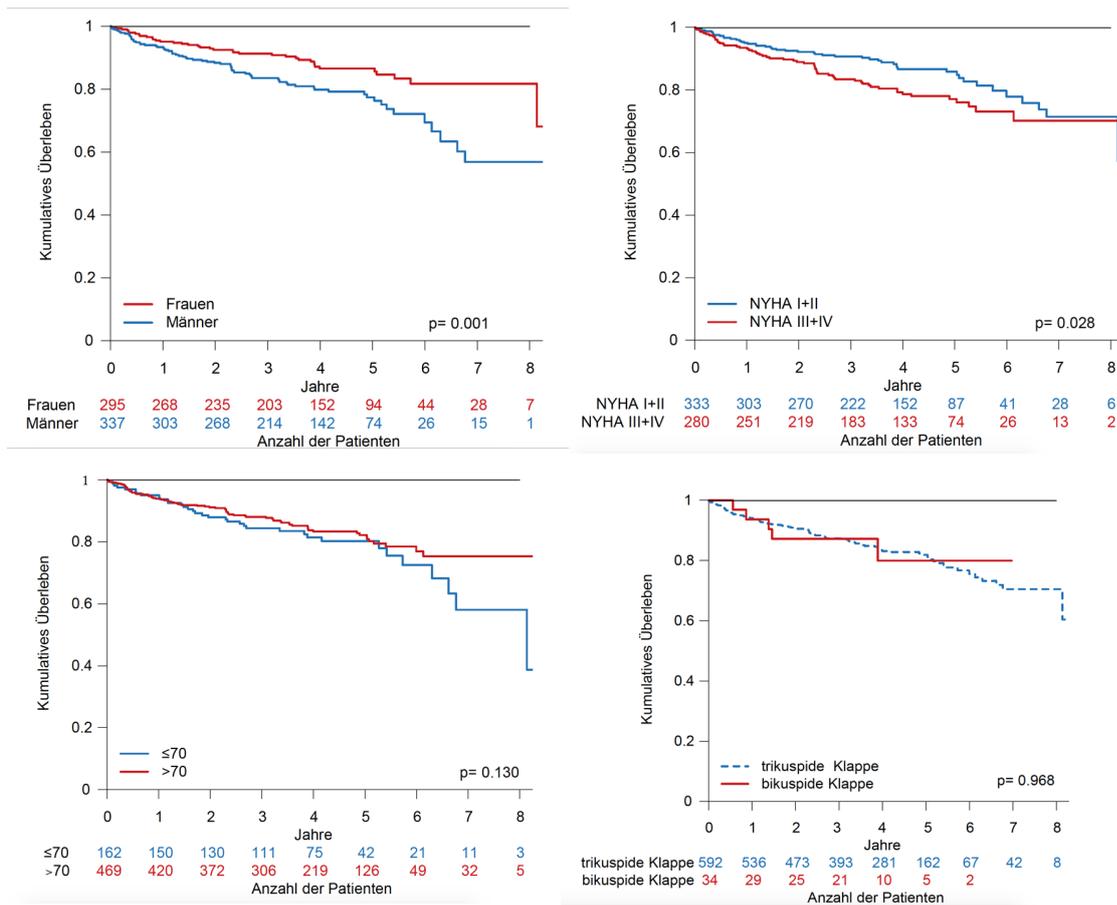


Abbildung 16: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier. Von links nach rechts: Frauen und Männer, NYHA Klasse I + II und III + IV, Altersgruppen ≤ 70 und > 70 Jahre, trikuspidale und bikuspidale Klappe.

Folgende Komorbiditäten hatten einen signifikanten Effekt auf das Langzeitüberleben und waren mit einer höheren Mortalität assoziiert: Präoperatives Vorhofflimmern ($p=0,0037$) und Diabetes mellitus ($p=0,0011$). Dialysepflichtige Patienten hatten ein 5,7-fach höheres Risiko zu versterben ($p < 0,001$).

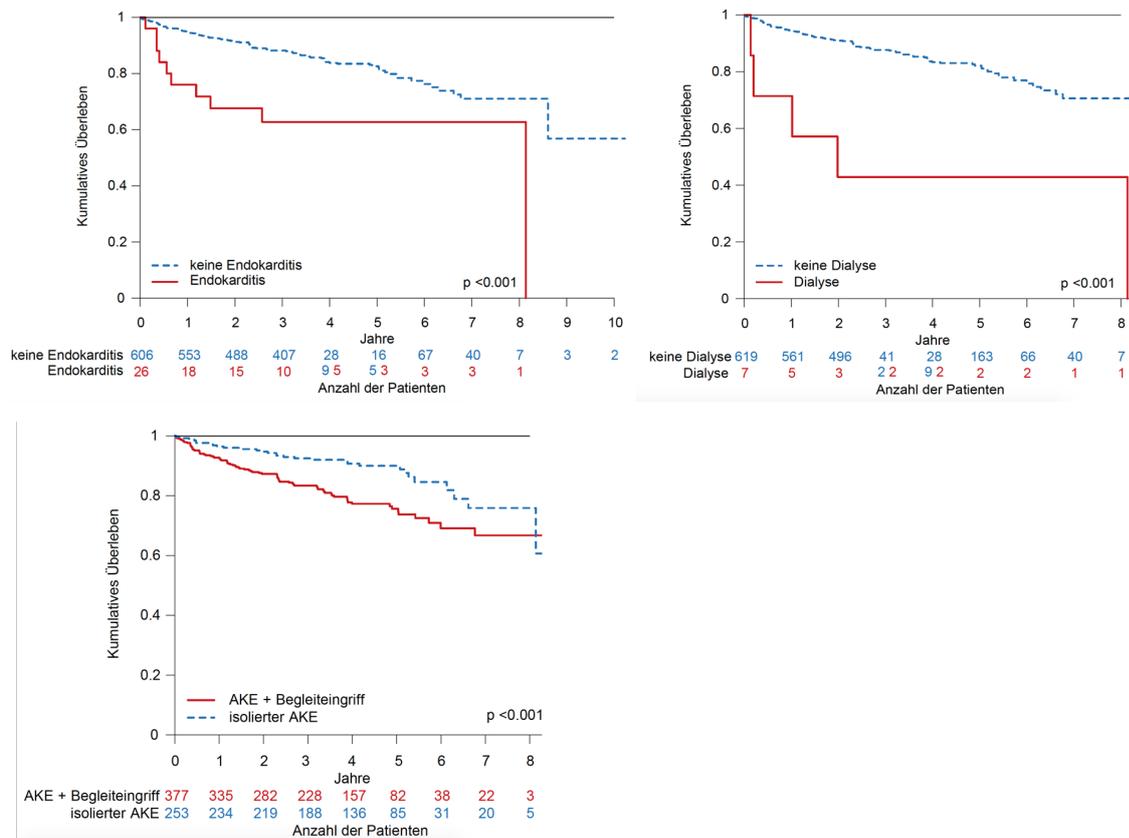


Abbildung 17: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier. Von links nach rechts: das Auftreten einer postoperativen Endokarditis, der Einfluss durch Dialyse, kombinierter und isolierter AKE.

Isolierter AKE war gegenüber Patienten, bei denen in der gleichen Operation ein zusätzlicher Eingriff vorgenommen wurde, mit einer signifikant geringeren Sterblichkeit assoziiert ($p < 0,001$).

Die Dringlichkeit des Eingriffs hatte einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben. Patienten, bei denen ein Notfalleingriff durchgeführt wurde, hatten gegenüber elektiv operierten Patienten ein 4,3-fach höheres Risiko zu versterben ($p < 0,001$).

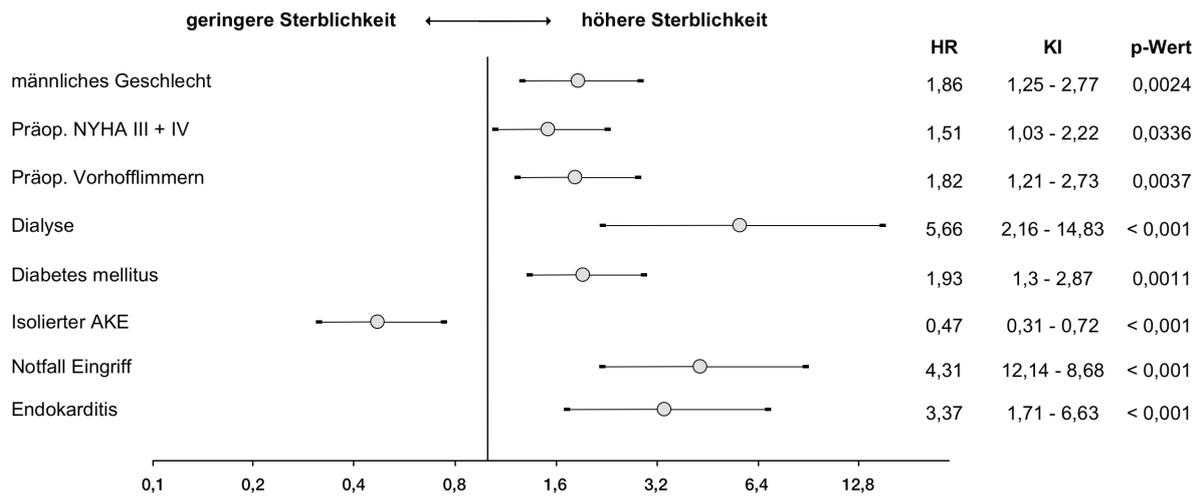


Abbildung 18: Forest-Plot der multivariaten Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich des Endpunktes Spätmortalität.

4. Diskussion

Aortenklappenersatz mittels mechanischen und biologischen Aortenklappenprothesen ist derzeit der Therapie Goldstandard für die Behandlung von Patienten mit hochgradigen Aortenklappenstenosen (Nielsen et al. 2016).

Der Vorteil der geringen Thrombogenität biologischer Klappenprothesen, die eine Antikoagulation mit Cumarin-Derivaten nicht erforderlich macht, steht dem Nachteil der limitierten Durabilität durch Degeneration der Prothese und dem damit einhergehenden Risiko einer Reoperation gegenüber (Dvir et al. 2018). Gemäß aktueller Leitlinien wird daher eine biologische Aortenklappenprothese bei Patienten über 65 Jahren empfohlen und sollte auch bei jüngeren Patienten in Abhängigkeit von Lebenserwartung, Komorbidität, Compliance und Patientenpräferenz in Betracht gezogen werden. Bei dieser Entscheidung ist es unerlässlich, die Langzeithaltbarkeit der Herzklappenprothese und die Freiheit von einer SVD in Bezug auf die zu erwartende Lebenserwartung des Patienten mit einzubeziehen (Baumgartner et al. 2017).

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurde die Langzeithaltbarkeit der Mitroflow Aortenklappenprothese mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 11 Jahren bei 815 Patienten evaluiert.

Ziel der Studie war die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Langzeithaltbarkeit der Mitroflow Bioprothese im Bezug auf die Endpunkte Mortalität, SVD und AK-Reoperation.

4.1 Mortalität

Frühmortalität

In unserer Studie betrug die Frühmortalität des gesamten Patientenkollektivs 5,5%. Vergleichbare Studien nach AKE mit einer Mitroflow Bioprothese lieferten ähnliche Ergebnisse: Sénage et al. beschrieben eine 30-Tages Mortalität von 4,2% in ihrer Studie mit 617 Patienten, Díaz et al. von 7,7% und die italienische Multicenterstudie der ISTHMUS Investigatoren mit 1591 Patienten berichteten über eine 30-Tages

Mortalität von 6,5% (Investigators 2011, Senage et al. 2014, Diaz et al. 2017). Übereinstimmend mit den Beobachtungen anderer Autoren waren auch bei unserer Studie die primären Todesursachen der Frühmortalität kardialer Genese (64,4%) und Multiorganversagen (7,8%) (Yankah et al. 2008, Piccardo et al. 2016, Ius et al. 2017).

Die Frühmortalität war in der vorliegenden Studie bei isoliertem AKE signifikant geringer als bei Patienten mit Begleiteingriffen. Sie betrug 2,8% bei isolierten AKE, bei einer floriden Aortenklappenendokarditis 10% und 7,3% bei Patienten mit Kombinationseingriffen. Diese Beobachtung bestätigen auch die Ergebnisse anderer Autoren: In der Studie von De Waard und Kollegen, die den Einfluss von isoliertem AKE und AKE mit einem zusätzlichen CABG auf die Frühmortalität untersuchte, zeigte sich ebenfalls das isolierter AKE mit einer signifikant geringeren Frühmortalität von 2% assoziiert war (de Waard et al. 2012). Bassano et al. publizierten eine Studie mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv mit einer Frühmortalität von 3% bei isolierten AKE und 6,7% bei kombinierten Eingriffen (Bassano et al. 2018).

Neben dem zusätzlichen Risiko eines Mehrklappeneingriffs oder einem CABG bei koronarer Herzkrankheit, stellt auch die damit verbundene längere Aortenklammzeit ein erhöhtes Risiko für die Frühmortalität dar. Eine längere Aortenklammzeit korreliert mit einer Zunahme von postoperativen Komplikationen, wie einem verminderten Herzzeitvolumen und Nierenkomplikationen, sowohl für Patienten geringen Risikos als auch Hochrisikopatienten und kann dadurch die Mortalität direkt beeinflussen (Doenst et al. 2008, Al-Sarraf et al. 2011). Iino und Kollegen konnten zeigen, dass eine Aortenklammzeit von mehr als 90 Minuten bei Aortenklappenersatz das Früh- als auch das Spätmortalitätsrisiko signifikant erhöhte (Iino et al. 2017). Die durchschnittliche Aortenklammzeit betrug in der vorliegenden Studie 72 ± 23 Minuten bei isoliertem AKE und 104 ± 33 Minuten bei kombinierten Eingriffen. Der Einfluss einer Aortenklammzeit von ≤ 90 Minuten und > 90 Minuten wurde hinsichtlich der Frühmortalität mittels der uni- und multivarianten Analyse untersucht und es zeigte sich ein grenzwertiger p-Wert von 0,055 mit formell nicht gegebener Signifikanz, jedoch einem 2,6-fach höheren Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer Aortenklammzeit von > 90 Minuten.

Wie in anderen Publikationen beschrieben, waren auch in unserer Studie kardiovaskuläre Risikofaktoren, Herzoperationen in der Patientenhistorie, eine floride Aortenklappenendokarditis sowie Notfalleingriffe Prädiktoren für die Frühmortalität

(Yankah et al. 2008, Anantha Narayanan et al. 2015). Das Patientenalter oder das Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Frühmortalität (siehe 3.5.1).

Langzeitüberleben

Das kumulative Überleben betrug in unserer Studie nach einem Jahr 88,8%, nach 5 Jahren 76,8% und nach 10 Jahren 45,6%. Die Überlebensrate von 45,6% nach 10 Jahren ist auf das durchschnittliche Alter von 74 Jahren zum Zeitpunkt der Implantation zurückzuführen. Studien mit ähnlichen Populationen und einem vergleichbaren durchschnittlichen Patientenalter zum Zeitpunkt der Implantation mit ebenfalls inkludierter Frühmortalität beobachteten gleichwertige Ergebnisse im Bezug auf das Langzeitüberleben nach AKE mit einer Mitroflow Bioprothese. Asch et al. berichteten von einer Überlebensrate von 89,9% nach einem bzw. 77,1% nach 5 Jahren (Asch et al. 2012), in einer Studie von Ius und Kollegen betrug die 5- und 9-Jahre Überlebensrate 64,5% bzw. 43,1% (Ius et al. 2017). Yankah et al. beobachteten eine Überlebensrate von 31,9% nach 10 Jahren (Yankah et al. 2008). Lootens und Kollegen berichteten von einer Überlebensrate von 86,2%, 67,3% und 33,3% nach 1, 5 und 10 Jahren (Lootens et al. 2017). Mosquera und Kollegen publizierten eine Überlebensrate von 88,2%, 76,6% und 42,3% nach 1, 5 bzw. 10 Jahren (Mosquera et al. 2016). Piccardo et al. berichteten Überlebensraten nach 5, 10 und 15 Jahren von 66%, 33% bzw. 15% (Piccardo et al. 2016). Bei Díaz und Kollegen betrug die Überlebensrate nach 3, 5 und 8 Jahren 79,3%, 67,7% bzw. 45,2% (Diaz et al. 2017). In der umfangreichen Studie der ISTHMUS Investigatoren mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren betrugen die Überlebensraten nach 10, 15 und 18 Jahren von 53%, 34% bzw. 27% (Investigators 2011).

Die primären Todesursachen der Spätmortalität waren Krebserkrankungen mit 10,8% und Todesursachen anderer Genese mit 17,1%. Dies weist auf die alternde Patientenpopulation dieser Studie mit zahlreichen Begleiterkrankungen hin. In jeweils 9,9% der Fälle war die Spätmortalität kardialer bzw. klappenbezogener Genese. Von 43,2% der verstorbenen Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Dies ist darin begründet, dass bei einem höheren Alter die Ursache des Todes häufig

nicht weiter untersucht und das Versterben auf eine natürliche Todesursache zurückgeführt wird.

Das Mortalitätsrisiko nach Aortenklappenersatz korreliert mit dem fortgeschrittenen Stadium der präoperativen AS. Ein AKE sollte bei älteren Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung erfolgen, vor Progression einer schweren linksventrikulären Hypertrophie und solange ein Sinusrhythmus vorliegt (Hosono et al. 2013, Mosquera et al. 2016). Übereinstimmend mit den Beobachtungen anderer Studien hatte in unserer Studie präoperatives Vorhofflimmern, eine NYHA Klasse III und IV, Diabetes mellitus, Dialyse einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben (Jamieson et al. 2009, Conte et al. 2010, Diaz et al. 2017, Ius et al. 2017, Lootens et al. 2017, Rodriguez-Gabella et al. 2018).

Kombinationseingriffe gehen nicht nur in Bezug auf die Frühmortalität, sondern auch im Bezug auf das Langzeitüberleben mit einem signifikant höheren Mortalitätsrisiko einher (Conte et al. 2010, de Waard et al. 2012, Blasi et al. 2018). Neben dem höheren postoperativen Komplikationsrisiko wirkt sich ebenfalls das klinische Risikoprofil der Patienten auf die Mortalitätsrate aus.

Die PVE zählt zu den primären klappenassoziierten Todesursachen nach AKE mit biologischen Prothesen und stellt einen signifikanten Risikofaktor für das Langzeitüberleben dar (Conte et al. 2010, Mosquera et al. 2016, Ius et al. 2017, Blasi et al. 2018). Patienten mit einer PVE hatten in unserer Studie ein 3,4-fach höheres Mortalitätsrisiko.

Des Weiteren beeinflusst auch das Auftreten einer SVD das Langzeitüberleben von Patienten mit biologischen AKE. In der vorliegenden Studie stellte die SVD die zweithäufigste Todesursache der klappenassoziierten Mortalität dar und bestätigt somit die Beobachtung anderer Autoren (Ius et al. 2017). Díaz und Kollegen beobachteten in ihrer Studie nach AKE mit einer Mitroflow Prothese und einem Patientenkollektiv von 1028 Patienten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 8 Jahren, dass das Vorliegen einer SVD einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität mit einem 4,5-fach höheren Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten ohne einer SVD hatte (Diaz et al. 2017). Sénage und Kollegen beobachteten in ihrer Studie mit 917 Patienten und einem durchschnittlichen Patientenalter von 76 Jahren ebenfalls einen signifikanten Einfluss einer SVD auf die Mortalität mit einem 7,7-fach

höheren Mortalitätsrisiko (Senage et al. 2014). Andere Studien nach AKE mit einer Mitroflow Prothese konnten hingegen keinen signifikanten Einfluss einer SVD auf das Langzeitüberleben der Patienten beobachten. Bei Ius et al. und Mosquera und Kollegen zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 9 und 10 Jahren (Mosquera et al. 2016, Ius et al. 2017). Beide Studien hatten ein ähnlich großes Patientenkollektiv vergleichbaren durchschnittlichen Patientenalters von 75 Jahren. Auch der Anteil kleiner Klappenprothesen (19 mm und 21 mm) war in beiden Studien mit 50% ähnlich hoch, allerdings war die Inzidenz einer SVD geringer als bei Díaz et al. und Sénage und Kollegen.

4.2 Durabilität und Reoperationspflichtigkeit der Aortenklappenprothese

Die Durabilität biologischer Aortenklappenprothesen ist durch die strukturelle Degeneration der Klappenprothese limitiert. Zahlreiche Studien haben die Langzeithaltbarkeit der Mitroflow Bioprothese untersucht und kamen zum Teil zu kontroversen Ergebnissen. Eine in Italien durchgeführte Multicenter Studie der ISTHMUS Investigatoren über einen Zeitraum von 20 Jahren mit 1591 Patienten und einem durchschnittlichen Patientenalter von 75 Jahren berichtete von zufriedenstellenden Ergebnissen in Bezug auf die langfristige Haltbarkeit der Mitroflow Prothese mit einer Inzidenz einer SVD von 3,7% und guten hämodynamischen Resultaten auch bei kleinen Prothesengrößen (Investigators 2011). In einer weiteren Studie wurde die 15-Jahres Freiheit von einer SVD bei einem mittleren Patientenalter von 75,6 Jahren mit 63,4% angegeben (Minami et al. 2005). Mosquera et al. berichteten für ihr Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von ebenfalls 75,6 Jahren eine Freiheit von SVD nach 1, 5 und 10 Jahren von 99,5%, 97,4% bzw. 88,2% mit einer akzeptablen SVD Rate und zufriedenstellenden hämodynamischen Resultaten insbesondere bei Patienten über 70 Jahren und kleinen Aortenannulus (Mosquera et al. 2016). Bei Piccardo und Kollegen betrug die Freiheit von einer SVD für ein Patientenkollektiv von 728 Patienten und einem durchschnittlichen Patientenalter von 76 Jahren nach 5 Jahren 97% und nach 10 Jahren 77% (Piccardo et al. 2016). Yankah und Kollegen beobachteten in ihrer Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 21 Jahren

eine Freiheit von einer SVD von 62,3% nach 20 Jahren und bezeichneten die Mitroflow Prothese als Klappenprothese der Wahl für Patienten über 65 bis 70 Jahre und anderen Patienten mit Komorbiditäten (Yankah et al. 2008). Jamieson und Kollegen beobachteten eine zufriedenstellende Haltbarkeit bei Patienten über 60 Jahren mit einer Freiheit von SVD nach 5 und 10 Jahren von 99,6% bzw. 85,6% sowie ausgezeichnete hämodynamische Resultate bei einem kleinen Aortenannulus (Jamieson et al. 2009).

Autoren anderer Studien äußerten jedoch Bedenken hinsichtlich der mittel- und langfristigen Haltbarkeit der Mitroflow Perikardprothese, insbesondere in Bezug auf das Auftreten einer strukturellen Klappendegeneration und berichteten von deutlich geringeren Ereignisfreiheiten mit höheren SVD-Raten (Alvarez et al. 2009, Senage et al. 2014, Luk et al. 2015, Nielsen et al. 2016, Diaz et al. 2017). Bei Alvarez und Kollegen, die eine Studie mit 491 Patienten und einem ähnlichen durchschnittlichen Patientenalter von 76,5 Jahren durchführten, zeigte sich keine optimale Haltbarkeit der Mitroflow Prothese bei älteren Patienten mit einer Freiheit von einer SVD nach 5 und 10 Jahren von 85,7% bzw. 33,5% (Alvarez et al. 2009). Ius und Kollegen beobachteten bei einem Patientenkollektiv von 916 Patienten und einem durchschnittlichen Patientenalter von 75 Jahren eine Freiheit von SVD nach 5 und 9 Jahren von 95,4% bzw. 67,9% (Ius et al. 2017).

Übereinstimmend mit diesen Beobachtungen konnten auch wir einen Trend zur frühen Degeneration der Mitroflow Prothese feststellen und teilen die Bedenken hinsichtlich der Durabilität der Mitroflow Prothese. Die Freiheit von einer SVD betrug in der vorliegenden Studie nach 1, 2, 5 und 8 Jahren 100%, 99,4%, 97,2% bzw. 45,8%. Wir konnten eine deutliche Abnahme der Freiheit von einer SVD nach 6,5 Jahren beobachten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer SVD betrug in dieser Studie $6,2 \pm 2,1$ (1,6; 10,3) Jahre und die kumulative Inzidenz für eine SVD lag nach einem Jahr bei 0%, nach 5 Jahren bei 1,6% und bei 7% nach 10 Jahren.

Unsere Beobachtungen in Bezug auf die Inzidenz und den Zeitraum, in der eine SVD bei der Mitroflow Bioprothese auftritt werden von anderen Autoren geteilt (Senage et al. 2014, Diaz et al. 2017, Lootens et al. 2017, Blasi et al. 2018). Bei der Studie von Alvarez und Kollegen betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer SVD 4 Jahre (Alvarez et al. 2009). Sénage et al. berichteten über eine kumulative Inzidenz einer SVD nach 1, 2 und 5 Jahren von 0,2%, 0,8% bzw. 8,4% (Senage et al. 2014) und Díaz et al. von 4,2% bzw. 15,8% nach 5 und 8 Jahren (Diaz et al. 2017). Blasi und

Kollegen beobachteten in ihrer Studie mit einem ähnlichen durchschnittlichen Patientenalter ebenfalls eine Inzidenz von 2% und 7% nach 5 bzw. 8 Jahren (Blasi et al. 2018).

Zusammenfassend konnte anhand unserer Studie in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren gezeigt werden, dass das Risiko einer SVD bei der Mitroflow Bioprothese nach im Mittel 6,6 Jahren deutlich ansteigt. Für die Beurteilung der Durabilität ist daher eine längere Nachbeobachtungszeit unerlässlich.

Ein junges Patientenalter zum Zeitpunkt der Implantation korreliert unabhängig vom Prothesendesign mit der strukturellen Degeneration des Prothesenmaterials biologischer Klappenprothesen. Bioprothesen sind durch Rückstände tierischer Antigene nicht vollständig immunologisch inaktiv, dies kann in einer humoralen und zellulären Immunantwort resultieren (Pibarot und Dumesnil 2009, Rodriguez-Gabella et al. 2017). Die immunologische Reaktion junger Patienten auf das Prothesenmaterial ist stärker als bei älteren Patienten und führt infolgedessen zu einer beschleunigten Kalzifikation der Prothese (Nielsen et al. 2016, Head et al. 2017, Ius et al. 2017).

Dieser Zusammenhang konnte sowohl bei der Mitroflow Bioprothese als auch bei anderen biologischen Klappenprothesen gezeigt werden (Johnston et al. 2015, Rodriguez-Gabella et al. 2018). In unserer Studie zeigte das Patientenalter keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten einer SVD. Allerdings betrug das durchschnittliche Patientenalter unseres Kollektivs 74 Jahre und der Anteil der unter 60 Jährigen war mit 4,3% gering und somit statistisch nicht auswertbar. Folgende Daten zur Ereignisfreiheit nach AKE mit einer Mitroflow Bioprothese wurden hinsichtlich des Auftretens einer SVD im Bezug auf verschiedene Altersgruppen publiziert:

Benhameid und Kollegen beobachteten in ihrer Studie nach 15 Jahren in der Altersgruppe der 60-69 Jährigen eine Freiheit von SVD von 73,9% und 91,4% in der Altersgruppe der über 70-Jährigen (Benhameid et al. 2008). Bei der Studie von Yankah et al. betrug die Freiheit von einer SVD nach 20 Jahren in der Altersgruppe der über 65-Jährigen 71,8% bzw. 84,8% in der Gruppe der über 70 Jährigen (Yankah et al. 2008). Bei der Studie von Minami und Kollegen mit 1464 Patienten wurde eine signifikant geringere Freiheit von einer SVD für Patienten, die jünger als 75 Jahre waren beobachtet (Minami et al. 2005).

Saleeb und Kollegen untersuchten in ihrer Studie mit 27 jungen Patienten unter 30 Jahren von denen 15 Patienten mit einer Mitroflow Prothese und 12 Patienten mit einer Carpentier Edwards Perimount Magna oder Magna Ease Prothese versorgt wurden. Sie beobachteten eine rasche Entwicklung einer Prothesendegeneration in nur 1,5 bis 3 Jahren nach der Implantation einer Mitroflow Prothese. Die Freiheit von einer SVD lag nach 1, 2 und 3 Jahren bei 100%, 53% bzw. 18%. Im Gegensatz dazu kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums von drei Jahren zu keinem Prothesenversagen in der Perimount Magna/ Magna Ease Gruppe. Die Patienten der Mitroflow-Gruppe hatten allerdings ein höheres Risiko für eine SVD, da sie zum Zeitpunkt der Implantation jünger waren, eine kleinere BSA hatten und kleinere Klappenprothesen implantiert wurden. Die zugrundeliegende Ursache war eine intrinsische Kalzifizierung der Prothese, die in einer Versteifung der Klappensegel resultierte (Saleeb et al. 2014). Auch bei Studien mit älteren Populationen zeigte sich, dass die häufigste Ursache des Prothesenversagens eine Kalzifizierung der Prothese darstellte. Butany und Kollegen untersuchten in ihrer Studie 12 explantierte Mitroflow Prothesen mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren zum Zeitpunkt der Explantation. Bei 50% der explantierten Prothesen zeigte sich eine moderate bis schwere Kalzifikation der Prothese 2 bis 6 Jahre nach Implantation (Butany et al. 2011).

Übereinstimmend mit den Beobachtungen anderer Studien zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion und kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere Diabetes mellitus eine strukturelle Degeneration der Klappenprothese begünstigen (Nollert et al. 2003, Le Tourneau et al. 2007). Es wird angenommen, dass die Progression einer SVD bei dialysepflichtigen Patienten um das zwei- bis dreifache schneller fortschreitet als bei nicht dialysepflichtigen Patienten (Okada et al. 2015). Das zur Stabilisierung des Prothesenmaterials und zur Verringerung der Antigenität eingesetzte Glutaraldehyd kann zur Degeneration der Prothese beitragen. Die Gewebefixierung mit Glutaraldehyd verursacht einen Calciumeinstrom infolge einer Membranschädigung und begünstigt mit verbliebenen Phospholipiden der Membran die Bildung von Calciumkristallen (Pibarot und Dumesnil 2009). Infolgedessen weisen Erkrankungen, die zu einer Dysregulation des Calcium-Phosphat-Metabolismus (Niereninsuffizienz und Hyperparathyreoidismus) führen eine beschleunigte Degeneration der Klappenprothese auf (Rodriguez-

Gabella et al. 2017). Cunanan und Kollegen untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Phospholipiden auf die Kalzifikation verschiedener kommerziell vertriebener Bioprothesen und beobachteten, dass das Prothesenmaterial der Mitroflow Bioprothese signifikant stärker kalzifizierte als die anderen untersuchten Bioprothesen (Cunanan et al. 2001).

Als weiteren Risikofaktor für eine SVD identifizierten andere Studien das weibliche Geschlecht. Es wird angenommen, dass Sexualhormone an dem degenerativen Prozess beteiligt sein könnten, da der Effekt des Geschlechts auf die Degeneration der Klappenprothese mit zunehmendem Alter abnahm (Nollert et al. 2003, Senage et al. 2014). In unserer Studie wies das weibliche Geschlecht, mit einem Anteil von 47,6% am Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer SVD auf.

Als weiterer Risikofaktor für eine SVD gilt eine kleine implantierte Prothesengröße (19 mm und 21 mm) (Senage et al. 2014, Mosquera et al. 2016, Piccardo et al. 2016, Diaz et al. 2017). Piccardo und Kollegen berichteten, dass die Freiheit von einer SVD für die Prothesengröße 19 mm nach 5 und 8 Jahren bei 92% bzw. 64% und für größere Prothesen bei 97% bzw. 88% lag (Piccardo et al. 2016). De Paulis und Kollegen beobachteten auch bei Patienten die über 70 Jahre alt waren eine hohe Inzidenz von SVD nach 5 Jahren von 5,2% bei kleinen Prothesengrößen 19 mm und 21 mm. Aufgrund dieser Resultate wurde die Implantation von Mitroflow Prothesen an ihrem Institut eingestellt (De Paulis et al. 2017).

In der vorliegenden Studie hatte die Prothesengröße keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten einer SVD. Ursächlich kann sein, dass in unserer Studie der Anteil der 19 mm Prothese mit 2,9% sehr gering war. Die Ergebnisse anderer Autoren nach AKE mit einer Mitroflow Prothese und einer geringen Prävalenz kleiner Prothesen bestätigen ebenfalls diese Annahme (Ius et al. 2017).

Bei kleinen Prothesengrößen (19 mm und 21 mm) ist das Risiko eines PPMs höher als bei großen Prothesengrößen (23 mm und 25 mm). Die Auswirkung eines PPMs auf die Durabilität von Bioprothesen und das Auftreten von Langzeitkomplikationen wurde erstmals 1978 von S.H. Rahimtoola beschrieben (Rahimtoola 1978). Ein PPM erzeugt höhere Flussgeschwindigkeiten und transvalvuläre Gradienten die in einer stärkeren mechanischen Belastung des Prothesenmaterials und einer persistierenden LV-Hypertrophie resultieren können (Pibarot und Dumesnil 2009,

Rodriguez-Gabella et al. 2017). Dies kann eine SVD begünstigen und es wird angenommen, dass die Vermeidung eines PPMs bei der Implantation biologischer Aortenklappenprothesen die Inzidenz von einer SVD um mehr als 50% reduzieren kann (Flameng et al. 2010). Des Weiteren kann sich ein PPM negativ auf das Komplikationsrisiko und Langzeitüberleben auswirken (Kulik et al. 2008, Pibarot und Dumesnil 2009, Flameng et al. 2014, Rodriguez-Gabella et al. 2017). Bei der Studie von Fallon und Kollegen war ein moderates PPM gegenüber Patienten bei den kein PPM vorlag mit einem um 8% höheren Mortalitätsrisiko assoziiert (Fallon et al. 2018). Den Einfluss eines PPM auf die SVD konnten auch Sénage et al. und Piccardo et al. in ihren Studien nach AKE mit einer Mitroflow Prothese beobachten, wobei lediglich ein schweres PPM einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer SVD hatte (Senage et al. 2014, Piccardo et al. 2016). In unsere Studie trat ausschließlich ein moderates PPM bei 17,2% der Patienten auf, welches keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten einer SVD hatte. Dies wird auch durch Beobachtungen von Díaz und Kollegen bestätigt, in deren Studie moderates PPM ebenfalls keinen Effekt auf das Auftreten einer SVD hatte (Diaz et al. 2017). Es ist möglich, dass sich der Einfluss von einem PPM auf das Auftreten einer SVD auf ein schweres PPM beschränkt. Zudem scheint die Auswirkung eines PPM auf die Degeneration der Prothese bei einem jüngeren Patientenalter ausgeprägter zu sein als bei einem höheren Alter (Flameng et al. 2010).

Eine Möglichkeit das Auftreten eines PPMs, und die damit verbundenen Komplikationen bei Patienten mit einem kleinen Aortenannulus zu verhindern, ist die chirurgische Erweiterung des Aortenannulus (Kulik et al. 2008). Es wurden Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf das Mortalitätsrisiko und Komplikationen nach einer Erweiterungsplastik und AKE publiziert. Weiterhin herrscht Uneinigkeit, ob die Vorteile durch das Vermeiden eines PPMs bei älteren, körperlich weniger aktiven Patienten dem Nachteil des höheren Komplikationsrisikos dieses Verfahrens überwiegen (Kulik et al. 2008, Piccardo et al. 2016). Die aktuelle Leitlinie der AHA/ACC zum Management von Patienten mit Herzklappenerkrankungen empfiehlt allgemein eine Erweiterungsplastik zur Vermeidung eines PPMs in Erwägung zu ziehen (Nishimura et al. 2017).

Die Problematik eines PPMs hat vor allem bei der Mitroflow Bioprothese Relevanz, da die 19 mm Mitroflow Prothese die derzeit kleinste verfügbare gestentete Prothese auf dem Markt ist (Piccardo et al. 2016). Zahlreiche Studien konnten

zufriedenstellende hämodynamische Resultate auch bei kleinen Prothesengrößen verzeichnen, zudem gilt die Mitroflow Bioprothese durch die Möglichkeit der supraannulären Implantation und der kleinen verfügbaren Prothesengrößen als gute Option für Patienten mit einem kleinen Aortenannulus, bei denen eine Erweiterungsplastik zu riskant ist (Jamieson et al. 2009, Mosquera et al. 2016). Infolgedessen besteht eine hohe Prävalenz kleiner implantierter Mitroflow Bioprothesen und damit auch ein erhöhtes Risiko für ein PPM und das Auftreten einer SVD (Piccarda et al. 2016).

Um eine SVD frühzeitig zu erkennen und Veränderungen des transvalvulären Gradienten besser beurteilen zu können, ist es unerlässlich, die Patienten einem engmaschigen Nachbeobachtungsprogramm mit jährlicher echokardiographischer Diagnostik zuzuführen. Die aktuelle Leitlinie der ESC und EACTS empfiehlt daher eine echokardiographische Untersuchung 30 Tage nach Implantation, nach einem Jahr und fortlaufend jährlich den ersten 5 Jahren nach Implantation durchzuführen (Baumgartner et al. 2017).

Reoperationspflichtigkeit der Aortenklappenprothese

Biologische Aortenklappenprothesen gehen durch die strukturelle Degeneration des Prothesenmaterials mit einem signifikant höheren Risiko für eine Reoperation der Aortenklappe als mechanische Prothesen einher. In größeren Studien wurde die Freiheit von einer Reoperation nach AKE mit verschiedenen biologischen Prothesen nach 10 und 15 Jahren mit 76-90% bzw. 61-70% angegeben, während mechanische Prothesen eine Freiheit von einer Reoperation nach 10 bzw. 15 Jahren von mehr als 95% und 82-94% aufwiesen (Ruel et al. 2004, van Geldorp et al. 2009, Head et al. 2017). Die Freiheit von einer Reoperation nach AKE mit einer Mitroflow Bioprothese lag bei der Studie der ISTHMUS Investigatoren mit einem großen Patientenkollektiv von über 1500 Patienten nach 5 und 10 Jahren bei 78,3 bzw. 67,1% (Investigators 2011). Jamieson und Kollegen publizierten eine Reoperationsfreiheit von 99,4%, 97,8% und 77,4% nach 1, 5 bzw. 10 Jahren für ein Patientenkollektiv von 381 Patienten (Jamieson et al. 2009). Yankah und Kollegen beobachteten in ihrer Studie mit 1513 Patienten und einem durchschnittlichen Patientenalter von 73,2 Jahren eine

Ereignisfreiheit für Patienten von 65 Jahren oder älter von 71,8% und für Patienten von 70 Jahren oder älter von 84,8% nach 20 Jahren (Yankah et al. 2008). Ius und Kollegen beobachteten für ein durchschnittliches Patientenalter von 75 Jahren eine Freiheit nach 97,7% und 89,5% nach 5 bzw. 10 Jahren (Ius et al. 2017).

Die Reoperationsraten nach AKE mit einer biologischen Prothese korrelieren unter anderem mit dem Auftreten einer SVD (Dvir et al. 2018). Demnach sind Faktoren, die eine SVD begünstigen auch mit einem erhöhten Risiko einer Reoperation assoziiert. Zu den signifikanten Einflussfaktoren für die Reoperation zählen ein junges Patientenalter, Dialyse, Diabetes mellitus, kleine Prothesengrößen sowie ein PPM (Nielsen et al. 2016, Reul et al. 2017, Fallon et al. 2018, Issa et al. 2018).

Die hohe Lebenserwartung der Menschen in den westlichen Ländern von über 80 Jahren resultiert bei Implantation von biologischen Prothesen in einem jungen Alter in einem hohen Risiko für eine Reoperation. Infolgedessen hätte ein Patient von 50 Jahren bei einer Haltbarkeit der biologischen Prothese von 14,5 Jahren mindestens zwei Reoperationen zu erwarten (Ochi et al. 2020). Das lebenslange Risiko für einen 65 Jährigen Mann für eine Reoperation nach AKE mit einer biologischen Prothese wird mit 28 bis 47% angegeben wird (Puvimanasinghe et al. 2001).

Während des Nachbeobachtungszeitraums betrug die mittlere Zeit bis zu der Reoperation der Aortenklappe in unserer Studie 5 ± 3 Jahre [Median 5,6 Jahre (0,1; 10,2)]. Die Ereignisfreiheit betrug in unserer Studie nach 1, 5 und 8 Jahren 98,2%, 94,6% bzw. 42,5%. Die Mitroflow Bioprothese zeigte in unserer Studie innerhalb der ersten 5 Jahre nach Implantation eine zufriedenstellende Prothesenfunktion mit niedrigen Reoperationsraten. Übereinstimmend mit den Beobachtungen unserer Studie berichteten Alvarez und Kollegen für ein Patientenkollektiv von 491 Patienten mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 76,5 Jahren eine Freiheit von einer Reoperation durch eine SVD nach 5 Jahren von 95% mit einer starken Abnahme nach 10 Jahren auf 55,8% (Alvarez et al. 2009).

Bei der Beurteilung von Reoperationsraten ist es von großer Wichtigkeit, Faktoren wie das Patientenalter und die Prävalenz von Komorbiditäten, die in einem höheren Operationsrisiko resultieren, mit einzubeziehen. Diese Faktoren können eine Rolle bei der Vermeidung einer Reoperation spielen und dadurch in einer geringen Reoperationsrate resultieren. In älteren Studien wurde eine SVD häufig mit der Notwendigkeit einer Reoperation assoziiert (Rodriguez-Gabella et al. 2017). Eine Reoperation impliziert jedoch nicht zwangsläufig eine SVD. So berichteten Piccardo

und Kollegen für ein Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren trotz einer Freiheit von SVD nach 5, 10 und 15 Jahren von 97%, 77% bzw. 56% eine hohe Reoperationsfreiheit durch eine SVD von 99%, 95% bzw. 95% (Piccardo et al. 2016). Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Beobachtungen von Sénage und Kollegen überein, in deren Studie nur 10% der Patienten mit einer SVD während des Nachbeobachtungszeitraums reoperiert wurden (Senage et al. 2014). Die ausschließliche Betrachtung von Reoperationsraten führt somit zu einer Unterschätzung der Inzidenz einer SVD. In unserer Studie erfolgte während des Beobachtungszeitraums bei nur einem Patienten mit einer SVD keine Reoperation der Aortenklappe. Bei 52,5% der reoperierten Patienten erfolgte eine katheterbasierte „Valve in Valve“- Implantation. Diese Operationstechnik kann auch ältere und Hochrisikopatienten, die für eine konventionelle Reoperation als ungeeignet gelten, einer Reoperation der Aortenklappe zugänglich machen (Dvir et al. 2012, Reul et al. 2017, Silaschi et al. 2017).

Übereinstimmend mit den zahlreich publizierten Beobachtungen anderer Autoren, zählte neben der SVD die Endokarditis auch in unserer Studie zu den häufigsten Indikationen für eine Reoperation nach AKE mit einer biologischen Prothese und stellte einen signifikanten Prädiktor für die Reoperation dar (Yankah et al. 2008, Conte et al. 2010, Investigators 2011, Lootens et al. 2017). Das Risiko einer PVE wird mit 3-4% in den ersten 5 Jahren nach AKE angegeben und führt in den meisten Fällen zu einer Reoperation der Aortenklappe die sich technisch anspruchsvoll gestaltet und ein hohes Operationsrisiko darstellt (Cahill und Prendergast 2016). Die Inzidenz der PVE korreliert mit einer erhöhten Exposition der Patienten mit dem Gesundheitswesen, so dass ein Risiko insbesondere für ältere Patienten mit Komorbiditäten besteht (Wang et al. 2007, Cahill und Prendergast 2016). Sie geht mit hohen Frühmortalitätsraten von 20-40% einher und ist in 6-15% der Fälle rezidivierend. Die aktuelle Leitlinie zum Management der infektiösen Endokarditis empfiehlt eine Operation bei Patienten mit PVE und einer schweren Dysfunktion der Prothese (Habib et al. 2015). In unserer Studie trat eine PVE bei 1,9% der Patienten innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach AKE nach einer medianen Zeit von 0,8 Jahren auf. Im Bezug auf die Ereignisfreiheit für die PVE bestätigen unsere Ergebnisse die Beobachtungen anderer Studien nach AKE mit einer Mitroflow Bioprothese (Yankah et al. 2008, Mosquera et al. 2016).

Eine nicht strukturelle Klappendegeneration spielte in unserer Studie mit 1,6% eine geringe Rolle hinsichtlich der Reoperation. Dies bestätigt auch die Beobachtung von Piccardo und Kollegen, die über eine Freiheit von Reoperation durch eine NSVD nach 5, 10, 15 Jahren von 99,8% berichten. Die Reoperationen erfolgten aufgrund einer schweren PVL bei 0,3% der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate nach AKE (Piccardo et al. 2016).

4.3 Vergleich mit anderen Aortenklappenprothesen

Es steht eine Vielzahl verschiedener Hersteller biologischer Aortenklappenprothesen unterschiedlichen Aufbaus und Prothesenmaterials zur Verfügung. Im Folgenden vergleichen wir unsere Ergebnisse in Bezug auf die Durabilität und das Langzeitüberleben mit zwei gestenteten Perikardprothesen, der Perimount (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) und der Trifecta (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

Die Perimount Perikardprothese wird seit 1981 kommerziell vertrieben und ist eine weltweit zahlreich implantierte Bioprothese mit guten hämodynamischen Eigenschaften und einer in mehreren Studien beschriebenen, zufriedenstellenden Durabilität (Bourguignon et al. 2015, Johnston et al. 2015).

In mehreren Studien wurde die Langzeithaltbarkeit der Mitroflow Perikardprothese mit der Perimount Perikardprothese im Hinblick auf Mortalität und das Auftreten einer SVD verglichen. Nielsen und Kollegen beobachteten eine signifikant höhere SVD Rate bei Patienten nach AKE mit einer Mitroflow Bioprothese und folgerten, dass die Mitroflow Bioprothese insbesondere für kleine Prothesengrößen (19 und 21 mm) eine weniger optimale mittel- und langfristige Haltbarkeit im Vergleich zur Perimount Bioprothese aufweist (Nielsen et al. 2016). Während Nielsen und Kollegen in Bezug auf das Langzeitüberleben nach 10 Jahren keine Unterschiede zwischen der Perimount- und der Mitroflow-Gruppe beobachten konnten, berichteten Aasbjerg und Kollegen in einer aktuellen Studie, dass das Sterberisiko für Patienten mit einer Mitroflow Bioprothese signifikant höher war als für Patienten, die mit einer Perimount Bioprothese versorgt wurden. Nach 5 Jahren lag das Sterberisiko für Patienten, die mit einer Mitroflow Bioprothese versorgt wurden, bei 25% im Vergleich zu 20,4% bei

Patienten, denen eine Perimount Bioprothese implantiert wurde (Aasbjerg et al. 2019).

Vergleicht man die Ergebnisse der Studie nach AKE mit einer Perimount Bioprothese von Nishioka et al. (Nishioka et al. 2016) mit einem vergleichbarem Patientenkollektiv ähnlichen durchschnittlichen Patientenalters zum Zeitpunkt der Implantation mit unseren Ergebnissen im Hinblick auf das Langzeitüberleben, zeigen sich deutlich bessere Überlebensraten für die Perimount Patienten. Das Überleben betrug für die Perimount Patienten nach 1, 5 und 10 Jahren von 97%, 88% bzw. 77% und für die Mitroflow Patienten unserer Studie 88,8%, 76,8% bzw. 45,6% nach 1, 5 und 10 Jahren (Nishioka et al. 2016).

Die Freiheit von SVD war bei unserer Studie deutlich geringer als die Ergebnisse anderer Autoren in Bezug auf die Perimount Bioprothese.

Bourguignon und Kollegen berichteten von einer zufriedenstellenden Freiheit von SVD von 86,8% nach 10 Jahren und einer Freiheit von Reoperation aufgrund einer SVD nach 15 und 20 Jahren von 70,8% bzw. 38,1% in ihrer Langzeitstudie mit über 2600 Patienten denen eine Perimount Bioprothese implantiert wurde (Bourguignon et al. 2015). In unserer Studie war die Freiheit von einer Reoperation der Aortenklappe aufgrund einer SVD deutlich geringer und betrug nach 8 Jahren 45,8%.

Die Trifecta (St. Jude Medical, St. Paul, MN) Perikardprothese besteht, ähnlich wie die Mitroflow Bioprothese, aus einem Perikardblatt, dass an der Außenfläche des Stents befestigt ist. Diese Eigenschaft und die Möglichkeit der supraannulären Implantation macht beide Prothesen zu einer guten Option für Patienten mit einem kleinen Aortenannulus (Anselmi et al. 2017, Balsam und DeAnda 2017).

Während die Mitroflow Bioprothese seit 1982 kommerziell vertrieben wird und eine breite Studienlage vorliegt, wurde die Trifecta Bioprothese erst 2007 in die klinische Praxis eingeführt. Aktuelle Studien nach AKE mit einer Trifecta Bioprothese berichten jedoch von guten mittelfristigen Ergebnissen in Bezug auf die Haltbarkeit und das Überleben (Bavaria et al. 2014, Anselmi et al. 2017, Monteiro et al. 2017).

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich des Überlebens und dem Auftreten einer SVD mit Studien über die Trifecta Perikardprothese (St. Jude Medical, St. Paul, MN), zeigen sich ähnliche Ergebnisse. In einer aktuellen Studie nach AKE mit einer Trifecta Bioprothese von Kilic und Kollegen mit 1953 Patienten und einem durchschnittlichen Patientenalter von 71,8 Jahren konnte eine gute

mittelfristige Haltbarkeit und Hämodynamik der Prothese demonstriert werden. Im Vergleich zu unserer Studie zeigte die Trifecta Bioprothese eine geringere Überlebensrate nach 1 und 5 Jahren von 89,7% bzw. 69,8% jedoch eine gleichwertige Freiheit von Reoperation aufgrund einer SVD nach 5 Jahren von 98,7% (Kilic et al. 2019). Auch Anselmi et al. beobachteten in einer Studie mit einer vergleichbaren Patientenpopulation von 824 Trifecta Patienten ähnliche Ergebnisse mit einer 5 Jahres Überlebensrate von 74,9% und eine Freiheit von Reoperation durch SVD nach 5 Jahren von 98,9% (Anselmi et al. 2017).

Berücksichtigt man die in unserer Studie und zahlreichen anderen Autoren gemachte Beobachtung, dass die Inzidenz einer SVD erst nach 5 bis 6 Jahren stark anstieg, ist eine abschließende Schlussfolgerung in Bezug auf die Durabilität der Trifecta Bioprothese zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Mitroflow Bioprothese im Vergleich zur Trifecta Bioprothese mittelfristig gleichwertige Ergebnisse in Bezug auf das Auftreten einer SVD und der Reoperationspflichtigkeit liefert. Im Vergleich zur Perimount Bioprothese zeigt die Mitroflow Bioprothese eine weniger optimale Haltbarkeit und schlechtere Ergebnisse in Bezug auf das Auftreten einer SVD und das Überleben.

4.4 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie bestärken die Empfehlungen anderer Autoren den Einsatz der Mitroflow Prothese auf ältere Patienten, vor allem ab einem Patientenalter von 70 Jahren zu beschränken (Investigators 2011, Joshi et al. 2014, Ius et al. 2017, Lootens et al. 2017, Blasi et al. 2018). Die Beobachtungen dieser Studie bestätigen das auch von anderen Autoren beschriebene, hohe Risiko für das Auftreten von einer SVD innerhalb der ersten 4-8 Jahre nach AKE mit einer Mitroflow Prothese und dem damit einhergehenden Risiko für einer Reoperation der Aortenklappe (Senage et al. 2014, Diaz et al. 2017). Gemäß der Empfehlungen aktueller Literatur zeigen auch unsere Ergebnisse, dass sorgfältig erwogen werden muss, ob die Mitroflow Prothese bei einem kleinen Aortenannulus verwendet werden sollte (Senage et al. 2014, Piccardo et al. 2016, Diaz et al. 2017, Issa et al. 2018).

5. Limitationen der Studie

Die retrospektive Herangehensweise dieser Studie impliziert mehrere Limitationen. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes war es nicht möglich, alle Patienten nachzuuntersuchen oder Untersuchungsbefunde von Kardiologen und Hausärzten zu erhalten. Daraus resultiert eine eingeschränkte Vollständigkeit des Follow-ups. Durch die auswärtige Erhebung der echokardiographischen Befunde und verschiedene Untersucher ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt und Befunde zum Teil unvollständig. Des Weiteren ist die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse des Nachbeobachtungszeitraums durch die verschiedenen postoperativen Zeitpunkte der Erhebung limitiert. In dieser Studie konnten die Todesursachen in einigen Fällen nicht bestimmt werden, da bei dem älteren Patientenkollektiv mit signifikanten Begleiterkrankungen die Ursache des Todes häufig nicht weiter untersucht und auf eine natürliche Todesursache zurückgeführt wird.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Die LivaNova Mitroflow™ Aortenklappen-Bioprothese ist eine weltweit bei über 100.000 Patienten implantierte Perikardprothese. Zahlreiche Studien kamen zu zufriedenstellenden Ergebnissen in Bezug auf die Langzeithaltbarkeit und das Überleben. In jüngster Zeit äußerten jedoch einige Autoren aktueller Studien Bedenken hinsichtlich einer frühen Inzidenz von struktureller Klappendegeneration (SVD) bereits 4 Jahre nach Implantation. Ziel der Studie war die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Langzeithaltbarkeit der Mitroflow Prothese im Bezug auf die Endpunkte AK-Reoperation, SVD und Langzeitüberleben.

Methoden: Im Zeitraum von 2007 bis 2013 erfolgte bei insgesamt 815 Patienten ein Aortenklappenersatz (AKE) mit einer Mitroflow Bioprothese am Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,2 Jahre (0,4; 11,3) dies entspricht 2442,4 Patientenjahren. Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv durch die Kaplan-Meier-Analyse, die multivariate Cox-Regressionsanalyse und die Competing Risk Analyse.

Ergebnisse: Das mittlere Patientenalter betrug $73,7 \pm 7,8$ Jahre. Die Frühmortalität betrug insgesamt 5,5%, 2,8% bei isoliertem AKE bzw. 7,3% bei kombinierten Eingriffen und die Spätmortalität lag bei 14,4%. Das Überleben nach 1, 5 und 10 Jahren betrug 88,8%, 76,8% bzw. 45,6%. Prädiktoren für die Spätmortalität waren unter anderem das männliche Geschlecht ($p= 0,001$), präoperative NYHA III + IV ($p= 0,03$), Diabetes ($p= 0,001$), Dialyse ($p < 0,001$) und Endokarditis ($p < 0,001$). Die Freiheit von Reoperation der Aortenklappe betrug nach 1, 5 und 8 Jahren bei 98,2%, 94,6% bzw. 42,5%. 46 (6%) Patienten entwickelten eine SVD, die mediane Zeit bis zum Auftreten einer SVD betrug 6,5 Jahre (1,6; 10,3). Die Freiheit von einer SVD lag nach 1, 2, 5 und 8 Jahren bei 100%, 99,4%, 97,2% bzw. 45,8%. Die kumulative Inzidenz für SVD lag nach einem Jahr bei 0%, nach 5 Jahren bei 1,6% und bei 7% nach 10 Jahren. Die multivariate Analyse identifizierte Dialyse ($p < 0,001$) und Diabetes mellitus ($p= 0,003$) als signifikante Prädiktoren für eine SVD.

Konklusion: Die Mitroflow Bioprothese zeigt eine zuverlässige Prothesenfunktion in den ersten 5 Jahren nach Implantation mit zufriedenstellenden Überlebensraten. Das Risiko einer SVD steigt 6 Jahre nach Implantation stark an, einhergehend mit einer hohen Reoperationsrate. Das Patientenalter, die Prothesengröße und PPM zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten struktureller Klappendegeneration.

Summary

Objective: The LivaNova Miroflow™ aortic pericardial heart valve has been implanted in more than 100 000 patients worldwide. Numerous published series reported a satisfactory mid- and long-term outcome relating to valve durability and patient survival. However, recently a number of authors have raised concerns about an early incidence of structural valve deterioration (SVD) 4 years after implantation. The aim of the conducted study was to investigate factors influencing the long-term durability of the Mitroflow prosthesis with regard to the endpoints reoperation, SVD and survival.

Methods: Between 2007 and 2013 815 patients underwent aortic valve replacement (AVR) with a Mitroflow prosthesis at the Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf. Median Follow-up time was 3.2 years (0.4; 11.3) with a total of 2442.4 patient years. The data were evaluated retrospectively with Kaplan-Meier, multivariate cox regression analysis and competing risk analysis.

Results: Mean age was 73.7 ± 7.8 years. Early mortality was 5.5% in total, 2.8% for isolated AVR and 7.3% for concomitant AVR. Late mortality was 14.4%. The survival rate was 88,8%, 76,8% and 45,6% after 1, 5 and 10 years, respectively. Predictors of late mortality included male gender ($p= 0.001$), preoperative NYHA III + IV ($p= 0.03$), diabetes mellitus ($p= 0.001$), dialysis ($p < 0.001$) und endocarditis ($p < 0.001$). Freedom from aortic valve reoperation was 98.2%, 94.6% and 42.5% after 1, 5 and 8 years, respectively. 46 (65) patients developed SVD with a median time of 6.5 years (1,6; 10,3). The freedom from SVD was 100%, 99.4% 97.2% and 45.8% after 1, 2, 5 and 8 years, respectively and cumulative incidence of SVD was 0%, 1.6% and 7% after 1, 5 and 10 years. The multivariate analysis identified dialysis ($p < 0.001$) und diabetes mellitus ($p= 0.003$) as significant predictors of SVD.

Conclusion: The Mitroflow prosthesis demonstrates a reliable prosthesis function in the first 5 years after implantation with satisfactory survival rates. The risk of SVD is increasing sharply 6 years after implantation, accompanied by a high rate of reoperation. The patient's age, prosthesis size and a prosthesis patient mismatch had no significant influence on the occurrence of SVD.

7. Literaturverzeichnis

(2007). Klappentypen und operative Techniken des Aortenklappenersatzes. Praxis der Echokardiographie. F. e. al., Georg Thieme Verlag: 376-378.

Aasbjerg, K., P. E. Mortensen, M. A. Norgaard, H. C. Rytgaard, T. A. Gerds, P. Sogaard, C. Torp-Pedersen, R. N. Mortensen, B. J. Bagge, L. Kober und P. H. Nielsen (2019). "Comparison of Survival After Aortic Valve Replacement With Mitroflow or Perimount Prostheses." Semin Thorac Cardiovasc Surg **31**(3): 350-358.

Akins, C. W., D. C. Miller, M. I. Turina, N. T. Kouchoukos, E. H. Blackstone, G. L. Grunkemeier, J. J. Takkenberg, T. E. David, E. G. Butchart, D. H. Adams, D. M. Shahian, S. Hagl, J. E. Mayer, B. W. Lytle, S. Councils of the American Association for Thoracic, S. Society of Thoracic, S. European Association for Cardio-Thoracic und M. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve (2008). "Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions." J Thorac Cardiovasc Surg **135**(4): 732-738.

Al-Sarraf, N., L. Thalib, A. Hughes, M. Houlihan, M. Tolan, V. Young und E. McGovern (2011). "Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients." Int J Surg **9**(1): 104-109.

Alvarez, J. R., J. Sierra, M. Vega, B. Adrio, J. Martinez-Comendador, F. Gude, J. Martinez-Cereijo und J. Garcia (2009). "Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly." Interact Cardiovasc Thorac Surg **9**(5): 842-846.

Anantha Narayanan, M., R. M. Suri, M. Ugur, K. L. Greason, J. M. Stulak, J. A. Dearani, L. D. Joyce, A. Pochettino, Z. Li und H. V. Schaff (2015). "Predictors of Survival and Modes of Failure After Mitroflow Aortic Valve Replacement in 1,003 Adults." Ann Thorac Surg **100**(2): 560-567.

Anselmi, A., V. G. Ruggieri, B. Lelong, E. Flecher, H. Corbineau, T. Langanay, J. P. Verhoye und A. Leguerrier (2017). "Mid-term durability of the Trifecta bioprosthesis for aortic valve replacement." J Thorac Cardiovasc Surg **153**(1): 21-28 e21.

Asch, F. M., D. Heimansohn, D. Doyle, W. Dembitsky, F. D. Ferdinand, J. Swanson, J. A. Dearani und N. J. Weissman (2012). "Mitroflow aortic bioprosthesis 5-year follow-up: north american prospective multicenter study." Ann Thorac Surg **94**(4): 1198-1203.

Balsam, L. B. und A. DeAnda, Jr. (2017). "The Mitroflow aortic valve: A past, present, and future illuminated." J Thorac Cardiovasc Surg **153**(1): 40-42.

Bassano, C., V. Gislao, E. Bovio, S. Melino, I. Tropea, G. Saitto, M. Pugliese, D. F. Colella, A. Scafuri und G. Ruvolo (2018). "An Unexpected Risk Factor for Early Structural Deterioration of Biological Aortic Valve Prostheses." Ann Thorac Surg **105**(2): 521-527.

Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J. L. Zamorano und E. S. C. S. D. Group (2017). "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." Eur Heart J **38**(36): 2739-2791.

Bavaria, J. E., N. D. Desai, A. Cheung, M. R. Petracek, M. A. Groh, M. A. Borger und H. V. Schaff (2014). "The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study." J Thorac Cardiovasc Surg **147**(2): 590-597.

Beckmann, A., R. Meyer, J. Lewandowski, M. Frie, A. Markewitz und W. Harringer (2018). "German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery." Thorac Cardiovasc Surg **66**(8): 608-621.

Benhameid, O., W. R. Jamieson, M. Castella, M. Carrier, J. L. Pomar, E. Germann, M. Pellerin und R. T. Brownlee (2008). "CarboMedics Mitroflow pericardial aortic bioprosthesis - performance in patients aged 60 years and older after 15 years." Thorac Cardiovasc Surg **56**(4): 195-199.

Blasi, S., G. Ravenni, M. Celiento, A. De Martino, A. D. Milano und U. Bortolotti (2018). "Durability of the Mitroflow Pericardial Prosthesis: Influence of Patient-Prosthesis Mismatch and New Anticalcification Treatment." Thorac Cardiovasc Surg.
Böhm, M., M. Hallek, W. Schmiegel und M. Classen (2009). Innere medizin. Urban u. Fischer. **438**: 144-149.

Bourguignon, T., A. L. Bouquiaux-Stablo, P. Candolfi, A. Mirza, C. Loardi, M. A. May, R. El-Khoury, M. Marchand und M. Aupart (2015). "Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position." Ann Thorac Surg **99**(3): 831-837.

Brown, J. M., S. M. O'Brien, C. Wu, J. A. Sikora, B. P. Griffith und J. S. Gammie (2009). "Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database." J Thorac Cardiovasc Surg **137**(1): 82-90.

Butany, J., T. Feng, A. Luk, K. Law, R. Suri und V. Nair (2011). "Modes of failure in explanted mitroflow pericardial valves." Ann Thorac Surg **92**(5): 1621-1627.

Cahill, T. J. und B. D. Prendergast (2016). "Infective endocarditis." Lancet **387**(10021): 882-893.

Capodanno, D., A. S. Petronio, B. Prendergast, H. Eltchaninoff, A. Vahanian, T. Modine, P. Lancellotti, L. Sondergaard, P. F. Ludman, C. Tamburino, N. Piazza, J. Hancock, J. Mehilli, R. A. Byrne, A. Baumbach, A. P. Kappetein, S. Windecker, J. Bax und M. Haude (2017). "Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur Heart J **38**(45): 3382-3390.

- Chambers, J. B. (2009). "Aortic stenosis." Eur J Echocardiogr **10**(1): i11-19.
- Christen, T. L., R.; Trigo Trindade, P. (2006). "Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose." Schweiz Med Forum: 626-632.
- Conte, J., N. Weissman, J. A. Dearani, J. Bavaria, D. Heimansohn, W. Dembitsky und D. Doyle (2010). "A North American, prospective, multicenter assessment of the Mitroflow aortic pericardial prosthesis." Ann Thorac Surg **90**(1): 144-152 e141-143.
- Cote, N., P. Pibarot und M. A. Clavel (2017). "Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration." Curr Opin Cardiol **32**(2): 123-129.
- Cunanan, C. M., C. M. Cabiling, T. T. Dinh, S. H. Shen, P. Tran-Hata, J. H. Rutledge, 3rd und M. C. Fishbein (2001). "Tissue characterization and calcification potential of commercial bioprosthetic heart valves." Ann Thorac Surg **71**(5 Suppl): S417-421.
- Dangas, G. D., J. I. Weitz, G. Giustino, R. Makkar und R. Mehran (2016). "Prosthetic Heart Valve Thrombosis." J Am Coll Cardiol **68**(24): 2670-2689.
- Daniel, W. G., H. Baumgartner, C. Gohlke-Barwolf, P. Hanrath, D. Horstkotte, K. C. Koch, A. Mugge, H. J. Schafers und F. A. Flachskampf (2006). "[Aortic stenosis]." Clin Res Cardiol **95**(11): 620-641.
- De Paulis, R., S. D'Aleo, A. Bellisario, A. Salica, L. P. Weltert, R. Scaffa, L. G. Wolf, D. Maselli und M. Di Mauro (2017). "The fate of small-size pericardial heart valve prostheses in an older patient population." J Thorac Cardiovasc Surg **153**(1): 31-39 e32.
- de Waard, G. A., E. K. Jansen, M. de Mulder, A. B. Vonk und V. A. Umans (2012). "Long-term outcomes of isolated aortic valve replacement and concomitant AVR and coronary artery bypass grafting." Neth Heart J **20**(3): 110-117.
- Diaz, R., D. Hernandez-Vaquero, J. Silva, I. Pascual, J. M. de la Hera, V. Leon, M. Martin, V. Barriales, S. Colunga, R. Del Valle und C. Moris (2017). "Real Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Prosthesis: Competing Risk Analysis." Rev Esp Cardiol (Engl Ed) **70**(12): 1074-1081.
- Doenst, T., M. A. Borger, R. D. Weisel, T. M. Yau, M. Maganti und V. Rao (2008). "Relation between aortic cross-clamp time and mortality--not as straightforward as expected." Eur J Cardiothorac Surg **33**(4): 660-665.
- Dominik, J. und P. Zacek (2010). Heart valve surgery: an illustrated guide, Springer Science & Business Media.
- Dvir, D., T. Bourguignon, C. M. Otto, R. T. Hahn, R. Rosenhek, J. G. Webb, H. Treede, M. E. Sarano, T. Feldman, H. C. Wijeyesundera, Y. Topilsky, M. Aupart, M. J. Reardon, G. B. Mackensen, W. Y. Szeto, R. Kornowski, J. S. Gammie, A. P. Yoganathan, Y. Arbel, M. A. Borger, M. Simonato, M. Reisman, R. R. Makkar, A. Abizaid, J. M. McCabe, G. Dahle, G. S. Aldea, J. Leipsic, P. Pibarot, N. E. Moat, M.

J. Mack, A. P. Kappetein, M. B. Leon und V. Investigators (2018). "Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves." Circulation **137**(4): 388-399.

Dvir, D., J. Webb, S. Brecker, S. Bleiziffer, D. Hildick-Smith, A. Colombo, F. Descoutures, C. Hengstenberg, N. E. Moat, R. Bekerredjian, M. Napodano, L. Testa, T. Lefevre, V. Guetta, H. Nissen, J. M. Hernandez, D. Roy, R. C. Teles, A. Segev, N. Dumonteil, C. Fiorina, M. Gotzmann, D. Tchetché, M. Abdel-Wahab, F. De Marco, A. Baumbach, J. C. Laborde und R. Kornowski (2012). "Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry." Circulation **126**(19): 2335-2344.

Dweck, M. R., N. A. Boon und D. E. Newby (2012). "Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium." J Am Coll Cardiol **60**(19): 1854-1863.

Fallon, J. M., J. P. DeSimone, J. M. Brennan, S. O'Brien, D. P. Thibault, A. W. DiScipio, P. Pibarot, J. P. Jacobs und D. J. Malenka (2018). "The Incidence and Consequence of Prosthesis-Patient Mismatch After Surgical Aortic Valve Replacement." Ann Thorac Surg **106**(1): 14-22.

Flameng, W., M. C. Herregods, M. Vercalsteren, P. Herijgers, K. Bogaerts und B. Meuris (2010). "Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves." Circulation **121**(19): 2123-2129.

Flameng, W., F. Rega, M. Vercalsteren, P. Herijgers und B. Meuris (2014). "Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves." J Thorac Cardiovasc Surg **147**(4): 1219-1224.

Goel, K. und M. F. Eleid (2018). "Paravalvular Leak in Structural Heart Disease." Curr Cardiol Rep **20**(3): 18.

Habib, G., P. Lancellotti, M. J. Antunes, M. G. Bongiorno, J. P. Casalta, F. Del Zotti, R. Dulgheru, G. El Khoury, P. A. Erba, B. Lung, J. M. Miro, B. J. Mulder, E. Plonska-Gosciniak, S. Price, J. Roos-Hesselink, U. Snygg-Martin, F. Thuny, P. T. Mas, I. Vilacosta und J. L. Zamorano (2015). "[2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis]." Kardiol Pol **73**(11): 963-1027.

Head, S. J., M. Celik und A. P. Kappetein (2017). "Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement." Eur Heart J **38**(28): 2183-2191.

Hirner, A. und K. Weise (2004). Chirurgie der erworbenen Herzklappenfehler. Chirurgie, Georg Thieme Verlag.

Hoffmann, G. L., G. ; Cremer, J. (2008). "Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen." Deutsches Ärzteblatt: 143-148.

Hosono, M., Y. Sasaki, H. Hirai, M. Sakaguchi, A. Nakahira, A. Morisaki und S. Suehiro (2013). "Risk factors for late valve-related mortality after aortic valve replacement in elderly patients." Ann Thorac Cardiovasc Surg **19**(5): 368-374.

Iino, K., H. Miyata, N. Motomura, G. Watanabe, S. Tomita, H. Takemura und S. Takamoto (2017). "Prolonged Cross-Clamping During Aortic Valve Replacement Is an Independent Predictor of Postoperative Morbidity and Mortality: Analysis of the Japan Cardiovascular Surgery Database." Ann Thorac Surg **103**(2): 602-609.

Investigators, I. (2011). "The Italian study on the Mitroflow postoperative results (ISTHMUS): a 20-year, multicentre evaluation of Mitroflow pericardial bioprosthesis." Eur J Cardiothorac Surg **39**(1): 18-26; discussion 26.

Issa, I. F., S. H. Poulsen, F. Waziri, C. Torp Pedersen, P. H. Nielsen, L. Riber, J. S. Dahl, P. Sogaard, M. A. Norgaard und J. E. Moller (2018). "Structural valve deterioration in the Mitroflow biological heart valve prosthesis." Eur J Cardiothorac Surg **53**(1): 136-142.

Ius, F., J. Schulz, M. Roumieh, F. Fleissner, I. Ismail, I. Tudorache, G. Warnecke, A. Martens, M. Shrestha, D. Boethig, A. Haverich und S. Cebotari (2017). "Long-term results of the Mitroflow aortic pericardial bioprosthesis in over 800 patients: limited durability and mechanisms of dysfunction." Eur J Cardiothorac Surg **52**(2): 264-271.

Jamieson, W. R., R. Koerfer, C. A. Yankah, A. Zittermann, R. I. Hayden, H. Ling, R. Hetzer und W. B. Dolman (2009). "Mitroflow aortic pericardial bioprosthesis--clinical performance." Eur J Cardiothorac Surg **36**(5): 818-824.

Jamieson, W. R. e. a. (2011). Clinical and Hemodynamic Performance of the Sorin Mitroflow Pericardial Prosthesis. Aortic Valve. P. C. Ying-Fu, InTech: 165-174.

Johnston, D. R., E. G. Soltesz, N. Vakil, J. Rajeswaran, E. E. Roselli, J. F. Sabik, 3rd, N. G. Smedira, L. G. Svensson, B. W. Lytle und E. H. Blackstone (2015). "Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants." Ann Thorac Surg **99**(4): 1239-1247.

Joshi, V., K. Prosser und D. Richens (2014). "Early prosthetic valve degeneration with Mitroflow aortic valves: determination of incidence and risk factorsdagger." Interact Cardiovasc Thorac Surg **19**(1): 36-40.

Kilic, A., I. Sultan, F. Navid, E. Aranda-Michel, D. Chu, F. Thoma und T. G. Gleason (2019). "Trifecta Aortic Bioprosthesis: Midterm Results in 1,953 Patients From a Single Center." Ann Thorac Surg **107**(5): 1356-1362.

Kulik, A., M. Al-Saigh, V. Chan, R. G. Masters, P. Bedard, B. K. Lam, F. D. Rubens, P. J. Hendry, T. G. Mesana und M. Ruel (2008). "Enlargement of the small aortic root during aortic valve replacement: is there a benefit?" Ann Thorac Surg **85**(1): 94-100.

Le Tourneau, T., S. Marechaux, A. Vincentelli, P. V. Ennezat, T. Modine, A. S. Polge, G. Fayad, A. Prat, H. Warembourg und G. Deklunder (2007). "Cardiovascular risk factors as predictors of early and late survival after bioprosthetic valve replacement for aortic stenosis." J Heart Valve Dis **16**(5): 483-488.

Lim, W. Y., G. Lloyd und S. Bhattacharyya (2017). "Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis." Heart **103**(24): 1934-1941.

Lootens, L., J. Verbeke, T. Martens, T. Philipsen, F. Caes, Y. Van Belleghem, G. Van Nooten, K. Francois, D. De Bacquer und T. Bove (2017). "Ten-year results of aortic valve replacement with first-generation Mitroflow bioprosthesis: is early degeneration a structural or a technical issue?" Eur J Cardiothorac Surg **52**(2): 272-278.

Luk, A., R. J. Cusimano und J. Butany (2015). "Pathologic evaluation of 28 Mitroflow pericardial valves: a 12-year experience." Ann Thorac Surg **99**(1): 48-54.

Maganti, M., V. Rao, S. Armstrong, C. M. Feindel, H. E. Scully und T. E. David (2009). "Redo valvular surgery in elderly patients." Ann Thorac Surg **87**(2): 521-525.

Mewis, C. R., R.; Spyridopoulos, I. (2006). Kardiologie compact, Georg Thieme Verlag.

Minami, K., A. Zittermann, S. Schulte-Eistrup, H. Koertke und R. Korfer (2005). "Mitroflow synergy prostheses for aortic valve replacement: 19 years experience with 1,516 patients." Ann Thorac Surg **80**(5): 1699-1705.

Monteiro, J. P., D. Rijo, S. Simoes Costa, R. Pereira, R. Ferraz und M. Guerra (2017). "Trifecta Bioprosthesis for Aortic Valve Replacement: Our Experience." Rev Port Cir Cardiorac Vasc **24**(3-4): 157.

Mosquera, V. X., A. Bouzas-Mosquera, C. Velasco-Garcia, J. Muniz, F. Estevez-Cid, F. Portela-Torron, J. M. Herrera-Norena und J. J. Cuenca-Castillo (2016). "Long-Term Outcomes and Durability of the Mitroflow Aortic Bioprosthesis." J Card Surg **31**(5): 264-273.

Nielsen, P. H., V. Hjortdal, I. S. Modrau, H. Jensen, H. H. Kimose, K. Terp, S. H. Poulsen, M. Smerup und S. L. Nielsen (2016). "Durability after aortic valve replacement with the Mitroflow versus the Perimount pericardial bioprosthesis: a single-centre experience in 2393 patients." Eur J Cardiothorac Surg **49**(6): 1705-1710.

Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, L. A. Fleisher, H. Jneid, M. J. Mack, C. J. McLeod, P. T. O'Gara, V. H. Rigolin, T. M. Sundt, 3rd und A. Thompson (2017). "2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol **70**(2): 252-289.

Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, R. A. Guyton, P. T. O'Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, 3rd, J. D. Thomas, J. L. Anderson, J. L. Halperin, N. M. Albert, B. Bozkurt, R. G. Brindis, M. A. Creager, L. H. Curtis, D. DeMets, R. A. Guyton, J. S. Hochman, R. J. Kovacs, E. M. Ohman, S. J. Pressler, F. W. Sellke, W. K. Shen, W. G. Stevenson, C. W. Yancy, C. American College of, A. American College of Cardiology/American Heart und A. American Heart (2014). "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Thorac Cardiovasc Surg **148**(1): e1-e132.

Nishioka, N., A. Yamada, K. Ujihira, Y. Iba, R. Maruyama, E. Hatta, Y. Kurimoto und K. Nakanishi (2016). "Outcomes of surgical aortic valve replacement using Carpentier-Edwards PERIMOUNT bioprosthesis series in elderly patients with severe aortic valve stenosis: a retrospective cohort study." Gen Thorac Cardiovasc Surg **64**(12): 728-734.

Nkomo, V. T., J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott und M. Enriquez-Sarano (2006). "Burden of valvular heart diseases: a population-based study." Lancet **368**(9540): 1005-1011.

Nollert, G., J. Miksch, E. Kreuzer und B. Reichart (2003). "Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement." J Thorac Cardiovasc Surg **126**(4): 965-968.

Ochi, A., K. Cheng, B. Zhao, A. A. Hardikar und K. Negishi (2020). "Patient Risk Factors for Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis." Heart Lung Circ **29**(5): 668-678.

Okada, N., K. Tajima, Y. Takami, W. Kato, K. Fujii, M. Hibino, H. Munakata, Y. Sakai, A. Hirakawa und A. Usui (2015). "Valve selection for the aortic position in dialysis patients." Ann Thorac Surg **99**(5): 1524-1531.

Osnabrugge, R. L., D. Mylotte, S. J. Head, N. M. Van Mieghem, V. T. Nkomo, C. M. LeReun, A. J. Bogers, N. Piazza und A. P. Kappetein (2013). "Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study." J Am Coll Cardiol **62**(11): 1002-1012.

Perera, S., N. Wijesinghe, E. Ly, G. Devlin und S. Pasupati (2011). "Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice." N Z Med J **124**(1345): 40-48.

Pibarot, P. und J. G. Dumesnil (2006). "Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention." Heart **92**(8): 1022-1029.

Pibarot, P. und J. G. Dumesnil (2009). "Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management." Circulation **119**(7): 1034-1048.

Piccardo, A., J. D. Blossier, A. Le Guyader, I. Orsel, S. Sekkal, E. Cornu und M. Laskar (2016). "Fate of aortic bioprostheses: An 18-year experience." J Thorac Cardiovasc Surg **151**(3): 754-761 e751.

Piper, C., R. Korfer und D. Horstkotte (2001). "Prosthetic valve endocarditis." Heart **85**(5): 590-593.

Puvimanasinghe, J. P., E. W. Steyerberg, J. J. Takkenberg, M. J. Eijkemans, L. A. van Herwerden, A. J. Bogers und J. D. Habbema (2001). "Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation." Circulation **103**(11): 1535-1541.

Rahimtoola, S. H. (1978). "The problem of valve prosthesis-patient mismatch." Circulation **58**(1): 20-24.

Reul, R. M., M. K. Ramchandani und M. J. Reardon (2017). "Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Procedure in Patients with Bioprosthetic Structural Valve Deterioration." Methodist Debaque Cardiovasc J **13**(3): 132-141.

Rodriguez-Gabella, T., P. Voisine, F. Dagenais, S. Mohammadi, J. Perron, E. Dumont, R. Puri, L. Asmarats, M. Cote, S. Bergeron, P. Pibarot und J. Rodes-Cabau (2018). "Long-Term Outcomes Following Surgical Aortic Bioprosthesis Implantation." J Am Coll Cardiol **71**(13): 1401-1412.

Rodriguez-Gabella, T., P. Voisine, R. Puri, P. Pibarot und J. Rodes-Cabau (2017). "Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration." J Am Coll Cardiol **70**(8): 1013-1028.

Ruel, M., A. Kulik, F. D. Rubens, P. Bedard, R. G. Masters, A. L. Pipe und T. G. Mesana (2004). "Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves." Eur J Cardiothorac Surg **25**(3): 364-370.

Saleeb, S. F., J. W. Newburger, T. Geva, C. W. Baird, K. Gauvreau, R. F. Padera, P. J. Del Nido, M. J. Borisuk, S. P. Sanders und J. E. Mayer (2014). "Accelerated degeneration of a bovine pericardial bioprosthetic aortic valve in children and young adults." Circulation **130**(1): 51-60.

Schwarz, F., P. Baumann, J. Manthey, M. Hoffmann, G. Schuler, H. C. Mehmel, W. Schmitz und W. Kubler (1982). "The effect of aortic valve replacement on survival." Circulation **66**(5): 1105-1110.

Senage, T., T. Le Tourneau, Y. Foucher, S. Pattier, C. Cueff, M. Michel, J. M. Serfaty, A. Mugniot, C. Perigaud, H. F. Carton, O. Al Habash, O. Baron und J. C. Roussel (2014). "Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients." Circulation **130**(23): 2012-2020.

Sievers, H.-H. und M. Misfeld (2010). Erworbene Vitien der Aortenklappe. Herzchirurgie, Springer: 601-634.

Silaschi, M., O. Wendler, M. Seiffert, L. Castro, E. Lubos, J. Schirmer, S. Blankenberg, H. Reichenspurner, U. Schafer, H. Treede, P. MacCarthy und L. Conradi (2017). "Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses." Interact Cardiovasc Thorac Surg **24**(1): 63-70.

Simonato, M. und D. Dvir (2019). "Transcatheter aortic valve replacement in failed surgical valves." Heart **105**(Suppl 2): s38-s43.

Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman und C. M. Otto (1997). "Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study." J Am Coll Cardiol **29**(3): 630-634.

van Geldorp, M. W., W. R. Eric Jamieson, A. P. Kappetein, J. Ye, G. J. Fradet, M. J. Eijkemans, G. L. Grunkemeier, A. J. Bogers und J. J. Takkenberg (2009). "Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk." J Thorac Cardiovasc Surg **137**(4): 881-886, 886e881-885.

Wang, A., E. Athan, P. A. Pappas, V. G. Fowler, Jr., L. Olaison, C. Pare, B. Almirante, P. Munoz, M. Rizzi, C. Naber, M. Logar, P. Tattevin, D. L. Iarussi, C. Selton-Suty, S. B. Jones, J. Casabe, A. Morris, G. R. Corey, C. H. Cabell und I. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (2007). "Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis." JAMA **297**(12): 1354-1361.

Waziri, F., Z. Karunanithi, B. B. Logstrup, V. Hjortdal, P. H. Nielsen und S. H. Poulsen (2019). "Influence of Mitroflow bioprosthesis structural valve deterioration on cardiac morbidity." J Cardiothorac Surg **14**(1): 62.

Yanagawa, B., A. Mazine, D. L. Bhatt, M. A. Clavel, N. Cote, A. N. Cheema, P. Pibarot und S. Verma (2017). "Subclinical bioprosthetic aortic valve thrombosis: clinical and translational implications." Curr Opin Cardiol **32**(2): 137-146.

Yankah, C. A., M. Pasic, M. Musci, J. Stein, C. Detschades, H. Siniawski und R. Hetzer (2008). "Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: durability results up to 21 years." J Thorac Cardiovasc Surg **136**(3): 688-696.

8. Abkürzungsverzeichnis

AATS	American Association for Thoracic Surgeons
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACC	American College of Cardiology
ACC	Aortenklammzeit
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
ASD	Atrialer Septumdefekt
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body surface area
CABG	Coronary artery bypass graft
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ECC	Extrakorporale Zirkulationszeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EOA	Effective orifice area
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EROA	Effective regurgitation orifice area
HLP	Hyperlipoproteinämie
HML	Herz-Lungen-Maschine
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LOS ICU	length of stay intensive care unit
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVOT	Leftventricular outflow tract
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NSVD	Non structural valve degeneration
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane coronare Intervention
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PM	Pacemaker (Schrittmacher)
PPM	Prothesen-Patient-Mismatch
PRT	Phospholipid reduction treatment
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PVE	Prothesenendokarditis
STS	Society of Thoracic Surgeons
SVD	Structural valve degeneration
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TKR
UHZ
WMA

Trikuspidalklappenrekonstruktion
Universitäres Herzzentrum Hamburg-Eppendorf
World Medical Association

9. Appendix

Patientenanschreiben



Universitäres Herzzentrum
Hamburg

Ein Unternehmen des UKE

Klinik und Poliklinik für
Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph. D.
Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 74105-2440
Telefax: (040) 74105-4931
hcr@uke.de
www.uhz.de

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Martinstraße 52 20246 Hamburg

Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. C. Detter
Telefon: (040) 7410-58949
Telefax: (040) 7410-37926
detter@uke.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vor einiger Zeit wurden Sie bei uns am Universitären Herzzentrum Hamburg an der Herzklappe operiert. Zum Zweck der Qualitätssicherung erfolgt derzeit an unserem Zentrum eine Datenerhebung zur Optimierung der postoperativen Ergebnisse und Lebensqualität nach Herzklappenersatz. Im Rahmen dessen benötigen wir Ihre Mithilfe um wichtige Daten für die Haltbarkeit der von uns verwendeten Herzklappen zu gewinnen.

Wir möchten Sie daher bitten, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und an uns per Telefax oder auf dem Postweg in dem beiliegenden Antwortkuvert zurückzuschicken.

Ihre Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nach Eingang pseudonymisiert.

Wir haben uns bemüht, den Fragebogen kurz zu halten, und möchten gerne postoperative Untersuchungsergebnisse von Ihrem Hausarzt oder Kardiologen erfragen. Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie dazu die beigefügte Einverständniserklärung auszufüllen und unterschreiben.

Wir möchten uns im Namen des gesamten Universitären Herzzentrums bei Ihnen schon im Voraus herzlichst für Ihre freundliche Zusammenarbeit bedanken!

Postadresse/ Faxnummer:

Herr
Prof. Dr. med. Christian Detter
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Universitäres Herzzentrum
Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefax: (040) 7410- 57926

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. C. Detter
Stellv. Direktor



ISO 9001
ISO 14001



Familien-
freundliches
Unternehmen

GL Systems Certification GL Systems Certification
Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH
Ein Unternehmen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
IK-Nr.: 260200990
HRB 91981
Steuer-Nr. 27/256/00030
USt-IdNr.: DE814740718
Finanzamt Hamburg-Nord

Geschäftsführerin Dr. med. Karin Overlack
Ärztlicher Leiter:
Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph. D.
Stellv. Ärztlicher Leiter:
Prof. Dr. med. Stephan Willems
Pflegerische Leiterin: Barbara Napp

Bankverbindung:
HSH Nordbank
Kto.-Nr.: 1 000 105 293
BLZ: 210 500 00
IBAN-Nr.: DE3621050001000105293
BIC Code: HSHNDE33 (Kiel)

Patienten-Fragebogen



Universitäres Herzzentrum
Hamburg

Ein Unternehmen des UKE

**Klinik und Poliklinik für
Herz- und Gefäßchirurgie**

Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph.D.
Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 7410-55737
Telefax: (040) 7410-54840
www.uhz.de

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Martinstraße 52 20246 Hamburg

Ansprechpartner:
Prof. Dr. C. Detter/S. Westhofen

Fallnummer: _____

Fragebogen zur Nachuntersuchung Ihres biologischen Aortenklappenersatzes

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an.

1. a. Waren Sie seit der Operation an Ihrer Herzklappe regelmäßig bei einer ärztlichen Untersuchung?

Ja Nein

Wenn ja, in welcher Arztpraxis/Klinik?

- b. Wenn ja, mit Herzultraschall?

Ja Nein

- c. Wenn ja, zeitlicher Abstand?

jährlich halbj.

andere

2. Sind seit Ihrer Herzoperation erneut Operationen am Herzen durchgeführt worden?

- a. am Herzen

Ja Nein

Wenn ja, welche: _____

Datum und Krankenhaus: _____

- b. an der Herzklappe

Ja Nein

Wenn ja, welche: _____

Datum und Krankenhaus: _____

3. Sind seit Ihrer Operation Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit dem Herzen (Herzklappe oder Aorta) nötig gewesen?

Ja Nein

Wenn ja, aus welchem Grund?

- a. Schlaganfall?

Ja Nein

Wenn ja, wann? _____

- b. Herzinfarkt?

Ja Nein

Wenn ja, wann? _____

- c. Bewusstlosigkeit?

Ja Nein

Wenn ja, wann? _____

- d. Herzrasen?

Ja Nein

Wenn ja, wann? _____

- e. Reanimation?

Ja Nein

Wenn ja, wann? _____

- f. Infektion der Herzklappe?

Ja Nein

Wenn ja, welche und wann? _____

4. Wie würden Sie Ihre Belastbarkeit im Alltag beurteilen?

- a. Sind Sie **völlig** beschwerdefrei, bei normaler körperlicher Belastung?

Ja Nein

- b. Haben Sie eine leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit?

- c. Besteht in Ruhe und bei leichter körperlicher Tätigkeit Beschwerdefreiheit?

Ja Nein

- d. Haben Sie eine stärkere Einschränkung der Belastbarkeit?
Wohlbefinden in Ruhe, aber Beschwerden schon bei **leichter** körperlicher Tätigkeit?

Ja Nein

e. Bestehen **schon in Ruhe Beschwerden**, die bei jeder körperlichen Tätigkeit an Intensität zunehmen?

Ja Nein

5. Welche Medikamente nehmen sie aktuell ein?

a. Blutverdünner

1. ASS100 – Acetylsalicylsäure

2. Marcumar – Phenprocoumon

3. Clexane – Heparin

4. Pradaxa – Dabigatran

5. Xarelto – Rivaroxaban

6. Eliquis – Apixaban

Wenn ja, seit wann und wie häufig?

Grund der Einnahme?

b. Herzmedikamente

Ja Nein

Wenn ja, seit wann? Welche?

6. Aktueller Hausarzt / Kardiologe:

7. Wie können wir Sie im Falle weiterer Fragen erreichen? (Telefon/Adresse)

Gibt es aus Ihrer Sicht noch etwas was ihnen bezüglich der Operation an Ihrem Herzen
verbesserungswürdig erscheint/was wir in Zukunft verbessern können?

VIELEN DANK FÜR IHRE MÜHE !

Einverständniserklärung

Einverständniserklärung zur Informationserteilung

Name: _____
Straße: _____
PLZ/Stadt: _____

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass Informationen und/oder Untersuchungsbefunde über meinen Gesundheitszustand durch meinen behandelnden Hausarzt, Kardiologen und/oder Radiologen an das Universitäre Herzzentrum Hamburg erteilt werden dürfen.

Datum, Unterschrift

Name, Anschrift und Telefonnummer meines Hausarztes: _____

Name, Anschrift und Telefonnummer meines Kardiologen: _____

Zuweisungsbrief



Universitäres Herzzentrum
Hamburg

Ein Unternehmen des UKE

Klinik und Poliklinik für
Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph. D.
Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 74105-2440
Telefax: (040) 74105-4931
hcr@uke.de
www.uhz.de

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Martinstraße 52 20246 Hamburg

Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. C. Detter
Telefon: (040) 7410-58949
Telefax: (040) 7410-57926
detter@uke.de

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

zum Zweck der Qualitätssicherung erfolgt derzeit an unserem Zentrum eine Datenerhebung zur Optimierung der postoperativen Langzeitergebnisse nach Herzklappenersatz. Im Rahmen dessen benötigen wir echokardiographische Verlaufsdaten, wie Druckgradienten, KÖF, Ejektionsfraktion, etc.

Im Interesse der von Ihnen langjährig betreuten Patienten bitten wir Sie um Mitteilung der Befunde der letzten echokardiographischen Untersuchung. Falls es Ihnen möglich ist, würden wir uns auch sehr über weitere bzw. ältere Echokardiographiebefunde freuen, gerne per Telefax oder auf dem Postweg.

Wir möchten uns bei Ihnen im Namen des gesamten Herzzentrums herzlichst für Ihre freundliche Zusammenarbeit bedanken!

Folgende Patienten wurden in unserem Hause operiert:

Name	Geb.-Datum	OP-Datum
------	------------	----------

Postadresse/ Faxnummer:

Herr
Prof. Dr. med. Christian Detter
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Universitäres Herzzentrum
Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefax: (040) 7410- 57926

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. C. Detter
Stellv. Direktor der Klinik



GL Systems Certification GL Systems Certification
Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH
Ein Unternehmen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
IK-Nr.: 260200990
HRB 91981
Steuer-Nr. 27/256/00030
USt-IdNr: DE814740718
Finanzamt Hamburg-Nord

Geschäftsführerin Dr. med. Karin Overlack
Ärztlicher Leiter:
Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph. D.
Stellv. Ärztlicher Leiter:
Prof. Dr. med. Stephan Willems
Pflegerische Leiterin: Barbara Napp

Bankverbindung:
HSH Nordbank
Kto.-Nr.: 1 000 105 293
BLZ: 210 500 00
IBAN-Nr.: DE36210500001000105293
BIC Code: HSHNDE33 (Kiel)

10. Danksagung

Mein Dank gilt dem Direktor des Universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner für die Überlassung des Themas, der Patientenmaterialien, Patientendaten und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Detter für die hervorragende Unterstützung und geduldige Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich bedanken. Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Schön für die statistische Wegbereitung meiner Arbeit und die hervorragende Betreuung in allen statistischen Fragen.

Ich möchte diese Arbeit meinen Eltern Monika und Reinhard Kloß widmen, ohne deren beispiellose Unterstützung das Studium der Zahnmedizin und diese Promotion nicht möglich gewesen wären.

Danken möchte ich außerdem meinem Ehemann Peyman Etedali, der mich während der Promotion geduldig begleitet, tatkräftig unterstützt und immer wieder motiviert hat. Weiterer Dank gilt meinem Kollegen Tarik Al-Saydali für eine hervorragende Zusammenarbeit und Unterstützung sowie fortlaufende Motivation ohne den diese Arbeit wahrscheinlich nicht zu Stande gekommen wäre. Auch Olesja Frick möchte ich herzlich für Rat und Tat danken.

11. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: