

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. P.M. Dohmen

**Klinische Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von isolierten
Aortenklappenstenose mit Hilfe der nahtlosen Bioprothesen im Vergleich mit
konventionellen Bioprothesen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Laura Maroto Pérez
geboren am 17.01.1982 in Valladolid
aus Schwerin

Datum der Einreichung: 15.09.2017

Datum der Verteidigung: 17.04.2018

Gutachter:

1. PD Dr. med. Harald Hausmann. MediClin Herzzentrum Coswig
2. PD Dr. med. Evgenij Potapov. Deutsches Herzzentrum Berlin
3. Prof. Dr. med. P.M. Dohmen. Universitätsmedizin Rostock.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einführung	
1.1. Aortenklappenstenose. Konventionelle chirurgische Behandlung	6
1.2. Minimal-invasive Aortenklappenchirurgie	12
1.2.1. Ministernotomie	12
1.2.2. Rechts anteriore Minitorakotomie	13
1.2.3. Evidenz der MIC Chirurgie	17
1.3. Nahtlose Klappenprothesen	19
1.3.1. Medtronic Enable 3F	20
1.3.2. Edwards Intuity Elite	21
1.3.3. Perceval S	23
1.3.4 Evidenz der nahtlosen Bioprothesen	28
2. Zielstellungen und Methodik	
2.1. Ziel und Methodik	29
2.2. Patientenauswahl	30
2.3. Statistik Analyse	31
2.4. Gruppen-Beschreibung	31
3. Studien-Ergebnisse	36
3.1. Nahtlose durch RAMT (Gr. 1) vs. nahtlose durch LS (Gr. 2)	36

3.2 Nahtlose (Gruppe 2) vs. gestentete (Gruppe 3) beide via LS	41
3.3. Nahtlose durch RAMT (Gr. 1) vs. gestentete durch LS (Gr. 3)	45
4. Zusammenfassung	49
5. Diskussion	51
5.1 Allgemeine Findungen	51
5.2 Hauptfindungen	53
5.2.1 Klinische Anwendung von “nahtlosen” Aortenklappenprothesen	53
5.2.2. Unterschiedliche chirurgische Zugangswege und deren klinischer Einfluß	56
6. Literaturverzeichnis	59
7. Eidesstattliche Versicherung	69
8. Lebenslauf	70
9. Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Aortenklappeninsuffizienz
AKS	Aortenklappenstenose
AMI	akuter Myokardinfarkt
AV	atrio-ventrikulär
BMI	body mass index
CE	Europäische Gemeinschaft
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
HLM	Herz- Lungenmaschine
ICR	Intercostalraum
ITS	Intensivstation
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LS	longitudinale Sternotomie
LV	linker Ventrikel

LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
LVOT	left ventricular outflow tract = linksventrikulärer Ausflußtrakt
MIC	minimalinvasive Chirurgie
MS	Ministernotomie
NI	Niereninsuffizienz
OP	Operation
pAVK	periphere Verschlusskrankheit
PDS	Polydioxanon
PHT	pulmonale Hypertonie
PPM	patient prosthesis mismatch
PVL	paravälvulares Leck
RAMT	rechts anteriore Minithorakotomie
SM	Schrittmacher
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TE	Thromboembolie
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
WHS	Wundheilungstörungen
X-Zeit	Aortenklemmzeit

1. EINFÜHRUNG

1.1. Aortenklappenstenose. Konventionelle chirurgische Behandlung

Die Aortenklappenstenose (AKS) ist das häufigste Aortenklappenvitium in Europa und Nordamerika. Die Inzidenz liegt zwischen 2 und 4 % bis zum 65. Lebensjahr und steigt auf bis zu 8 % ab dem 85. Lebensjahr an^{1,2}. Die Ursache ist in den meisten Fällen erworben: eine degenerative kalzifizierte Aortenklappenstenose geht einher mit einer Einschränkung der Segelbewegungen durch Kalziumablagerungen und führt somit zur Flussbehinderung über die Aortenklappe (AK)². Die hochgradige AKS bei normaler linksventrikulärer Funktion ist mit Hilfe von transthorakaler Echokardiographie (TTE), ggf. transösophagealer Echokardiographie (TEE), klar zu diagnostizieren: mittlerer Gradient an der AK > 40 mmHg, maximal berechnete Klappenöffnungsfläche (KÖF) < 1 cm²/m², indexed KÖF < 0.6 cm²/m²¹. Der linke Ventrikel (LV) wird somit druckbelastet und führt zur Entwicklung einer LV-Hypertrophie.

Obwohl die betroffenen Patienten sehr lange asymptomatisch bleiben können bei uneingeschränkter Lebensqualität liegt das jährliche Risiko eines plötzlichen Todes bei 1 %^{1,2}. Symptomatisch werden die Patienten erst, wenn die Kompensationsmechanismen versagen. Hauptsymptome sind Angina Pectoris, Luftnot und Synkope. Sobald die Symptome auftreten ändern sich die Prognosen dramatisch. Ohne operative Behandlung sterben bis zu 50 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren¹. Die einzige kausale und kurative Behandlung der schweren AKS ist die Operation mit Einsetzen einer neuen Herzklappe, wie Van Geldorp und Kollegen³ darlegen. Sie beschreiben die verschiedenen Verläufe bei 179 Patienten mit schwerer symptomatischer AKS. 101 Patienten wurden nur konservativ behandelt aufgrund eines erhöhten operativen Risikos (n = 34), nicht vorhandener eindeutiger Symptome (n = 19), fraglicher schwerer AKS (n = 11), Ablehnung der Operation durch den Patienten (n = 9) sowie anderer unklarer Ursachen (n = 25). Die Überlebensrate in dieser Gruppe im Vergleich mit den 78 aktiv behandelten Patienten (chirurgische OP oder TAVI) betrug jeweils 77 % versus 93 % nach einem Jahr und 69 % versus 90 % nach zwei Jahren. Eine weitere Studie über Patienten mit schwerer AKS wurde von Brown und Kollegen⁴ durchgeführt. Von 297 symptomatischen Patienten wurden 30 % nicht operiert, sondern konservativ behandelt. Hier betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 2 % versus 62 % in der chirurgisch behandelten Gruppe. Auch bei asymptomatischen

Patienten (n = 325) war die Überlebensrate nach 10 Jahren doppelt so hoch als die der konservativ behandelten Gruppe (70 % versus 33 %). Bei asymptomatischen Patienten ist eine OP-Indikation immer noch umstritten, wobei einige Punkte nicht außer Acht gelassen werden sollten. Zum einen geben Patienten keine Symptome an, weil sie ihr Leben, zum Beispiel durch Reduzierung der täglichen Belastung, an ihre Erkrankung angepasst haben. Dabei ist beschrieben, dass bis zu 37 % der asymptomatischen Patienten bei Ergometrie Symptome entwickeln würden³. Zum anderen werden bei nur konservativ behandelter schwerer AKS die Kompensationsmechanismen versagen und zur Verschlechterung der LV-Funktion führen. Die postoperative Mortalität in dieser Patientengruppe ist dramatisch höher als bei Patienten, bei denen die OP-Indikation rechtzeitig gestellt wurde. Die Arbeitsgruppe um Connolly und Kollegen⁵ beschreibt eine Steigerung der Mortalitätsrate von bis zu 21 % bei Patienten mit LVEF < 35 %. Bei Patienten mit einer sogenannten „low flow, low gradient“-AKS, mit eingeschränkter LVEF und KÖF < 1 cm² sind die transvalvulären Gradienten bei schlechter Pumpfunktion nicht so hoch wie erwartet, und die Indikation zum Aortenklappenersatz (AKE) ist immer noch umstritten. Borowski und Kollegen⁶ führten eine Studie durch mit Patienten LVEF < 40 %. Dabei zeigten die Patienten mit „low gradient“ (mittlerer Gradient < 40 mmHg) eine vergleichbare Mortalitäts- und Komplikationsrate wie die mit „high gradient“ (> 40 mmHg). Die kontraktile Reserve des Myokards und die potentielle Verbesserung der Pumpfunktion nach dem Eingriff scheinen eine bedeutende Rolle zu spielen, müssen aber noch genauer erforscht werden.

Zusammenfassend kann aufgrund der aktuellen vorliegenden Daten ein unverzüglicher Aortenklappenersatz als Empfehlung ausgesprochen werden für alle Patienten mit schwerer AKS, solange diese für eine Operation geeignet sind. Der AKE mittels konventioneller Sternotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wird seit vielen Jahrzehnten durchgeführt und gilt bis heute als Goldstandard-Therapie¹.

OP-Technik

Der Zugang zum Herzen erfolgt durch eine longitudinale mediane Sternotomie (LS) und Perikard-Eröffnung. Nach systemischer Heparinisierung (ACT > 350) und Anlage von Tabaksbeutelnähten erfolgt die Kanülierung der Aorta ascendens sowie des rechten Vorhofes (Abb 1).

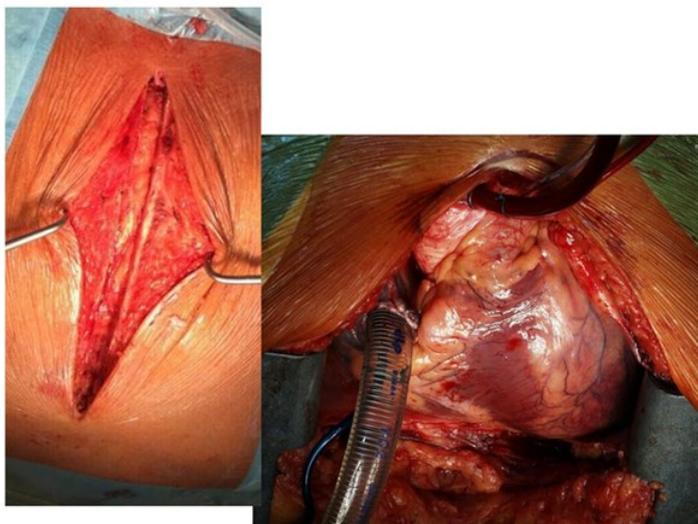


Abbildung 1: Konventionelle mediane Längst-Sternotomie (rechts). OP-Situs nach mediane Sternotomie (links).

Der LV-Vent-Katheter wird in die rechte obere Pulmonalvene unter direkter Sicht eingelegt und in den linken Ventrikel platziert. Nach Erreichen des vollen Flusses wird die Aorta ascendens abgeklemmt.

Die Kardioplegiegabe kann anterograd über die Aortenwurzel, falls keine bedeutende begleitende Aortenklappeninsuffizienz (AKI) vorliegt oder direkt über die Koronarostien erfolgen. Möglich ist auch eine retrograde Kardioplegiegabe über den Koronarsinus. Bei isoliertem Aortenklappenersatz kann entweder die warme Blutkardioplegie nach Calafiore angewendet werden, die alle 15-20 Minuten zugeführt wird, oder die kristalline Kardioplegie nach Bretschneider, die bis zu 180 Minuten Ischämiezeit erlaubt.

Bei Herzstillstand wird die Aorta quer eröffnet. Nach Inspektion der Klappe wird diese in toto exzidiert und der Annulus sorgfältig entkalkt. Dieser wird ausgemessen und in Abhängigkeit seiner Größe wird über die Maße der Prothese entschieden. Es werden mehrere gestochene filzunterstützte Klappennähte aus dem Ventrikel aortenwärts

vorgelegt, die Prothese auf diese aufgezogen und in den Annulus hinabgeführt. Alle Klappennähte werden geknüpft und abgeschnitten. Dabei wird darauf geachtet, dass die Koronarostien nicht verlegt sind. Nach Verschluss der Aortotomie mit doppelter fortlaufender Naht erfolgt die Entlüftung über die Kardioplegiekanülierung sowie die Freigabe der Koronarzirkulation durch Lösen der Aortenklemme. Nach vollständiger Herz-Erholung wird die extrakorporale Zirkulation (EKZ) beendet. Mit TEE werden die Dichtigkeit und Klappenfunktion kontrolliert. Danach folgt die komplette Dekanülierung mit Protamingabe (Heparin-Antagonisierung) und sorgfältige Blutstillung, sowie die Anlage eines temporären Schrittmacherdrahtes und Mediastinaldrainagen. Das Sternum wird mit Stahldrähten adaptiert und die Wunde schichtweise verschlossen.

Die perioperative Mortalität liegt bei Patienten bis zum 70. Lebensjahr bei 1–3 % und steigt dann an auf bis zu 4–8 % (durchschnittliche perioperative Mortalität 3–6 %) ^{1,2}.

Die 3-Jahres-Überlebensrate nach konventionellem AKE liegt bei 80 % und kommt somit der Sterblichkeitsrate der Normalbevölkerung gleichen Alters sehr nahe.

Eine Metaanalyse mit 13.216 Patienten, welche 80 Jahre oder älter waren, zeigte sehr gute Ergebnisse nach isoliertem AKE. Die postoperative Schlaganfallrate lag bei 2,4 %, dialysepflichtig waren 2,6 % und die Implantation eines permanenten Schrittmachers (SM) erfolgte bei 4,6 %. Die Überlebensrate nach ein, zwei, drei und zehn Jahren lag bei jeweils 87,6 %, 78,7 %, 65,4 % und 29,7 % ⁷.

Das Risikoprofil der heutigen herzchirurgischen Patienten verändert sich weltweit. Das Register der Amerikanischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (Society for Thoracic Surgery, STS) weist nach, dass sich die Anzahl der über 80-jährigen Patienten in den letzten zwei Jahrzehnten verdoppelt hat und aktuell bei 24 % liegt ⁸.

In Deutschland betrug 2015 der Anteil der Patienten, die 70 Jahre oder älter waren, 53 % (davon 14,8 % \geq 80 Jahre) ⁹. Diese Patienten weisen oft zusätzliche Risikofaktoren und Begleiterkrankungen auf, die das Operationsrisiko deutlich erhöhen können. Infolge dessen werden bis zu 30 % der Patienten als inoperabel eingestuft und erhalten keine operative Behandlung ²⁻⁴.

Zur Reduzierung der Operationsrisiken entwickelte man verschiedene Strategien, wie beispielsweise die interventionelle Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI),

die komplett ohne Herz-OP mit HLM und Allgemeinnarkose auskommt, sowie andere modifizierte chirurgische Verfahren.

Bei TAVI handelt es sich um eine Aortenklappen-Bioprothese, welche über die Aorta oder LV Apex in die Aortenklappenannulus-Position mit Hilfe eines Ballons eingesetzt wird.

Allerdings wird bei dieser Prozedur die nativ verkalkte Aortenklappe nicht exziiert, sondern in den AK-Annulus reingedrückt. Das kann zu Schlaganfällen führen (beschrieben sind Raten von bis zu 8,8 %) ^{10,11} und eine paravalvuläre Undichtigkeit oder ein sogenanntes paravalvuläres Leck (PVL) verursachen. Die signifikante PVL-Rate liegt bei 3,3 % bis 14 % und ist abhängig von Prothesentyp und -generation ¹⁰⁻¹³. PVL selbst hat sich als unabhängiger Risikofaktor für eine frühe postprozedurale Mortalität gezeigt ^{11,14}. Nicht ohne Bedeutung sind außerdem die mit TAVI verbundenen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen (die Inzidenz von AV-Block und Schrittmacher-Indikation liegt bei bis zu 26,5 %) und Gefäßkomplikationen an der Zugangsstelle (bis zu 11,2 %) ^{10,15}. Dazu treten in 4 % der Fälle akute Komplikationen auf, wie beispielsweise eine AK-Annulus-Ruptur, eine Verlegung der Koronararterien oder die Verletzung des linken Ventrikels. Diese Komplikationen verlangen eine sofortige Konversion mit Thorax-Eröffnung mit einer entsprechend sehr hohen mortalitätsbelasteten Situation. Die Rate einer Prothesen-Endokarditis nach TAVI ist auch nicht zu unterschätzen. In der Literatur liegt die Inzidenzrate bei bis zu 3,4 % pro Jahr (im Vergleich zu 0,3–1,2 % bei konventioneller AKE) mit einer Krankenhaus-Mortalität von 10 % bis zu 50 % ^{15,16}. Ein PVL, das nach diesem Eingriff bei bis zu 14 % eintritt, ist ein bekannter Risikofaktor für eine Prothesen-Endokarditis und kann sich bei diesen Patienten bedeutsam auswirken. Als weitere potentielle Ursache für eine Endokarditis beschrieben worden sind der große Stent bei der selbstexpandierbaren CoreValve-Prothese oder die suboptimale Position mit einer tiefen Freisetzung der Klappe im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) mit folgendem Kontakt zum anterioren Segel der Mitralklappe ^{15,16}. Überraschenderweise zeigen die Patienten, die nach einer TAVI-Endokarditis konventionell operiert wurden, eine gute Überlebensrate ¹⁵⁻¹⁷. Das unterstützt die Theorie, dass in vielen Fällen das operative Risiko dieser Patienten falsch eingeschätzt wurde.

Zum Kostenfaktor konnte Partner Trial¹⁸ eine deutliche Reduktion der Krankenhauskosten nach einer TAVI-Prozedur aufzeigen, nicht zuletzt aufgrund einer geringeren Wiederaufnahme der Patienten wegen kardialer Dekompensation. In Gegenteil, mehreren Studien beschrieben, mit der Implantation einer nahtlosen Klappenprothese, eine Kostenreduktion von bis zu 34 %^{12,13}.

Basierend auf den bisher vorliegenden Daten wird eine TAVI bei Hochrisiko-Patienten mit symptomatischer hochgradiger AKS empfohlen. Überprüft wird zur Zeit, ob auch Patienten mit moderatem Risiko davon profitieren können. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es aufgrund fehlender Langzeit-Ergebnisse nicht gerechtfertigt, Patienten mit einem intermediären Risiko mittels TAVI zu behandeln.

Aus dem Raster fallen diejenigen Hochrisiko-Patienten, deren Zustand noch zu gut für eine TAVI, aber zu schlecht für eine konventionelle AKE ist. Hier spielt die modifizierte chirurgische Therapie im Sinne einer minimal-invasiven Chirurgie (MIC) in Kombination mit neu eingeführten nahtlosen Klappenprothesen eine bedeutende Rolle.

1.2. Minimalinvasive Aortenklappenchirurgie

Die minimalinvasive Chirurgie hat zum Ziel, Trauma, operatives Risiko sowie Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Seit den 1990er Jahren sind verschiedene Verfahren beschrieben worden.

Die inzwischen als historisch zu bezeichnenden Verfahren wie parasternale Thorakotomie rechts (Abb. 2C) oder transverse Sternotomie (Abb. 2D) führten zu Thoraxinstabilität und Lungenhernien. Auch kann es zu Schwierigkeiten kommen bei der Umstellung auf Sternotomie bei intraoperativ aufgetretenen Komplikationen. Sie wurden aufgrund dessen aufgegeben.²⁰

Zum jetzigen Zeitpunkt stehen bei MIC Aortenklappenchirurgie die Ministernotomie (MS) und die rechts anteriore Minithorakotomie (RAMT) zur Verfügung (Abb. 2A und 2B).

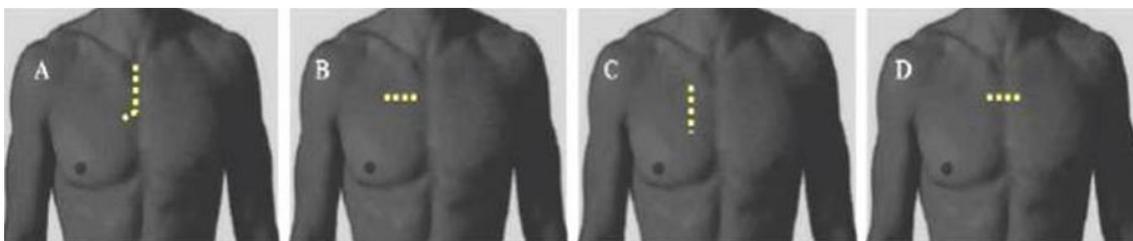


Abbildung 2: Unterschiedliche Verfahren der minimal-invasiven Aortenklappenchirurgie A: Ministernotomie; B: rechte anteriore Minithorakotomie; C: parasternale Thorakotomie; D: transverse Sternotomie (C und D aufgegeben)¹⁹.

1.2.1. Ministernotomie

Bei der Ministernotomie erfolgt eine 4 – 8 cm lange Hautinzision in der Mittellinie des Sternums vom Manubrium bis zum 3. oder 4. Interkostalraum (ICR). Nach Dissektion des subkutanen Gewebes folgt eine dem Hautschnitt entsprechende J-, L- oder T-förmige Ministernotomie. Die HLM wird durch Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Vorhofs angeschlossen (die periphere Kanülierung ist auch möglich). Die Kardioplegiegabe erfolgt durch einen retrograden Katheter in den Koronarsinus oder antegrad über die Aorta ascendens. Der links-Vent-Katheter wird in die rechte obere

Pulmonalvene unter Direktsicht eingelegt. Nach Erreichen der vollen Perfusion wird die Aorta abgeklemmt, aufgemacht und die AK exzidiert. In die Wunde wird CO₂ insuffliert, um das Risiko einer Luftembolie zu minimieren. Durch den limitierten Zugang ist die Entlüftung des Apex technisch sehr erschwert, weshalb die CO₂-Insufflation beim MIC-Verfahren überaus wichtig ist. Die weiteren Schritte entsprechen der Methode des konventionellen Klappenersatzes.

Dieser Zugang bietet eine hervorragende Exposition der Aorta ascendens und des superioren Mediastinum. Eine Schnittverlängerung bei Auftreten einer Komplikation ist schnell durchgeführt. Die Lernkurve ist schnell erreicht, da dieses Verfahren dem Chirurgen bereits vertraut ist, und der Gebrauch von MIC-Instrumenten ist nicht unbedingt erforderlich.

1.2.2. Rechts anteriore Minithorakotomie

Der erste Aortenklappenersatz durch eine rechte Thorakothomie wurde bereits 1993 beschrieben²¹. Für dieses Verfahren ist die Patienten-Selektion mit Schwerpunkt auf ihre Anatomie wichtig.

Miceli und Kollegen²² empfehlen die Durchführung einer präoperativen Thorax-Computer-Tomographie (CT), die besonders bei der Lernkurve hilfreich ist. Auswahlkriterien sind dabei folgende:

- a) mindestens die Hälfte der Aorta ascendens muss rechts vom Sternumrand im axialen CT-Schnitt auf der Pulmonalklappen-Ebene liegen (Abb. 3 rechts),
- b) der Abstand zwischen Aorta und Sternum muss weniger als 10 cm sein (Abb. 3 rechts),
- c) der Winkel zwischen horizontaler und vertikaler Aortenklappen-Achse sollte grösser als 45 Grad sein (Abb. 3 links).

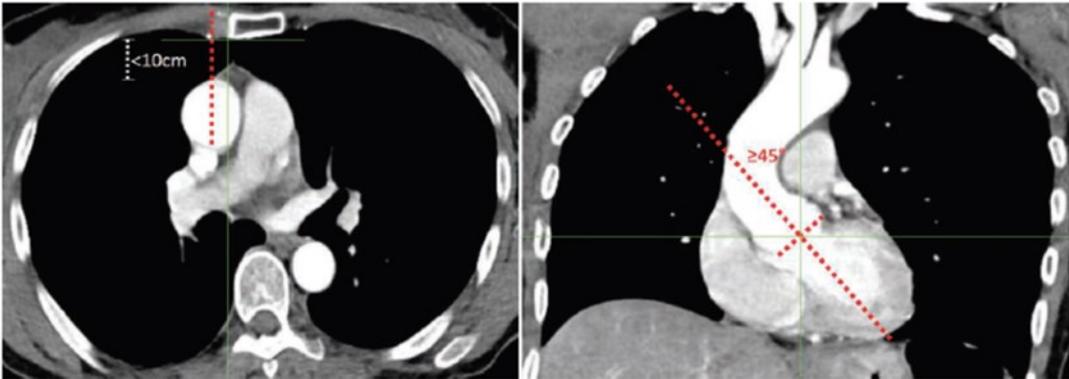


Abbildung 3. CT-Kriterien für die Patienten-Selektion²².

Unserer Meinung nach führt die routinemäßige Thorax-CT zu unnötiger Strahlenbelastung und die Kontrastmittelgabe zu eventueller Nierenschädigung. Aufgrund dessen haben wir in unserem Patientenkollektiv auf diese Untersuchung verzichtet.

Die operative Technik ist wie folgt: Zuerst erfolgt eine 5 – 6 cm lange Hautinzision im Bereich des 2. oder 3. ICR. Die dritte Rippe wird vom Sternum abgesetzt und die rechte Arteria mammaria interna und ihre begleitende Vene ligiert, wobei auch alternative Methoden beschrieben sind, die Rippe und Gefäß intakt lassen^{22,23}. Die venöse Kanülierung erfolgt entweder zentral am rechten Vorhof oder peripher mit einer „Multi-Stage“ Kanüle über die rechte Femoralvene (Abb. 4). Die arterielle Kanüle wird entweder an der Aorta ascendens oder durch die Arteria femoralis platziert. Über die rechte obere Pulmonalvene wird ein Vent-Katheter eingelegt und in den linken Ventrikel platziert. Möglich ist auch das Einsetzen des Vent-Katheters in die Arteria pulmonalis.

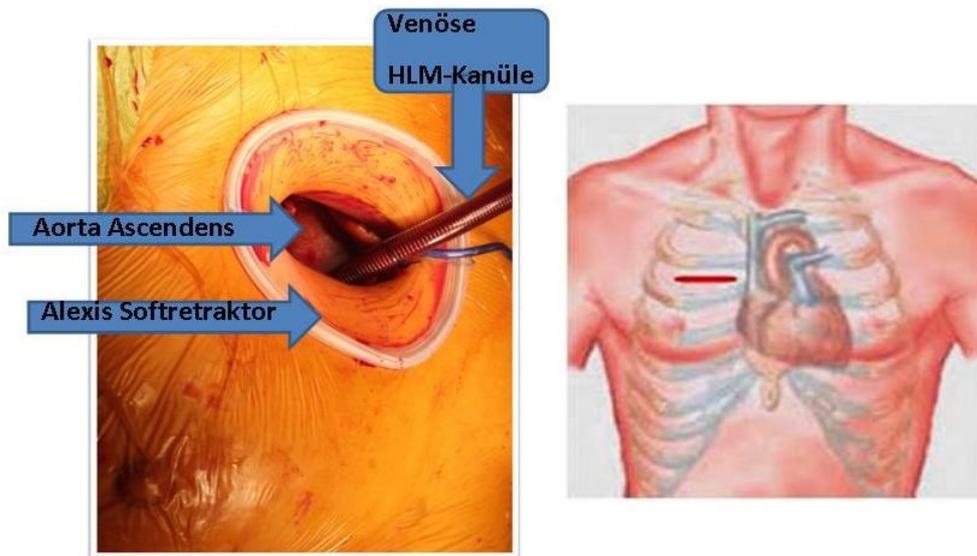


Abbildung 4. Links: OP-Situs vor dem Abklemmen der Aorta ascendens. Rechts: Schematische Darstellung der Minithorakotomie.

Nach Erreichen der vollen Perfusion wird die Aorta ascendens quer abgeklemmt und die Kardioplegie über eine Kanüle in die Aorta ascendens (sofern keine AKI vorliegt) oder direkt in die Koronarienostien (bei mittel- bis hochgradig begleitender AKI) infundiert. Dabei wird CO₂ kontinuierlich in den Thorax insuffliert. Die Aorta wird eröffnet und die verkalkte erkrankte Klappe in toto exzidiert (Abb. 5).

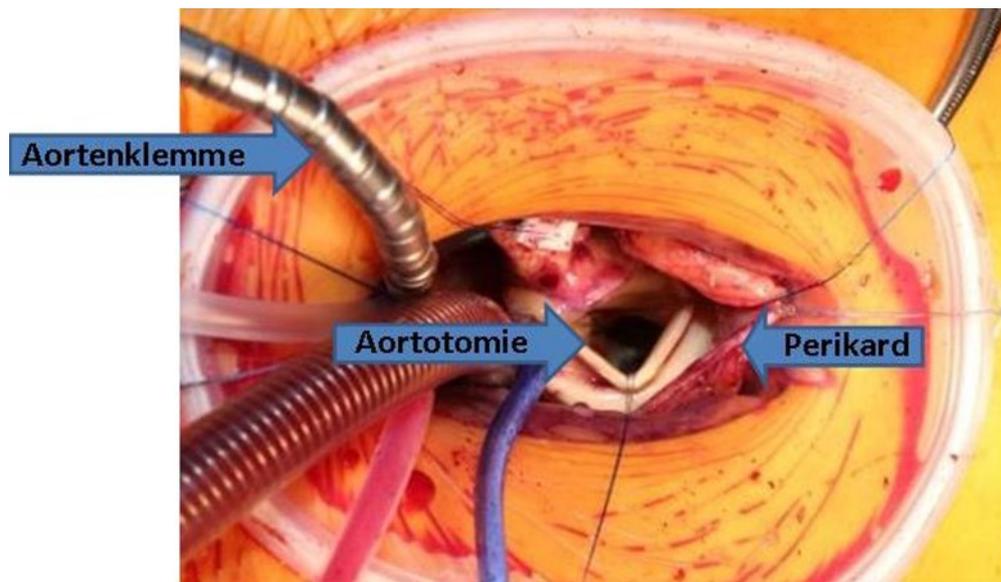


Abbildung 5. OP-Situs nach Abklemmen der Aorta ascendens, Aortotomie und Exzision der erkrankten Klappe.

Nach Aortenklappenersatz mit der ausgewählten Prothese wird die Aortotomie verschlossen. Die ventrikulären Schrittmacherdrähte werden vor dem Öffnen der Aortenklemme epikardial angebracht. Nach Entlüftungsmanövern des Herzens wird die kardiale Zirkulation wieder freigegeben. Nach der Dekanülierung folgt die Blutstillungsphase und das Anlegen von Drainagen. Schließlich erfolgt die Anheftung der Rippe an das Sternum und der schichtweise Wundverschluss. (Abb. 6).



Abbildung 6. OP-Narbe: kosmetisches Ergebnis.

Die RAMT ist technisch aufwändiger als die MS und Operationsdauer, HLM-Zeit und Aorta-Klemmzeit mit konventionellen gestenteten Prothesentypen sind deutlich länger als beim konventionellen Zugang oder die Ministernotomie²⁴. Dafür können Blutverlust und Fremdbluttransfusion geringer gehalten werden und es treten weniger Lungenversagen oder postoperatives Vorhofflimmern auf, wie in mehreren Publikationen beschrieben. Außerdem profitieren die Patienten, insbesondere die älteren mit osteoporotischem Sternum, von der Stabilitätserhaltung des Sternums. Das kann zu einer schnelleren Genesung und somit zu einem verkürzten Krankenhausaufenthalt führen²⁵⁻²⁷. Die neue Generation der nahtlosen und *Rapid-Deployment-*

Klappenprothesen könnte die Technik vereinfachen und infolgedessen die HLM- und Klemmzeit reduzieren²⁷.

1.2.3. Evidenz der minimalinvasiven Chirurgie

Minimalinvasive Verfahren werden sowohl von den zuweisenden Kardiologen als auch von den Patienten in zunehmender Zahl verlangt und stellen einen wesentlichen Bestandteil der AKE-Eingriffe dar. In ihrem Jahresregister listet die Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie für 2015 insgesamt 11.307 chirurgische AKE-Eingriffe, davon 26,7 % in MIC-Technik und somit mehr als doppelt so viel wie die im Jahr 2010 gelisteten 12,5 %^{9,28}.

Eine der ersten und größten Studien, die am Brigham and Women's Hospital, Boston, USA, durchgeführt wurde²⁹, berichtet über AKE durch Ministernotomie bei 890 Patienten, davon 157 \geq 80 Jahre. Die 30-Tage-Mortalitätsrate lag bei 2 %. Im Jahr 2015 publizierten Glauber und Kollegen²⁴ eine Kohorte von 593 Patienten mit AKE durch RAMT, mit einer Konversionsrate von 2,2 %, einer 30-Tage-Mortalitätsrate von 1,5 % und einer Schlaganfallrate von 1,5 %. Gilmanov und Kollegen²⁵ führten eine *propensity-matched*-Studie bei 182 Patientenpaaren mit AKE im LS- und MIC-Verfahren (MS und RAMT) durch. Die Mortalität war identisch in beiden Gruppen (1,64 %). Die MIC-Gruppe zeigte eine statistisch signifikant kürzere Beatmungszeit, eine geringere neu aufgetretene Vorhofflimmern-Inzidenz (VHF) sowie eine geringere Fremdbluttransfusionsrate. Eine Metaanalyse von Phan und Kollegen³⁰ beschrieb eine reduzierte Niereninsuffizienzrate postoperativ im MIC-Patientenkollektiv im Vergleich mit LS. Eine *propensity-matched*-Vergleichsstudie zwischen RAMT und LS bei 80-jährigen Patienten oder älter erbrachte eine signifikant niedrigere Schlaganfallrate in der RAMT-Gruppe (0 versus 4 %), eine kürzere Beatmungszeit und eine verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer. Auch war der Pflegebedarf nach Entlassung aus dem Krankenhaus deutlich niedriger in der MIC-Gruppe (26,5 % versus 44,3 %). Andere Komplikationen traten gleichmäßig in beiden Gruppen auf¹⁹.

Diese Ergebnisse, zusammen mit weiteren, ähnlichen Publikationen, lassen die Schlußfolgerung zu, dass die MIC-Eingriffe sicher und reproduzierbar sind und die postoperativ aufgetretene Komplikationsrate mit der der konventionellen Verfahren vergleichbar ist.

Mehrere Publikationen haben auch MIC und TAVI verglichen. Das Risikoprofil sollte per Definition höher bei den TAVI-Patienten sein. Diesbezüglich beschrieben ElBardissi und Kollegen³¹ eine Kohorte von 249 Patienten über 80 Jahre, die aufgrund eines hohen präoperativen Risikos als inoperabel eingeschätzt wurden. Bei diesen Patienten erfolgte schließlich eine AKE durch MS mit einer Mortalitätsrate von 3 % und einer 10-Jahre-Überlebensrate, die der Sterblichkeitsrate der Normalbevölkerung gleichen Alters sehr ähnlich war.

In einer *propensity-matched*-Studie verglichen Santarpino und Kollegen³² 122 Patienten nach Perceval-S-Implantation (davon 62,3 % durch MIC-Technik operiert) mit 122 TAVI-Implantationen. Die PVL-Rate war signifikant höher in der TAVI-Gruppe: 13,5 % versus 0 % ($p = 0,027$). Dabei wiesen die Patienten mit PVL eine Mortalitätsrate von 20 % versus 0 % in der chirurgischen Gruppe ($p = 0,036$) auf. Miceli und Kollegen³³ führten eine *propensity-matched*-Studie (TAVI versus RAMT-AKE) durch. Die 30-Tage-Mortalitätsrate und die Schlaganfallrate waren höher in der TAVI-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz, und ein PVL lag vor bei 65 % der TAVI-Patienten versus 2,7 % ($p < 0,001$). Biancari und Kollegen¹³ fanden eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalitätsrate bei TAVI als bei MIC-AKE (5,3 % versus 2,6 %) sowie häufiger postprozedural auftretendes PVL (14,1 % versus 0,3 %) und SM-Implantation (17,3 % versus 9,8 %).

Alle publizierten Evidenz-Arbeiten über MIC-AKE bei Hochrisiko-Patienten beschreiben eine vergleichbare oder sogar bessere Mortalitäts- und mittelfristige Überlebensrate im Vergleich mit AKE durch konventionelle Sternotomie. Bei älteren Patienten führte der MIC-AKE zu einer besseren postoperativen Lungen- und Nierenfunktion, weniger Fremdbluttransfusion, kürzerem Krankenhausaufenthalt und niedrigerem Pflegebedarf³⁴. Dazu erbrachten die meisten Studien bessere Ergebnisse im Vergleich mit TAVI. Dabei darf man nicht außer Acht lassen, dass per Definition TAVI-Patienten ein höheres Risikoprofil aufweisen als chirurgische Patienten, und selbst bei durchgeführtem *propensity-matching-Verfahren* mehrere Faktoren nicht vergleichbar bleiben, wie zum Beispiel *patient frailty*. Das könnte zu einem Bias führen und die Mortalitäts- und Komplikationsrate in der chirurgischen Gruppe geringer ausfallen lassen.

1.3. Nahtlose Klappenprothesen

Nahtlose Herzklappenprothesen, die ohne Nähte schnell implantiert werden können, sind nicht neu. Bereits 1963 beschrieben Magovern und Cromie ein Kugelklappenmodell, das ohne Nähte in die Aorta fixiert werden konnte³⁵ (Abb. 7). Dieses bestand aus einem Silikon-Ball in einem Titan-Käfig. Insgesamt wurden 7.300 solcher Magovern-Klappen implantiert und eine Überlebensrate von bis zu 42 Jahren nachgewiesen. Leider traten zahlreiche Komplikationen wie PVL, Hämolyse, erforderliche SM-Implantation und Thromboembolien (TE) auf³⁶. Aufgrund dessen wurde diese Technik aufgegeben und das allgemeine Interesse an den nahtlosen Klappen erlosch vorerst.

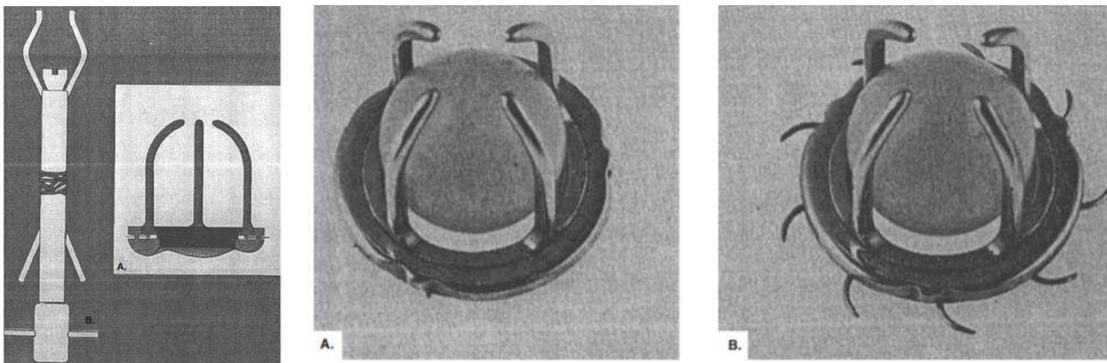


Abbildung 7: Magovern-Prothese . Fixierungssystem vor (A) und nach (B) Freisetzen der Prothese³⁵

Die erste Transkatheter-Aortenklappen-Implantation führten Cribier und Kollegen im Jahr 2002 durch³⁷. Mit der Vermeidung von Vollnarkose und HLM erscheint es als optimale Alternative zum konventionellen AKE. Da dabei jedoch, wie bereits beschrieben, die verkalkte native AK nicht entfernt wird, weist diese Methode eine hohe PVL-Rate einschließlich der damit einhergehenden höheren Mortalitätsrate auf. Auch wenn bereits eine neue Klappengeneration entwickelt wurde und die PVL-Rate abgesenkt werden konnte bleibt diese deutlich höher als bei konventionellen Bioprothesen. Auch führen Maßnahmen zur Minimierung von PVL wie nachträgliche Ballondilatation oder Einsetzen größerer Prothesen zu einem erhöhten Auftreten von AV-Block mit erforderlicher SM-Implantation.

Die optimale Kombination scheint zu sein, die native Klappe zu entfernen und eine neue Prothese einzusetzen durch einen weniger invasiven Eingriff als beim konventionellen AKE.

Das Interesse für minimalinvasive Operationstechniken erweckte daraufhin wieder und die Forschung um nahtlose Klappenprothesen lebte wieder auf. Dabei blieben die Ziele gleich, die bereits Magovern verfolgte. Aktuell erlauben die nahtlosen Klappen eine vereinfachte Implantationstechnik ohne Fixierungsnähte, die zu kürzeren HLM- und Aorten-Klemmzeiten (X-Zeit) führt. Dazu bieten solche Prothesen größere valvuläre und supra-valvuläre Diameter an, die die Gradienten postoperativ minimieren³⁸⁻⁴². Bis heute wurden drei nahtlose Bioprothesen entwickelt: Medtronic 3F Enable (Medtronic, Minneapolis, USA), die nicht mehr klinisch eingesetzt wird, Perceval S (Livanova, Saluggia, Italien) und Intuity Elite (Edwards Lifesciences, Irvine, USA).

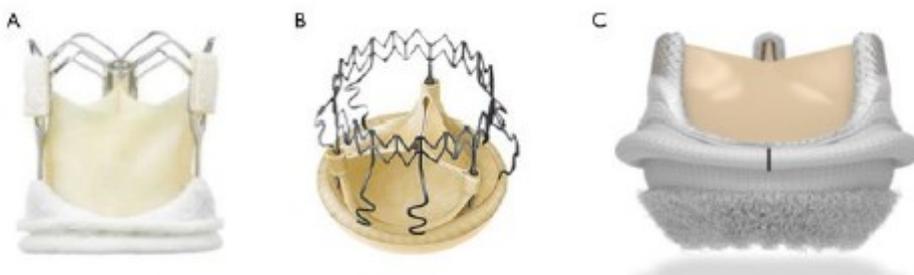


Abbildung 8. Nahtlose Klappenprothesen: A: 3F Enable, B: Perceval S, C: Intuity Elite. Quelle: www.semthorcardiovascsurg.com.

1.3.1. Medtronic 3F Enable

Die Medtronic 3F Enable Bioprothese wurde 2009 eingeführt. Sie besteht aus Pferde-Perikard, das auf einem mit Polyester ausgekleideten Nitinol-Stent aufgehängt und um ein Nitinol-Metallgerüst erweitert ist. Die Klappe wird intraoperativ in gefaltetem Zustand unter Verwendung einer Einführhilfe und einer Führungsnaht in Position gebracht. Nach der Selbstentfaltung nimmt sie ihre eigentliche Form ein, dank ihrer Nickel-Titan-Legierung, welche in kaltem Zustand flexibel ist und bei Erwärmung in die ursprüngliche Form zurückkehrt. Ihre Position hält sie durch radiär ausgerichtete Kräfte. Nach dem Eintreten einzelner Fälle von Klappendislokation und PVL nahmen die Chirurgen Abstand von diesem Prothesenmodell und im September 2015 wurde es schließlich wegen seines schlechten kommerziellen Erfolges vom Markt genommen⁴³⁻

1.3.2. Edwards Intuity Elite

Technische Aspekte

Die 2012 eingeführte nahtlose Klappe Edwards Intuity ist eine Kombination aus einem ballonexpandierbaren Stent und der Edwards Perimount Prothese (Rind-Perikardgewebe) und erhielt im Jahr 2014 die CE-Zulassung.

Die Rinderperikard-Bioprothese (Perimount Magna Ease) ist auf einem ballonexpandierbaren Edelstahl-Stent fixiert. Durch ein antikalzifizierendes Fixierungsverfahren (Thermaflox) der Klappensegel sowie die Abdichtung durch ein Polyesterband des Stents wird die Klappe haltbar gemacht. Das Implantationssystem besteht aus einem verformbaren Rohrgriff in den ein integrierter Ballonkatheter eingesetzt wird. Es wird mittels drei Führungsnähten in den Aortenannulus eingebracht und anschließend mittels eines Ballondilatationsystems gedehnt und fixiert. Die Führungsnähte müssen geknüpft werden, und während der Ballondilatation entfaltet sich das ventrikulär sitzende Metallgerüst des Klappenrings und sorgt für sicheren Halt. Die Klappe ist in der Größe von 19 mm bis 27 mm erhältlich.

Da die Führungsnähte geknüpft werden müssen wird dieses Modell von einigen Chirurgen nicht als echte nahtlose Klappe wahrgenommen, sondern als eine *Rapid-Deployment* -Bioprothese.

Implantationstechnik

Die Schritte bis zur Klappenimplantation sind die gleichen wie beim konventionellen AKE. Nach Aortotomie und Entfernung der nativen Klappe folgt die sorgfältige Entkalkung des Annulus und die Bestimmung der Prothesengröße. Es werden drei Führungsnähte am Nadir von jedem Klappensinus gestochen und oberhalb des Annulus und durch den Prothesenring zurückgeführt. Die Führungsnähte vereinfachen und versichern den korrekten Sitz der Prothese im Aortenannulus. Das Implantationssystem wird an der Klappe befestigt und der Ballonkatheter durch die Klappe eingeführt. Für 10 Sekunden wird es auf einen bestimmten Druck (4,5 atm für Prothesen 19–23 mm und 5 atm für 25–27 mm) aufgeblasen. Nach Überprüfen der korrekten Positionierung der Klappe sowie der Durchlässigkeit der Koronarostien werden die Führungsnähte

geknüpft und abgeschnitten und die Klappenhalter zusammen mit dem Ballonkatheter entfernt. Die Aortotomie wird verschlossen und die Operation standardüblich weitergeführt (Abb. 9).

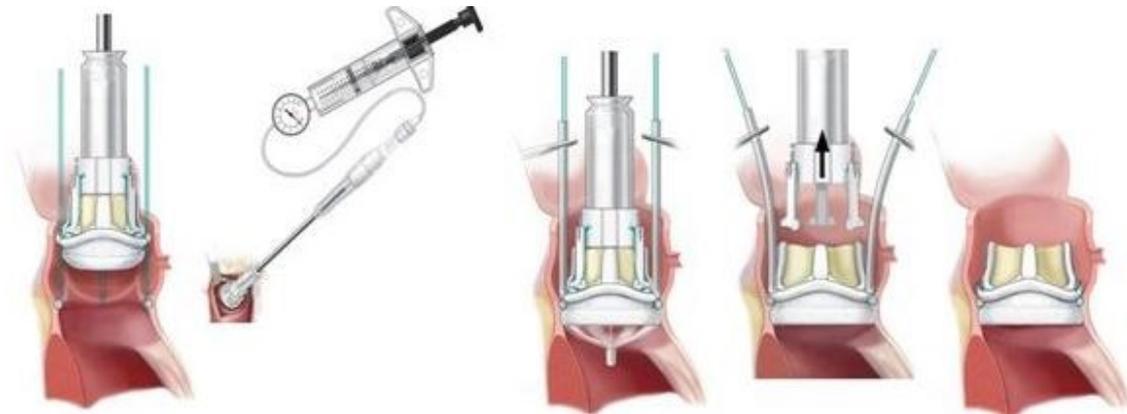


Abbildung 9. Edwards Intuity Elite Implantationsschritte⁴⁶

Evidenz

Die europäische prospektive Multicenter-Studie TRITON untersuchte 152 Patienten mit Aortenklappenstenose⁴⁶. Die erfolgreiche Klappenimplantation erreichte 96,1 % die 30-Tage-Mortalitätsrate lag bei 2,1 %. Eine signifikante PVL-Rate (2+) wurde bei 1,4 % der Patienten diagnostiziert, eine SM-Implantation sollte bei 5 % der Patienten erfolgen. Haverich und Kollegen⁴⁷ beschrieben in einer erweiterten Patientenkohorte (n = 287) und nach einem Follow Up von 3 Jahren die hämodynamischen Parameter mit niedrigeren und stabileren Gradienten.

Bei der in Nordamerika durchgeführten TRANSFORM-Studie wurde der Verlauf von 889 Patienten mit einem Edwards Intuity Elite Aortenklappenersatz untersucht⁴⁸. Bei 60 % der Eingriffe wurde ein minimalinvasives Verfahren angewendet. Die Klappe wurde bei 94,5 % der Patienten erfolgreich implantiert. Die Mortalität lag bei 0,8 %, die signifikante PVL-Rate bei 0,2 % und eine SM-Implantation bei neu aufgetretenem AV-Block bei 11,9 %. Bisher wurde weder von einer Klappendegeneration noch von einer Klappenthrombose berichtet.

Der CADENCE-MIS Trial war eine prospektive, randomisierte Studie, die zwei Patientengruppen mit isolierter AKS untersuchte. Eine Patientengruppe erhielt eine

Edwards Intuity Elite-Klappe durch MS implantiert und die andere eine konventionell gestentete Klappe durch LS⁴⁹. Mortalitäts- und Komplikationsraten waren vergleichbar, bessere Ergebnisse erbrachte die Edwards Intuity Elite Klappe mit einer niedrigeren Klemmzeit, einem geringeren *Patient Prothesis Mismatch* (PPM) und besseren Gradienten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Andreas und Kollegen⁵⁰, die 116 Patienten mit Edwards Intuity Klappen mit 132 Patienten mit Edwards Perimount Magna Ease verglichen.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann diese Klappenprothese als sicher, effektiv und reproduzierbar angesehen werden. Ebenso positiv ist, dass sie sich auch über minimalinvasive Zugänge implantieren lässt. Die Ursache der hohen Rate der SM-Implantation in der amerikanischen Studie ist noch nicht klar definiert. Die Intuity Elite Klappe hat mehrere Vorteile. Zum einen wird die Prothese nicht gecrimpt, und somit nicht so viel manipuliert wie bei TAVI oder der Perceval-Prothese, zum anderen hat sie ein kleineres Profil als die Perceval S und die Aortotomie muss nicht höher als routinemäßig durchgeführt werden. Außerdem könnte eine begleitende Bypass-Operation genauso problemlos wie bei der konventionellen OP erfolgen. Schließlich handelt es sich dabei um die Modifikation der Perimount Magna Ease Bioprothese, die bereits sehr gute Langzeit-Ergebnisse in Bezug auf Haltbarkeit gezeigt hat. Als Nachteil kann sich erweisen, dass bei der Implantation der Chirurg keine Direktsicht auf den Annulus hat und bei einer inkorrekten Platzierung eine neue Prothese verwendet werden muss. Außerdem könnte der Stent, der in der LVOT liegt, zu einer Herausforderung werden, sollte eine Re-Operation erforderlich sein.

1.3.3. Perceval S

Technische Aspekte

Die Perceval Klappe ist eine biologische Prothese die im Januar 2011 die CE-Zulassung erhielt. Die aus Rinderperikard hergestellte Prothese ist auf einem selbstexpandierbaren Nitinol-Stent fixiert. Durch ein antikalzifizierendes Fixierungsverfahren (Homocysteinsäure) sowie der Carbofilm-Ummantelung des Nitinol-Stents wird sie haltbar gemacht. Der Stent besteht aus einem Einfluss- und einem Ausflusstraktring, die durch 9 Nitinol-Verbindungsstreben miteinander verbunden sind. Diese Struktur stützt

die Prothese ab und hält sie gleichzeitig in Position durch radiär ausgerichtete Kräfte, ohne dass permanente Nähte erforderlich sind. Die Klappe wird intraoperativ durch ein Implantationssystem atraumatisch radiär gefaltet und mittels einer Einführhilfe und mit drei Führungsnähten im Aortenannulus angebracht. Nach Prüfung der korrekten Lage wird sie entfaltet. Zur sicheren Gewährleistung des Halts wird eine Ballondilatation empfohlen. Der Stent passt sich der Anatomie ascendens Aorta an und entlastet somit die Spannung der Segel und verbessert damit die Haltbarkeit der Prothese. Zum jetzigen Zeitpunkt ist sie in Grösse S (19–21 mm), M (21–23 mm), L (23–25 mm) und XL (25–27 mm) erhältlich.

Implantationstechnik

Als Kontraindikation für die Implantation einer Perceval-Klappe gelten folgende Kriterien: isolierte AKI, Aortenannulus kleiner als 19 mm oder größer als 27 mm, Aortenwurzel-Dilatation, Aneurysma oder Dissektion der Aorta ascendens, sowie eine bikuspidale Klappe Typ 0 nach Sievers und Typ 1 und 2 bei Annulusasymmetrie. Eine aktive AK-Endokarditis gilt nicht unbedingt als absolute Kontraindikation. Es liegen Serien von Hochrisiko-Patienten vor mit sehr guten Ergebnissen nach Perceval-Implantation bei AK-Endokarditis¹⁷.

Vor der Implantation sollte mittels Echokardiogramm überprüft werden, dass das Verhältnis zwischen sinotubulärem Übergang und Annulus Durchmesser $\leq 1,3$ ist. Eine Ratio $> 1,3$ weist auf eine Dilatation der Aortenwurzel hin und gilt als Kontraindikation für eine Perceval-Implantation, wobei ein Aorta-ascendens-Ersatz mit nachfolgender Perceval-Implantation möglich ist.

Nach Auswahl der Zugangsart (LS, MS, RAMT) und allen einem konventionellen AKE entsprechenden Vorbereitungen wird die Aorta quer eröffnet. Von einer schrägen Aortotomie wird abgeraten, ein Aufspannen der Klappe bei der Implantation kann möglicherweise zu Schwierigkeiten beim Verschließen der Aortotomie führen. Die Aortotomie sollte höher als bei einem konventionellen AKE durchgeführt werden. Empfohlen sind mindestens 3,5 cm über dem Aortenannulus, da die Höhe vom Stent berücksichtigt werden muss. Wird die Aortotomie zu tief durchgeführt, könnte der Nitinol-Stent-Ausflussring beeinflusst sein oder angenäht werden. Die native Klappe

wird in toto exzidiert und der Annulus sorgfältig dekalzifiziert. Ein entscheidender Punkt bei der Perceval-Implantation ist die Wahl der richtigen Prothesengröße. Eine Überdimensionierung kann eine Annulus- und Aortaruptur, sowie einen AV-Block und eine Fehlfunktion der Klappe verursachen. Eine Unterdimensionierung kann zu erhöhten Druckgradienten und schlimmstenfalls zu einer Klappenmigration führen.

Jede Größeangabe (S, M, L und XL) gibt die untere und obere Grenze der jeweiligen Größe der Perceval-Klappe an (Abb. 10). Der transparente Obturator sollte leicht durch den Aortenannulus in den linken Ventrikel passen. Der weiße Obturator sollte oberhalb des Aortenannulus bleiben. Ist dies nicht der Fall sollte man die nächstgrößere Klappe wählen.

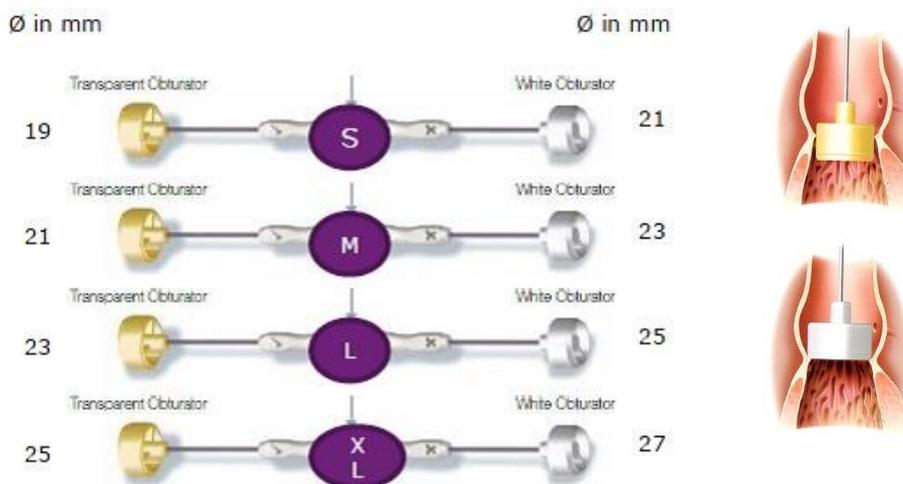


Abb 10: Perceval Sizers und Abmessen der Klappe. Quelle: Sorin Perceval Fortbildungsanleitung

Der Schlüssel für die richtige Positionierung der Klappe ist die korrekte Platzierung der Führungsnähte. Drei 4/0 Prolene-Nähte werden am Nadir eines jeden Klappensinus gestochen, dabei nicht tiefer als 2–3 mm unterhalb des Annulus und zurück 2–3 mm oberhalb des Annulus und durch den Einflussring (Abb. 11). Die Führungsnähte müssen während der Klappenfreigabe fest und in einem engen Winkel zum Halter angezogen werden. Die Klappe wird freigesetzt und eine Ballondilatation von 4 atm für 30 Sekunden durchgeführt.

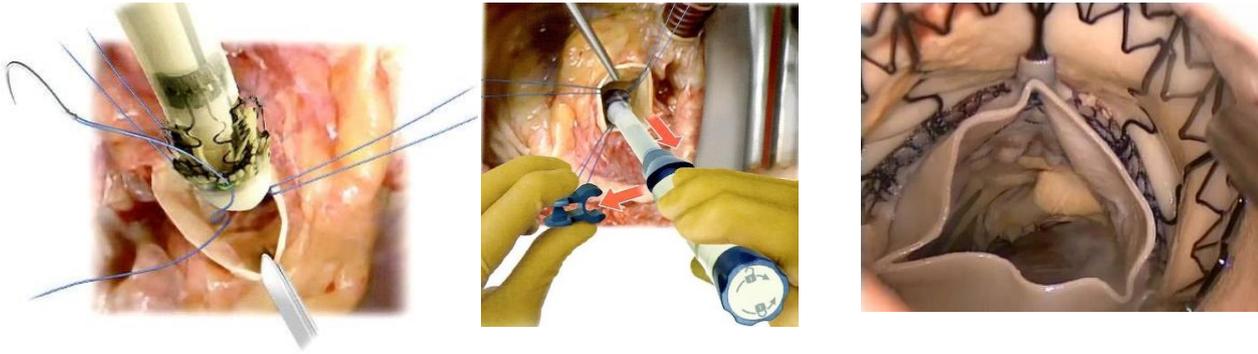


Abb 11: Schritte der Perceval S Implantation. Quelle: Sorin Perceval Fortbildungsanleitung

Nach Überprüfen der korrekten Positionierung der Klappe und der Durchlässigkeit der Koronarostien werden die Führungsnähte entfernt und die Aortotomie verschlossen.

Evidenz der Perceval-Klappe

Die Perceval-Klappe wurde erstmalig 2007 mittels LS bei 16 Patienten eingesetzt⁵¹. Die Ergebnisse waren hoffnungsvoll. In allen Fällen erfolgte die Platzierung der Klappe komplikationslos und es trat keine Prothesen-Dislokation auf. In nur einem Fall wurde ein leichtes PVL beschrieben und es war eine SM-Implantation bei neu aufgetretenem AV-Block erforderlich. Ein Patient verstarb am 9. postoperativen Tag aufgrund einer nicht auf die Prothese zurückzuführenden Komplikation.

Nach positiven Ergebnissen der PIVOT –Studie (30 Patienten älter als 75 Jahre) und der PIVOTAL-Studie (150 Patienten älter als 75 Jahre) erhielt die Perceval-Klappe die CE-Zulassung. Kurz darauf lagen Ergebnisse der Cavalier-Studie mit 585 Patienten älter als 65 Jahre vor. Die Daten aller drei prospektiven Multicenter-Studien zeigen folgendes: in 95,6 % der Fälle konnte die Klappe implantiert werden, meist mittels Sternotomie (74 % versus 26 % MIC); die 30-Tage-Mortalität lag bei 1,9 %, die Spätmortalität bei 1,4 %. Eine signifikante PVL-Rate trat früh postoperativ in 1,4 %, spät in 1 % der Patienten auf. Die früh postoperativ AV-Block-Rate und SM-Implantationsrate lag bei 6 %, spät bei 1,4 %. Ein Schlaganfall trat früh bei 1,6 % und spät bei 0,8 % der Patienten auf.

Weder Klappenthrombosen noch Klappendegenerationen wurden beschrieben. Die Gradienten zeigten sich niedrig und stabil nach einem Follow-Up von 5 Jahren⁴¹.

Kleinere Studien berichteten ähnliche Daten: erfolgreiche Klappen-Implantation 94–100 %, 30-Tage-Mortalitätsrate 0–9 %, Schlaganfallrate 0–3 %, signifikante PVL-Rate 0–8,7 %³⁰. Die SM-Implantationsrate bei neu aufgetretenem AV-Block ist sehr unterschiedlich. Die meisten Studien zeigen eine Rate zwischen 6–9 %. In einer multizentrischen Studie aus Kanada stieg sie allerdings auf bis zu 17 % an, in einem der Herzzentren sogar auf 21 %⁵². Eine mögliche Ursache könnten die radiär ausgerichteten Kräfte sein, diese sollten aber bei allen Implantationsgruppen mehr oder weniger gleichmäßig auftreten. Bouhout und Kollegen definierten als unabhängige Prädiktoren die Faktoren Alter > 85Jahre, kompletter Rechtsschenkelblock präoperativ, sowie präoperative KÖF. Diese sind allerdings umstritten und bedürfen weiterer Forschung. Auf jeden Fall sollten sie mit der Lernkurve und der Implantationstechnik eng verbunden sein.

Die Perceval-Klappe ist auch bei gleichzeitiger Trikuspidalklappenchirurgie, Vorhofflimmern-Ablation, aortokoronarem Bypass, persistierendem Foramen Ovale (PFO) und Myektomie geeignet⁸. Gerade angelaufen ist die PERSIST-Studie, eine prospektive, randomisierte multizentrische Studie, an welcher 1.200 Patienten teilnehmen werden. Ziel der Studie ist der Vergleich von Perceval-Klappe und gestenteter Bioprothese.

Zusammenfassend hat sich, die Perceval-Klappe als implantierbar und sicher erwiesen. Ihre Vorteile sind eine Implantationstechnik unter Direktsicht und man kann sie im Fall einer erforderlichen Repositionierung relativ einfach herausziehen, wieder crimpen und einen zweiten Versuch starten kann. Der Hauptnachteil liegt darin, dass die Prothese vor der Implantation gecrimpt wird und die Haltbarkeit dadurch negativ beeinflusst werden kann. Ein weiterer Nachteil ist das hohe Stent-Profil, das eine höher angesetzte Aortotomie bedingt und bei begleitender aortokoronarer Prozedur berücksichtigt werden muss.

1.3.4. Evidenz der nahtlosen Bioprothesen

Nahtlose Prothesen, gestentete Prothesen und TAVI wurden von mehreren Forschungsgruppen verglichen. Alle kamen zur Schlussfolgerung, dass die nahtlosen Prothesen im Vergleich mit gestenteten Klappen Klemmzeit und HLM-Zeit verkürzen, auch wenn ein minimalinvasives Verfahren ausgewählt wurde^{27,49,50,53}.

Der Vergleich mit TAVI ergab eine gleich hohe oder geringere Krankenhausmortalitäts- und Komplikationsrate, dafür eine signifikant geringere PVL-Rate, die in direktem Zusammenhang mit der mittelfristigen Mortalitätsrate steht^{12,13,33,54}. In einer Metaanalyse kamen Phan und Kollegen³⁰ zu dem Schluss, dass der Hauptvorteil der nahtlosen Prothese die weniger auftretenden PVL sind und damit einhergehend eine geringere Mortalität im Follow-Up als nach TAVI-Eingriffen.

2. ZIELSTELLUNGEN UND METHODIK

2.1. Ziel und Methodik

Von Mai 2014 bis Mai 2016 wurden 184 isolierte Aortenklappenersatz-Operationen (Bioprothesen) in unserem Herzzentrum MediClin Herzzentrum Coswig, Coswig, Sachsen-Anhalt, durchgeführt. Im Mai 2014 wurde der nahtlose Typ von Aortenklappenprothesen für die Behandlung der schweren Aortenklappenstenose klinisch eingeführt. Gleichzeitig startete das minimalinvasive Aortenklappenprogramm. Wir untersuchten retrospektiv insgesamt 89 Patienten, die in unserem Haus mit Aortenklappenersatz behandelt wurden.

Aufgrund der Neuheit dieser Technik des Aortenklappenersatzes stellen sich für uns folgende Fragen:

1. Sind die nahtlosen Klappenprothesen ein sicherer Aortenklappenersatz?
2. Wie stellt sich die chirurgische Handhabbarkeit dieses Aortenklappenersatzes im klinischen Einsatz dar?
3. Welcher Verlauf folgt nach einer nahtlosen Klappenprothesen-Implantation, treten besondere Komplikationen auf?
4. Welches hämodynamische Verhalten haben diese Prothesen?
5. Welche Vorteile oder Nachteile haben die nahtlosen Prothesen im Vergleich zu gestenteten Bioprothesen?
6. Ist die RAMT ein sicheres Verfahren?
7. Wie stellt sich die chirurgische Handhabbarkeit dieses Verfahren im klinischen Einsatz dar?
8. Sind der Verlauf und die Komplikationsrate mit denen der longitudinalen Sternotomie vergleichbar?
9. Welche Vorteile bringt dieser minimalinvasive Zugangsweg im Vergleich zur longitudinalen Sternotomie?

Die Patientenkohorte für unsere Studie wurde wie folgt verteilt: für die Lernkurve wurden die ersten nahtlosen Klappenprothesen bei 21 Patienten durch LS implantiert (Gruppe 2). Bei 28 Patienten erfolgten die Eingriffe durch eine RAMT (Gruppe 1). In Gruppe 3 untersuchten wir weitere 31 Patienten, bei welchen die Implantation einer gestenteten Bioprothese durch eine LS erfolgte. Gruppe 4 bestand aus 9 Patienten, bei welchen eine gestentete Bioprothese durch eine RAMT implantiert wurde (Gruppe 4).

Um die Vor- und Nachteile von nahtlosen Klappen zu evaluieren wurden Gruppe 2 und 3 verglichen. Um die chirurgischen Verfahren zu beurteilen wurden die Gruppe 1 und 2, sowie die Gruppe 1 und 3 verglichen.

2.2. Patientenauswahl

Einschlusskriterien für alle Patienten der Studie waren:

1. Vorhandensein einer Indikation zum isolierten biologischen Aortenklappenersatz bei hochgradiger AKS (mit oder ohne begleitende Aortenklappeninsuffizienz).
2. Vorhandensein einer Zustimmung für Operation und Datensammlung.

Ausschlusskriterien waren:

1. aktive Aortenklappenendokarditis
2. geplante begleitende Prozedur
3. Voroperationen am Herzen in der Anamnese
4. akuter Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten
5. Ablehnung von Operation oder Datensammlung

Für die Patienten mit geplanter Anwendung eines nahtlosen Klappentyps (Gruppe 1 und 2) galten als grundsätzliche Kontraindikation folgende zusätzliche Ausschlusskriterien:

- AK- und Annulusanatomie (bikuspide Aortenklappe Typ 0 nach Sievers, Aortenannulus < 19 mm oder > 27 mm sowie deutliche Asymmetrie des Aortenklappenannulus)
- Erkrankung der Aorta ascendens (Dilatation der Aorta ascendens oder Aortenwurzeldilatation, Aortendissektion)

Für die Patienten mit geplanter MIC (Gruppen 1 und 4) galten folgende Ausschlusskriterien:

- bekannte unbehandelte pAVK (kein peripherer Anschluss der HLM möglich), Thoraxdeformität
- Voroperationen am Thorax

Alle Eingriffe mit biologischem AKE durch RAMT (Gruppe 1 und Gruppe 4) und LS mit nahtloser Prothese (Gruppe 2) wurden von einem einzigen Chirurgen durchgeführt, die Patienten aus Gruppe 3 von 4 verschiedenen Chirurgen operiert.

Das Follow-up erfolgte nach 18 Monaten per telefonischer Auskunft.

2.3. Statistische Analyse

Die bei den Patienten gemessenen Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel eingegeben. Die statistische Analyse wurde mit SPSS Version 24 (SPSS, Inc., Chicago, IL) verwendet. Qualitative Variablen wurden mit ihrer Fallzahl (n) und ihren dazugehörigen Anteilen (%) wiedergegeben. Kontinuierliche Variablen wurden als Median und Interquartilsabstand (Q1-Q3) angegeben. Um Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich ihrer statistischen Signifikanz zu überprüfen, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Ein p-Wert von < 0.05 wurde als statistische Signifikanzgrenze festgelegt.

Der Vergleich wurde für die qualitativen Variablen mittels Exaktem Fisher-Test und Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt, für die kontinuierlichen Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. Der Vergleich zwischen alle 4 Gruppen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Median-Test durchgeführt. Aufgrund die Patientenzahl es wurde kein „propensity match score“ durchgeführt.

2.4. Gruppen-Beschreibung

Die präoperativen Patientendaten sind in Tabelle 1 dargestellt.

GRUPPE 1: Nahtlose Klappenprothese durch RAMT (n = 28)

53,6 % der Patienten waren Frauen. Medianes Alter war 74 (66–76) Jahre und medianer BMI war 28,9 Kg/m². Bei 3 Patienten war eine pulmonale Hypertonie bekannt, 4

Patienten litten an COPD und 3 waren Diabetiker (insulinpflichtig behandelt). Ein Patient hatte eine vorbehandelte pAVK. Echokardiographisch waren die mediane LVEF 60 % und die KÖF 0,8 cm².

Der mediane EuroSCORE war 1,3 und der mediane STS-Score 1,6. Bei allen Patienten erfolgte der Eingriff elektiv, mit Ausnahme einer dringlichen Operation aufgrund kardialer Dekompensation.

Die Operation erfolgte wie in Kapitel 1.2 beschrieben: standardmässiges Absetzen beim Zugang der 2. oder 3. Rippe mit späterer Refixierung, Ligatur der Arteria mammaria und ihrer Begleitvenen, peripher erfolgter arterieller HLM-Anschluss, Verwendung von Warmblutkardioplegie nach Calafiore.

Ein Patient, der primär für RAMT geplant war, wurde in die LS-Gruppe umverteilt aufgrund eines nicht bekannten pAVK und dem somit unmöglichen peripheren arteriellen Anschluss an die HLM. Bei einem weiteren Patienten konnte der Eingriff aufgrund schwerer Pleura-Verwachsungen nicht in RAMT-Technik durchgeführt werden. Beide Patienten bekamen nahtlose Bioprothesen. Dadurch dass der Eingriff von Anfang an als konventionelle Sternotomie durchgeführt wurde, sind die zwei Patienten in Gruppe 2 dargestellt.

Bei einem Patienten erfolgte eine Konversion zum LS wegen der nicht möglichen Platzierung des LV-Vents.

Von ursprünglich 30 Patienten mit geplanter MIC als "Intention to treat" konnte also der Eingriff primär nur bei 28 Patienten durchgeführt werden, und bei einem davon sollte eine Konversion auf konventionelle Sternotomie erfolgen.

Es wurden 4 Medtronic Enable 3F und 24 Perceval S erfolgreich implantiert, in keinem Fall trat eine Prothesen-Dislokation auf.

GRUPPE 2: Nahtlose Klappenprothese durch LS (n = 21)

66,7 % der Patienten waren Frauen. Medianes Alter war 73 (64–75) Jahre und medianer BMI war 29,6 Kg/m². 4 Patienten hatten pulmonalen Hypertonus, 2 COPD und 4 hatten eine insulinpflichtige Diabetes mellitus. Bei 3 Patienten war eine pAVK bekannt. Echokardiographisch waren die mediane LVEF 60 % und die KÖF 0,7 cm².

Der mediane EuroSCORE war 1,2 (1,1-1,7) und der mediane STS-Score 1,8 (1,1-2,6). Drei Patienten (14,3 %) wurden notfallmäßig bei kardialer Dekompensation operiert.

Es wurden 4 Medtronic Enable 3F und 17 Perceval-S-Klappen implantiert. Alle wurden erfolgreich platziert, nur bei einem Patienten (Enable 3F Empfänger) sollte aufgrund einer Prothesen-Dislokation die Aorta ascendens wieder abgeklemmt werden, um die Klappe zu repositionieren.

GRUPPE 3: gestentete Bioprothesen durch LS (n = 31)

In dieser Gruppe erfolgte die Implantation einer konventionellen gestenteten Bioprothese (Medtronic Hancock II n = 1, Edwards Perimount n = 16, Sorin Mitroflow n = 14) durch longitudinale Sternotomie. Das mediane Alter war 71 (66-75) Jahre und BMI war 27,8 Kg/m². 25,8 % waren Frauen. 4 Patienten hatten PHT, 4 COPD, 2 pAVK und 3 Diabetes mellitus insulinpflichtig. Die mediane LVEF war 60 % (35-60) und die mediane KÖF war 0,75 cm². Bei 2 Patienten erfolgten die Eingriffe als Notfall, einer davon unter Reanimation. Der mediane EuroSCORE II war 1,3 (0,9-2,0) und der mediane STS-Score war 1,3 (0,9-2,2).

GRUPPE 4: gestentete Bioprothesen durch RAMT (n = 9)

Diese Gruppe bestand aus 9 besonders ausgewählten Patienten, mit einem medianen Alter von 65 (58-70) Jahren, einem BMI von 26,0 Kg/m² und mit nur einer Frau. Der präoperative EuroSCORE und der STS-Score waren bei allen niedrig und lag im Durchschnitt bei 0,8. Ein Patient hatte eine PHT und ein Patient Diabetes mellitus insulinpflichtig. Alle Patienten wurden elektiv operiert. Aufgrund von Kontraindikation und in einem Fall Ablehnung einer nahtlosen Bioprothese durch den Patienten, wurde eine gestentete Klappe mittels RAMT implantiert (Hancock II Ultra n = 3, Edwards Perimount n = 6). In einem Fall sollte aufgrund einer unstillbaren Blutung aus Aortotomie eine Rekonversion auf longitudinale Sternotomie erfolgen.

Wegen der o.g. detaillierteren Patientenselektion weist diese Gruppe mehrere signifikante Unterschiede zum restlichen Kollektiv auf: die Patienten waren jünger, größer, schlanker und mit niedrigerem Risikoprofil.

Tabelle 1. Präoperative Daten vom gesamten Kohorte.

	GRUPPE 1 n=28	GRUPPE 2 n=21	GRUPPE 3 n=31	GRUPPE 4 n=9	p
Alter (Jahre)	74 (66-76)	73 (64-75)	71 (66-75)	65(58-70)	0,014*
Geschlecht, n (%)					
weiblich	15 (53,6)	14 (66,7)	8 (25,8)	1 (11,1)	0,004***
männlich	13 (46,4)	7 (33,3)	23 (74,2)	8 (88,9)	
Größe (cm)	164 (158-176)	160 (155-167)	172 (167-180)	178 (174-186)	<0,001***
Gewicht (kg)	80 (71-90)	77 (64-88)	83 (75-95)	82 (75-93)	0,457
BMI (kg/m²)	28,9 (26,5-31,8)	29,6 (27,1-34,2)	27,8 (24,8-31,0)	26,0 (23,6-28,6)	0,039*
Pulmonale Hypertonie, n (%)	3 (10,7)	4 (19,0)	4 (12,9)	1 (11,1)	0,851
COPD, n (%)	4 (14,3)	2 (9,5)	4 (12,9)	0	0,671
PAVK, n (%)	1 (3,6)	3 (14,3)	2 (6,5)	0	0,391
Diabetes mellitus insulinpflichtig, n (%)	3 (10,7)	4 (19,0)	3 (9,7)	1 (11,1)	0,391
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,9 (0,6-0,9)	1 (0,8-1,1)	0,9 (0,85-1,05)	0,017**
KÖF (cm²)	0,8 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,85)	0,75 (0,7-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,416
LVEF (%)	60 (60-60)	60 (57-60)	60 (35-60)	60 (60-60)	0,861
Notfalleingriff, n (%)	1 (3,6)	3 (14,3)	2 (6,5)	0	0,391
EuroSCORE II	1,3 (1,1-1,6)	1,2 (1,1-1,7)	1,3 (0,9-2,0)	0,8 (0,65-0,95)	0,02*
STS Score	1,6 (1,2-2,1)	1,8 (1,2-2,6)	1,3 (0,9-2,2)	0,8 (0,6-1,0)	0,008*

BMI: Body mass Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; KÖF: Klappenöffnungsfläche; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction. * - statistischer Unterschied zwischen Gruppe 4 und anderen drei Gruppen; ** - statistischer Unterschied zwischen Gruppen 1 und 3; *** - statistischer Unterschied zwischen Gruppen 1 und 3, 2 und 3, und 4 zu allen anderen.

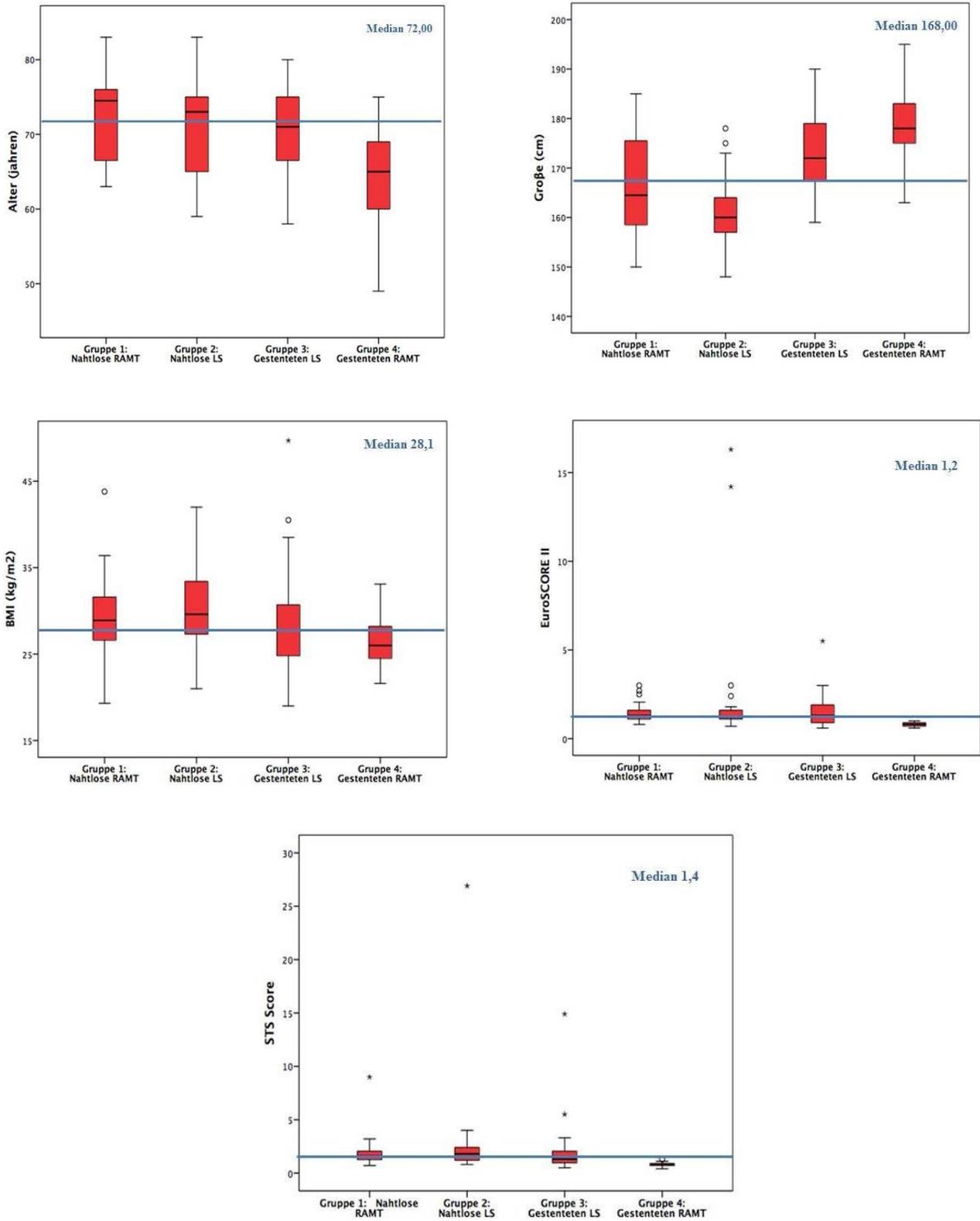


Abbildung 11. Blockspot Alter, Größe, BMI, EuroSCORE und STS Score

3. Studien-Ergebnisse

3.1. Nahtlose Prothesen durch RAMT (Gruppe 1) versus nahtlose Prothesen durch LS (Gruppe 2)

Präoperative Daten

Bei den präoperativen Patientendaten bestanden keine Unterschiede (Tab. 2). Das Risikoprofil war in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 2. Präoperative Daten von Gruppe 1 und Gruppe 2.

	GRUPPE 1 n=28	GRUPPE 2 n=21	p
Alter (Jahre)	74 (66-76)	73 (64-75)	0,232
Geschlecht, n (%)			
weiblich	15 (53,6)	14 (66,7)	0,356
männlich	13 (46,4)	7 (33,3)	
Größe (cm)	164 (158-175)	160 (155-167)	0,063
Gewicht (kg)	80 (71-90)	77 (64-88)	0,379
BMI (kg/m²)	28,9 (26,6-31,8)	29,6 (27,1-34,2)	0,642
Pulmonale Hypertonie, n (%)	3 (10,7)	4 (19,0)	0,409
COPD, n (%)	4 (14,3)	2 (9,5)	0,615
pAVK, n (%)	1 (3,6)	3 (14,3)	0,175
Diabetes mellitus insulinpflichtig n (%)	3 (10,7)	4(19)	0,419
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,9 (0,6-0,9)	0,992
KÖF (cm²)	0,8 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,85)	0,975
LVEF (%)	60 (60-60)	60 (57-60)	0,901
Notfall-Eingriff, n (%)	1 (3,6)	3 (14,3)	0,175
EuroSCORE II	1,3 (1,1-1,6)	1,2 (1,1-1,7)	0,975
STS Score	1,6 (1,2-2,1)	1.8 (1,15-2,6)	0,647

BMI: Body mass Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; KÖF: Klappenöffnungsfläche; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction.

Operative Daten

Insgesamt erfolgte der Eingriff aufgrund einer kardialen Dekompensation als Notfall in 4 Patienten: Bei einem Patienten aus Gruppe 1, der eine konventionelle Sternotomie ausdrücklich abgelehnt hatte und bei drei Patienten aus Gruppe 2. Bei einem dieser drei Patienten (weiblich, 83 Jahre) war wegen eines besonders erhöhten Risikos (Euroscore 14,2, STS Score 40,7) eine TAVI vorgesehen, in der Nacht vor dem Eingriff musste sie aber unter Reanimation in den Operationssaal gefahren und konventionell operiert werden.

Die Implantation der nahtlosen Klappenprothesen war in 100 % der Fälle erfolgreich. Eine Konversion auf gestentete Klappen wegen technischer Komplikationen war in keinem Fall notwendig. Bei einer Patientin aus Gruppe 1 (Perceval S Größe M Empfängerin) kam es intraoperativ zu einem signifikanten PVL. Die Aorta wurde erneut abgeklemmt und eröffnet. Es zeigte sich eine nicht komplette Entfaltung des Stents im Bereich des linken koronaren Sinus. Nach LV-Vent-Reduktion und Ballonierung der Klappe entfaltete sich die Klappenprothese wieder und ein PVL wurde nicht mehr beobachtet. In Gruppe 2 musste in einem Fall (Enable 3F 23 mm) intraoperativ eine Repositionierung der Prothese wegen Dislokation durchgeführt werden. Die erneute intraoperative TEE zeigte kein PVL.

Die implantierten Prothesen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Implantierte Prothesentypen in Gruppe 1 und Gruppe 2.

GRUPPE 1 (n = 28)	GRUPPE 2 (n = 21)
Medtronic 3F Enable (n = 4) 21 mm n = 1 25 mm n = 2 27 mm n = 1	Medtronic 3F Enable (n = 4) 21 mm n = 2 23 mm n = 2
Perceval S (n = 24) Größe M n = 7 Größe L n = 6 Größe XL n = 11	Perceval S (n = 17) Größe M n = 7 Größe L n = 3 Größe XL n = 7

In einem Patienten aus Gruppe 1 musste eine Konversion auf konventionelle Sternotomie aufgrund technischer Komplikationen (keine LV-Vent-Platzierung möglich) durchgeführt werden.

Die Aortenklemmzeit war signifikant kürzer in Gruppe 2: 51 min vs. 64 min im Vergleich zu der Gruppe 1, $p < 0,001$. Auch die HLM-Zeit war deutlich kürzer in Gruppe 2: 78 vs. 121 min ($p < 0,001$). Die OP-Zeit war in der RAMT-Gruppe fast eine Stunde länger als bei der longitudinalen Sternotomie (190 vs. 140 min, $p < 0,001$) (Tab. 4).

Tabelle 4. Operativen Daten von Gruppe 1 und Gruppe 2.

	GRUPPE 1 n = 28	GRUPPE 2 n = 21	P
Klemmzeit (min)	64 (56-78)	51 (45-55)	<0,001
HLM-Zeit (min)	121 (106-143)	78 (65-87)	<0,001
OP-Zeit (min)	190 (171-213)	140 (130-165)	<0,001

HLM: Herz-Lunge-Maschine; OP: Operation; min: Minuten

30-Tage-Mortalität und Entlassungsdaten

Die postoperativen Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Postoperative Daten von Gruppe 1 und Gruppe 2.

	GRUPPE 1 (n = 28)	GRUPPE 2 (n = 21)	P
Mortalität, n (%)	1 (3,6)	1 (4,8)	0,835
Reoperation bei Nachblutung, n (%)	2 (7,1)	1 (4,8)	0,731
AMI, n (%)	0	0	-
Schlaganfall, n (%)	0	1 (4,8)	0,243
Lungenversagen, n (%)	0	1 (4,8)	0,243
NI dialysepflichtig, n (%)	1 (3,6)	2 (9,5)	0,39
PVL, n (%)	0	0	-
SM-Implantation, n (%)	1 (3,6)	2 (9,5)	0,39
WHS, n (%)	0	0	-
Intubationszeit (Stunden)	10,0 (8,0-16,0)	10,0 (7,3-13,0)	0,514
ITS-Aufenthalt (Tage)	1 (1-1)	1 (1-2)	0,320
EK transfundiert	0 (0-2,0)	0,5 (0-4,0)	0,355
Krankenhausaufenthalt (Tage)	9 (8-11)	10 (8-12)	0,310

AMI: akuter Myokardinfarkt; NI: Niereninsuffizienz; PVL: paravalvuläres Leck; SM: Schrittmacher; WHS: Wundheilungstörungen; ITS: Intensivstation; EK: Erythrozytenkonzentrat.

In jeder Gruppe verstarb ein Patient. In Gruppe 1 trat bei einer Patientin ein hämorrhagischer Schock am 1. Tag postoperativ auf. Sie wurde aufgrunddessen zweimal re-thorakotomiert (einmal davon unter Reanimation), ohne dass eine sichere chirurgische Blutungsquelle gefunden werden konnte. Sie verstarb schließlich am 14. Tag postoperativ aufgrund von Multiorganversagen. In Gruppe 2 verstarb die bereits oben erwähnte 83-jährige Patientin, die für TAVI vorgesehen war, am 2. Tag postoperativ bei biventrikulären Herz- und Multiorganversagen.

Drei Patienten mussten aufgrund einer Nachblutung re-thorakotomiert werden, 2 davon in Gruppe 1.

Keiner der Patienten aus Gruppe 1 wies eine neurologische Komplikation oder Lungenversagen auf. Bei einem Patienten aus Gruppe 2 trat im Rahmen eines hypovolämischen Schocks ein Schlaganfall auf. Bei inadäquater Wachreaktion wurde ein Kopf-CT durchgeführt und eine kleine Hirnischämie bestätigt. Dieser Patient entwickelte später auch ein Lungenversagen. Schließlich konnte er am 14. Tag postoperativ mit einem Tracheostoma und ohne neurologische Defizite verlegt werden.

Eine postoperativ dialysepflichtige Niereninsuffizienz trat bei der o.g. verstorbenen Patientin mit Multiorganversagen in Gruppe 1 auf. Auch in Gruppe 2 waren zwei Patienten postoperativ dialysepflichtig (der, der verstarb und der andere o.g. Patient mit Blutungskomplikationen und Lungenversagen).—Ein postoperativer AMI wurde in diesem Patientenkollektiv nicht dokumentiert.

Drei Patienten brauchten aufgrund eines neu aufgetretenen AV-Blocks eine 2-Kammer-SM-Implantation: in Gruppe 1 ein Patient am 1. Tag postoperativ (implantierte Klappe: Perceval S Prothese Größe XL) und in Gruppe 2 zwei Patienten (implantierte Klappe: Perceval S Prothese Größe M) am 1. und 4. Tag postoperativ.

Wundheilungstörungen traten in beiden Gruppen bei keinem Patienten auf.

Ein Unterschied zwischen ITS- oder Krankenhausaufenthalt konnte im Gruppenvergleich nicht nachgewiesen werden. Die Intubationszeit war vergleichbar in beiden Gruppen (ca. 10 Stunden), der mediane ITS-Aufenthalt lag bei 1 Tag und die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate war in beiden Gruppen ähnlich. Die transthorakale Echokardiographie bei Entlassung wies bei keinem Patienten ein PVL nach und medianer mittlerer Gradient waren jeweils 11 mmHg und 12 mmHg.

3.2. Nahtlose Prothesen (Gruppe 2) versus gestentete Prothesen (Gruppe 3), beide implantiert mittels LS

Präoperative Daten

Die präoperativen Patientendaten wiesen bis auf Größe und Geschlecht keine Unterschiede auf (Tab. 6). Das Risikoprofil war in beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 6. Präoperative Daten von Gruppe 2 und Gruppe 3.

	GRUPPE 2 n = 21	GRUPPE 3 n = 31	P
Alter (Jahre)	73 (64-75)	71 (66-75)	0,93
Geschlecht, n (%)			
weiblich	14 (66,7)	8 (25,8)	0,03
männlich	7 (33,3)	23 (74,2)	
Größe (cm)	160 (155-167)	172 (167-180)	<0,001
Gewicht (kg)	77,0 (64,5-88,5)	83,0 (75-95)	0,188
BMI (kg/m²)	29,6 (27,1-34,2)	27,8 (24,8-31,0)	0,167
Pulmonale Hypertonie, n (%)	4 (19,0)	4 (12,9)	0,547
COPD, n (%)	2 (9,5)	4 (12,9)	0,708
pAVK, n (%)	3 (14,3)	2 (6,5)	0,347
Diabetes mellitus insulinpflichtig, n (%)	4(19)	3 (9,7)	0,275
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,6-0,9)	1 (0,8-1,1)	0,062
KÖF (cm²)	0,7 (0,6-0,85)	0,75 (0,7-0,9)	0,626
LVEF (%)	60 (57,5-60)	60 (35-60)	0,204
Notfall-Eingriff, n (%)	3 (14,3)	2 (6,5)	0,347
EuroSCORE II	1,2 (1,1-1,7)	1,3 (0,9-2,0)	0,736
STS Score	1,8 (1,2-2,6)	1,3 (0,9-2,2)	0,148

BMI: Body mass Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; KÖF: Klappenöffnungsfläche; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction

Operative Daten

Wie bereits oben beschrieben wurden drei Patienten aus Gruppe 2 notfallmäßig operiert (siehe Kapitel 3.1). In Gruppe 3 wurden zwei Patienten notfallmäßig operiert (einer davon vor dem Eingriff reanimationspflichtig). In Gruppe 3 wurde bei einem Patienten ein PVL bestätigt, das intraoperativ korrigiert wurde.

Die implantierten Bioprothesen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Implantierte Prothesentypen von Gruppe 2 und Gruppe 3.

GRUPPE 2 n = 21	GRUPPE 3 (n = 31)
Medtronic 3F Enable (n = 4) 21 mm n = 2 23 mm n = 2	Edwards Perimount CE 2000 (n = 16) 21 mm n = 2 23 mm n = 3 25 mm n = 7 27 mm n = 1 29 mm n = 3
Perceval S (n = 17) Größe M n = 7 Größe L n = 3 Größe XL n = 7	Sorin Mitroflow (n = 14) 21 mm n = 1 23 mm n = 9 25 mm n = 4
	Hancock II Ultra (n = 1) 25 mm n = 1

Die Aortenklammzeit war signifikant kürzer in Gruppe 2: 51 min vs. 64 min im Vergleich zu gestenteten Prothesen der Gruppe 3, $p < 0.001$. Auch die HLM- und OP-Zeiten (Schnitt bis Naht) waren signifikant kürzer in Gruppe 2 (Tab. 8).

Tabelle 8: Operative Daten von Gruppe 2 und Gruppe 3.

	GRUPPE 2 n = 21	GRUPPE 3 n = 31	p
Klemmzeit (min)	51 (45-55)	64 (58-79)	<0,001
HLM-Zeit (min)	78 (65,5-87,5)	90 (82-102)	0,012
OP-Zeit (min)	140 (130-165)	170 (145-180)	0,023

HLM: Herz-Lungen-Maschine; OP: Operation; min: Minuten.

30-Tage-Mortalität und Entlassungsdaten

Die postoperativen Daten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Postoperative Daten von Gruppe 2 und Gruppe 3.

	GRUPPE 2 (n = 21)	GRUPPE 3 (n = 31)	P
Mortalität, n (%)	1 (4,8)	1 (3,2)	0,777
Reoperation bei Nachblutung, n (%)	1 (4,8)	5 (16,7)	0,194
AMI, n (%)	0	0	--
Schlaganfall, n (%)	1 (4,8)	0	0,227
Lungenversagen, n (%)	1 (4,8)	0	0,227
NI dialysepflichtig, n (%)	2 (9,5)	0	0,085
PVL, n (%)	0	0	--
SM-Implantation, n (%)	2 (9,5)	0	0,085
WHS, n (%)	0	0	--
Intubationszeit (Stunden)	10,0 (7,3-13,0)	10,0 (7,8-12,0)	0,921
ITS-Aufenthalt (Tage)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,185
EK transfundiert	0,5 (0-4,0)	0 (0-2,0)	0,668
Krankenhausaufenthalt (Tage)	10,0 (8,0-12,0)	10,0 (8,0-13,5)	0,509

AMI: akuter Myokardinfarkt; NI: Niereninsuffizienz; PVL: paravalvuläres Leck; SM: Schrittmacher; WHS: Wundheilungsstörungen; ITS: Intensivstation; EK: Erythrozytenkonzentrat.

In jeder Gruppe verstarb ein Patient, in Gruppe 3 einer et tabula. Dieser 75-jährige Patient wies bereits ein sehr hohes präoperatives Risiko auf (EuroSCORE 45,4, STS Score 43,0) und wurde als ultima ratio nach 30 Minuten Reanimation operiert. Es erfolgte die Implantation einer 25-mm Mitroflow Prothese, leider war ein Weaning von der HLM nicht möglich.

Die Nachblutungsrate zeigte ein Trend höher zu sein in Gruppe 3 (16,7 % vs. 4,8 %), ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,194$). Bei insgesamt 6 Re-Thorakotomien wurden bei 2 Patienten (einer aus jeder Gruppe) eine aktive Blutungsquelle gefunden. Bei den übrigen 4 Patienten wurden chirurgische Blutungsstellen identifiziert und behandelt.

Ein Schlaganfall trat in Gruppe 2 auf (siehe Kapitel 3.1). Eine postoperativ dialysepflichtige Niereninsuffizienz trat bei zwei Patienten aus Gruppe 2 auf vs. 0 in Gruppe 3. Ein postoperativer AMI wurde in diesem Patientenkollektiv nicht dokumentiert.

Bei zwei Patienten aus Gruppe 2 wurde eine SM-Implantation notwendig (am 1. und 4. Tag postoperativ), 9,5 % vs. 0 % in Gruppe 1 ($p=0,085$). In keiner der beiden Gruppen traten Wundheilungstörungen auf. Ein Unterschied zwischen ITS- oder Krankenhausaufenthalt konnte im Gruppenvergleich nicht nachgewiesen werden. Die bei Entlassung durchgeführte Echokardiographie erbrachte kein PVL und einen medianen Pmean von 12 mmHg in Gruppe 2 vs. 14 mmHg in Gruppe 3 ($p=0,543$).

3.3. Nahtlose Prothesen mittels RAMT (Gruppe 1) versus gestentete Prothesen mittels LS (Gruppe 3)

Präoperative Daten

Präoperative Patientencharakteristiken sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Präoperative Daten von Gruppe 1 und 3.

	GRUPPE 1 n = 28	GRUPPE 3 n = 31	P
Alter (Jahre)	74 (66-76)	71 (66-75)	0,173
Geschlecht, n (%)			
weiblich	15 (53,6)	8 (25,8)	0,029
männlich	13 (46,4)	23 (74,2)	
Größe (cm)	164 (158-175)	172 (167-180)	0,004
Gewicht (kg)	80,0 (71,2-90,0)	83,0 (75,0-95,0)	0,606
BMI (kg/m²)	28,9 (26,6-31,8)	27,8 (24,8-31,0)	0,169
Pulmonale Hypertonie, n (%)	3 (10,7)	4 (12,9)	0,795
COPD, n (%)	4 (14,3)	4 (12,9)	0,877
PAVK, n (%)	1 (3,6)	2 (6,5)	0,615
Diabetes mellitus insulinpflichtig, n (%)	3 (10,7)	3 (9,7)	0,952
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	1,0 (0,8-1,1)	0,02
KÖF (cm²)	0,8 (0,6-0,8)	0,75 (0,7-0,9)	0,605
LVEF (%)	60 (60-60)	60 (35-60)	0,103
Notfall-Eingriff, n (%)	1 (3,6)	2 (6,5)	0,615
EuroSCORE II	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (0,9-2,0)	0,622
STS Score	1,6 (1,2-2,1)	1,3 (0,9-2,2)	0,172

BMI: Body mass Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; KÖF: Klappenöffnungsfläche; LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction.

Das Risikoprofil war bis auf Größe und Geschlecht in beiden Gruppen ähnlich. Nur ein leicht erhöhter Kreatinin-Wert präoperativ in der Gruppe mit LS war zwar statistisch signifikant, klinisch aber nicht relevant.

Operative Daten

Alle operativen Daten wurden bereits ausführlich in Kapitel 3.1 und 3.2 beschrieben.

Die implantierten Bioprothesen-Typen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11. Implantierte Prothesentypen in Gruppe 1 und 3.

GRUPPE 1 (n = 28)	GRUPPE 3 (n = 31)
Medtronic 3F Enable (n = 4) 21 mm n = 1 25 mm n = 2 27 mm n = 1	Edwards Perimount CE 2000 (n = 16) 21 mm n = 2 23 mm n = 3 25 mm n = 7 27 mm n = 1 29 mm n = 3
Perceval S (n = 24) Größe M n = 7 Größe L n = 6 Größe XL n = 11	Sorin Mitroflow (n = 14) 21 mm n = 1 23 mm n = 9 25 mm n = 4
	Hancock II Ultra (n = 1) 25 mm (n = 1)

Die Klemmzeit war identisch in beiden Gruppen. HLM- und Operationszeit waren jeweils 31 und 20 min länger in Gruppe 1 ($p < 0,001$) (Tab. 12).

Tabelle 12. Operative Daten von Gruppe 1 und 3.

	GRUPPE 1 n = 28	GRUPPE 3 n = 31	p
Klemmzeit (min)	64 (56,8-78)	64 (58-79)	0,921
HLM-Zeit (min)	121 (106-143)	90 (82-102)	<0,001
OP-Zeit (min)	190 (171-213)	170 (145-180)	<0,001

HLM: Herz-Lungen-Maschine; OP: Operation; min: Minuten

30-Tage-Mortalität und Entlassungsdaten

In Bezug auf Patientensicherheit und Komplikationsprofil wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 13).

In jeder Gruppe verstarb jeweils ein Patient. Die LS-Gruppe zeigte ein Trend zur höheren Nachblutungsrate (16,7% vs. 7,1%), ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz ($p=0,948$). Schlaganfälle traten keine auf, weder Lungenversagen noch akuter postoperativer Myokardinfarkt wurden dokumentiert. Eine Patientin aus Gruppe 1 entwickelte eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Eine Schrittmacher-Implantation bei neu aufgetretenen AV-Block erfolgte bei einem Patienten aus Gruppe 1.

Tabelle 13. Postoperative Daten von Gruppe 1 und Gruppe 3.

	GRUPPE 1 (n = 28)	GRUPPE 3 (n = 31)	P
Mortalität, n (%)	1 (3,6)	1 (3,2)	0,948
Re-Operation bei Nachblutung, n (%)	2 (7,1)	5 (16,7)	0,26
AMI, n (%)	0	0	--
Schlaganfall, n (%)	0	0	--
Lungenversagen, n (%)	0	0	--
NI dialysepflichtig, n (%)	1 (3,6)	0	0,296
PVL, n (%)	0	0	--
SM-Implantation, n (%)	1 (3,6)	0	0,296
WHS, n (%)	0	0	--
Intubationszeit (Stunden)	10,5 (8,0-16,0)	10,0 (7,7-12,0)	0,472
EK transfundiert	0 (0-2,0)	0 (0-2,0)	0,678
ITS-Aufenthalt (Tage)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,716
Krankenhausaufenthalt (Tage)	9 (8-11)	10 (8-13,5)	0,08

AMI: akuter Myokardinfarkt; NI: Niereninsuffizienz; PVL: paravalvuläres Leck; SM: Schrittmacher; WHS: Wundheilungstörungen; ITS: Intensivstation; EK: Erythrozytenkonzentrat

Die Intubationszeit war in beiden Gruppen vergleichbar (ca 10 Stunden), der mediane ITS-Aufenthalt betrug 1 Tag und die Anzahl von transfundierten Erythrozytenkonzentraten war in beiden Gruppen ähnlich. Der Krankenhausaufenthalt war tendenziell kürzer in Gruppe 1: 9 versus 10 Tage ($p=0,08$). Die transthorakale Echokardiographie bei Entlassung erbrachte bei keinem Patienten ein PVL. Die Gradienten zeigten sich tendenziell niedriger in der Gruppe der nahtlosen Prothesen: median pMean 10 mmHg (7-15) versus 14 mmHg (10-20), $p = 0,058$ in den gestenteten Klappen.

4. Zusammenfassung

1. Die nahtlosen Klappenprothesen sind sicher implantierbar. Bei unserem Kollektiv (n = 49) haben wir in keinem einzigen Fall eine Konversion auf einen anderen Prothesentyp durchführen müssen. Bei einem von 8 Enable 3F-Empfängern (12,5 %) und bei einem von 41 Perceval S-Empfängern (2,4 %), war eine Repositionierung der Prothese intraoperativ notwendig. Die Wiederholung des Aortenabklemmens brachte keine zusätzliche Komplikation für beide Patienten.
2. In keinem Fall trat eine mit der Implantationstechnik verbundene Komplikation wie AK-Annulusruptur, Verlegung der Koronarostien oder Behinderung der anterioren Mitralklappensegel auf. Aus unserer Sicht sind die nahtlosen Klappenprothesen gut chirurgisch zu implantieren. Schon während der Zeit der Einführung dieses Verfahrens im Jahr 2014 bereitete es keine Schwierigkeiten.
3. Die Mortalitäts- und Komplikationsraten sind zwischen Empfängern von nahtlosen und gestenteten Bioprothesen vergleichbar. Nur die postoperative SM-Implantationsrate nach Anwendung der nahtlosen Bioprothesen zeigte ein Trend höher zu sein, bleibt jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Patienten nach AKE mit nahtloser Bioprothese erholten sich genauso schnell wie die Empfänger von konventionellen gestenteten Bioprothesen.
4. Die nahtlosen Prothesen zeigen sehr gute hämodynamische Verhältnisse. Bei keinem Empfänger der nahtlosen Bioprothesen wurde ein postoperatives PVL nachgewiesen. Die echokardiographisch gemessenen Gradienten an der Klappenprothese vor der Entlassung waren niedrig. In Gruppe 1 war der mediane mittlere Druckgradient 10 mmHg (7 - 15) und der maximale Druckgradient 20 mmHg (16 - 24), die in Gruppe 2 gemessen waren jeweils 13 mmHg (9 - 16) und 24 mmHg (18 - 31).
5. Die Anwendung von nahtlosen Klappenprothesen führt zur Verkürzung von Aortenklemmzeit und HLM-Zeit. Bei chirurgischem Zugang via LS zeigten unsere Daten eine mehr als 20 % kürzere Aortenklemmzeit im Vergleich mit den gestenteten Bioprothesen: die mediane Aortenklemmzeit betrug 51 min (44-55) in Gruppe 2 versus 64 min (58-79) in Gruppe 3 (p< 0,001). Die HLM Zeit lag bei 78 min (65-87) in Gruppe 2 vs. 90 min (82-102) in Gruppe 3 (p 0,012). Die RAMT-Gruppe hatte trotz technisch aufwändiger Operationsführung eine mit der

Gruppe der gestenteten Prothesenempfänger via Sternotomie identische Aortenklemmzeit von 64 min (57-78).

6. Die RAMT ist ein sicherer chirurgischer Zugangsweg zur Aortenklappe. In unserer Gruppe musste nur ein Patient (1/28 (3,6 %)) während des Eingriffs auf eine longitudinale Sternotomie ohne zusätzliches Risiko konvertiert werden.
7. Die Mortalitäts- und zugangsbezogene Komplikationsraten sind zwischen RAMT und LS vergleichbar. In Gruppe 1 betrug die Mortalitätsrate 3,6 %, in Gruppe 2 4,8 % und in Gruppe 3 3,2 % ($p=0,931$). In unserer Studie zeigte es ein Trend zur höheren Nachblutungsrisiko nach Sternotomie ($n = 5, 16,7 \%$) als nach RAMT ($n = 2, 7,1 \%$), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p= 0,31$).

5. Diskussion

Seit der klinischen Einführung von Aortenklappenprothesen in den 1950er Jahren durch Hufnagel und Harvey⁷² ist der Aortenklappenersatz durch mediane longitudinale Sternotomie noch immer der Golde Standard der chirurgischen Therapie der schweren Aortenklappenstenose. Der Eingriff verbessert die Prognose der Erkrankten enorm, so dass die Lebenserwartung nach der Operation wieder auf ein dem Alter entsprechendes Level steigen kann^{1,2,7}. Trotz stetiger Verbesserungen bei der Operationstechnik, Myokardprotektion und postoperativen Behandlung bringt die Eröffnung des Brustkorbes bei einigen Patienten ein zusätzliches Trauma hervor, welches den Erfolg des Klappenersatzes negativ beeinflussen kann.

In den letzten zwei Dekaden entwickelten sich in der Herzchirurgie schonendere Operationsverfahren, die weiterhin einen erfolgreichen Aortenklappenersatz ermöglichen und die negativen Aspekte der Sternotomie minimieren. Es zeigte sich, dass ein kleinerer Zugang, wie die rechts anteriore Mini-Thorakotomie, dafür geeignet ist und eine Operation ohne zusätzlich erhöhtes Risiko für den Patienten ermöglicht. Allerdings erfordert die Anwendung von gestenteten Aortenklappenprothesen mittels RAMT eine längere Klemmzeit^{23,24,26,50,62,69} sowie eine verlängerte HLM-Zeit, die selbst bereits per se mit einer höheren Mortalität verbunden sind⁵⁷⁻⁶⁰.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, inwieweit die Anwendung von nahtlosen Aortenklappenprothesen und die verschiedenen chirurgischen Zugangswege Einfluss auf die Operationstechnik sowie die klinischen Ergebnisse haben können.

5.1. Allgemeine Findungen

Folgende allgemeine Unterschiede haben wir zwischen den 4 Gruppen gefunden: Im Vergleich mit allen anderen Patienten (Gruppe 1 bis 3) waren die Patienten aus Gruppe 4 fast ausschließlich männlich (89 %, $p=0,004$), jünger (65 Jahre (58 - 79), $p=0,014$), größer und schlanker (BMI 26,0 kg/m², $p= 0,039$) und mit niedrigerem Risikoprofil (medianer EuroSCORE 0,8 (0,65 - 0,95), $p=0,02$). Erklären lässt sich dies mit der sehr hohen Patientenselektion. Als Indikation für gestentete Klappenprothesen in Gruppe 4 galt das Vorliegen einer Kontraindikation zur nahtlosen Bioprothese oder eine Ablehnung der Sternotomie. Da die Anwendung der konventionellen gestenteten Klappen mit chirurgischem Zugang mittels RAMT technisch sehr anspruchsvoll ist,

wurden nur diese Patienten ausgewählt. Bei diesem Phenotyp ist auch über RAMT ein Klappenersatz mit gestenteten Prothesen gut machbar, trotz seiner längeren Aortenklemmzeit, HLM-Zeit und einer dementsprechend längeren OP-Dauer. In Gruppe 4 betrug die mediane Klemmzeit 103 min (86-120) und die HLM-Zeit 165 min (136-189). Dies betont den Einfluss vom chirurgischen Zugang auf die OP-Dauer. Dr. Lamelas, beschrieb seine Ergebnisse mit 857 Patienten mit RAMT und gestenteten Klappenprothesen. Die mediane Aortenabklemmzeit war 83 min (71 - 100) und die HLM-Zeit betrug 110 min (95 - 132)⁷⁶. Damit zeigt sich, dass mit wachsender Erfahrung und Systematisierung dieser Technik die Zeiten deutlich reduziert werden können. Jedoch bleiben diese länger als die durchschnittlichen Zeiten von AKE mittels konventioneller Sternotomie. Laut STS-Register betragen die medianen Klemm- und HLM-Zeiten bei gestenteten Prothesen durch LS jeweils 72 und 116 min. Wir sind daher der Meinung, dass dieser Zugang keine besonderen Vorteile bei Verwendung von gestenteten Prothesen bringt, sondern nur in ausgewählten Fällen oder in Kombination mit nahtlosen Prothesentypen.

Wegen zu großer Unterschiede im Patientenkollektiv und der limitierten Patientenzahl haben wir keinen Vergleich für diese Gruppe durchgeführt.

Weiterhin stellten wir in unserem Studienkollektiv fest, dass Frauen ungleichmäßig verteilt waren, von 11 % in Gruppe 4 bis zu 67 % in Gruppe 2. Damit ist ein Bias nicht komplett ausgeschlossen. Es ist allgemein bekannt, dass das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben nach verschiedenen herzchirurgischen Operationen identifiziert wurde⁵⁵. Über einen geschlechtsspezifischen Einfluss nach AKE bei isolierter Aortenklappenstenose oder geschlechtsspezifische Unterschiede in Komplikationsprofilen (Nachblutung, Infektion, SM-Implantation) ist wiederum wenig bekannt. Lediglich eine Forschungsgruppe um Roedler fand ein bei Frauen erhöhtes Sterberisiko nach mechanischem AKE die gleichzeitige Bypass-Operation oder den Eingriff als Re-OP⁵⁶. Das Alter beeinflusst negativ die Operationsergebnisse beider Geschlechter. Bei unseren Patienten gab es allerdings keinen Unterschied im Alter zwischen Gruppen 1, 2 und 3. Kein Patient hatte eine zusätzliche Revaskularisation oder Operation als Re-Eingriff bekommen aufgrund unserer Auswahlkriterien. Somit fehlten die oben erwähnten geschlechtsspezifischen Risikofaktoren. Auch die Komplikationsprofile aller Gruppen zeigte keine besonderen Inzidenzen bei Frauen,

obwohl einen AKE diejenigen Frauen brauchten, die älter als die Männer waren (median Alter Frauen versus Männer: 75 vs. 69,5 Jahren in der Gruppe 1; 73 vs. 67 Jahren in der Gruppe 2 und 75,5 vs. 69 Jahren in der Gruppe 3).

Ob noch andere Faktoren die Ergebnisse bei Frauen nach biologischem Aortenklappenersatz beeinflussen könnten ist weiterhin unbekannt und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Der Unterschied im Kreatinin-Plasmaspiegel zwischen Gruppe 1 und 3 (0,8 (0,7 - 0,9) versus 1,0 (0,8 - 1,1) mg/dl, $p=0,02$) trägt aus unserer Sicht keine klinische Relevanz.

5.2. Hauptfindungen

5.2.1 Klinische Anwendung von nahtlosen Aortenklappenprothesen

Die größte Studie zur nahtlosen Klappenprothese Perceval (multizentrisch, prospektiv) beschrieb in einer Kohorte von 765 Patienten eine Konversionsrate zur gestenteten Prothese von 4,4 %⁴¹. Bei unserem Perceval-Patientenkollektiv ($n = 41$) sollten wir in keinem einzigen Fall eine Rekonversion durchführen. Bei den Empfängern der Enable 3F Prothese ($n = 8$) wurde eine Repositionierung der Prothese bei 1 Patienten intraoperativ aufgrund einer Dislokation notwendig. Später wurde international bekannt, dass die Enable 3F Prothese eine Neigung zu Dislokation hat. Trotz Verbesserung durch den Hersteller wurde diese Klappenprothese vom Markt genommen^{44,45}.

Verschiedene Studien haben die Herzischämiezeit und die Dauer der HLM als unabhängige Prediktoren für Mortalität definiert⁵⁷⁻⁶⁰, und zwar nicht nur bei kombinierten Eingriffen, sondern auch bei isolierter AKE⁷³. Chalmers und Kollegen⁵⁸ beschrieben in einer Kohorte von 1863 Patienten mit isoliertem AKE, dass eine längere HLM-Zeit mit einer höheren Mortalität, postoperativen Nachblutung und ITS-Aufenthalt verbunden war. Ranucci und Kollegen⁶⁰ beschrieben eine Risikoerhöhung von 1.4 % pro zusätzlicher Ischämie minute. In unserer Studie betrug die mediane Aortenklemmzeit bei der Implantation der nahtlosen Bioprothesen durch LS 51 min versus 64 min in der Gruppe mit konventionellen gestenteten Klappenprothesen ($p<0.001$). Dies bedeutet eine Reduktion von 20 % der Ischämiezeit. Andere Studien zeigten auch eine Klemmzeit-Verkürzung^{27,49,53,61,62}. Erfahrene Gruppen zeigten sogar eine Klemmzeit-Reduktion von bis zu 50% im Vergleich mit den gestenteten

Bioprothesen⁶³. Die HLM-Zeit war auch in unserem Studienkollektiv entsprechend niedriger: 78 (65 - 87) Minuten in Gruppe 2 im Vergleich zu 90 (82 - 102) Minuten in Gruppe 3 (p 0,012). An dieser Stelle wollen wir betonen, dass in unserem gesamten Patientenkollektiv eine Reperfusionphase von 33 % der Ischämiezeit die Regel ist und somit die HLM-Zeit beeinflusst. Es ist zu beachten, dass die Studienpatienten unsere Lernkurve repräsentierten und somit unsere Aortenklamm- und HLM-Zeiten etwas länger ausfielen als die in der Literatur beschriebenen. Da aber "jede Ischämie minute zählt" können die Patienten auf jeden Fall von der Anwendung einer nahtlosen Prothese profitieren.

Zwei Patienten starben nach AKE mit nahtlosen Prothesen (einer aus Gruppe 1 und einer aus Gruppe 2) und ein Patient aus Gruppe 3. Die Patientin aus Gruppe 1 hatte mehrere Revisionen wegen Nachblutungen und starb aufgrund des damit verbundenen Multiorganversagens. Die Patientin aus Gruppe 2 verstarb *et tabula*. Retrospektiv denken wir, dass diese Patientin die zunächst geplante TAVI zum Zeitpunkt der akuten Dekompensation notfallmäßig hätte bekommen sollen. Dies war aber logistisch nicht möglich. In der Literatur beschrieben Landes et al⁷⁴ ihre Erfahrung mit notfallmäßigem Einsatz von TAVI bei 27 kardial dekompensierten Aortenklappenstenose-Patienten mit einem medianen EuroSCORE von 7,3 %. Die Mortalität (3,7 %) war vergleichbar mit denen von elektiven und semielektiven Fällen (jeweils 3,8 % und 4,3 %). In der Studie von Bongiovanni et al⁷⁵, mit einem Patientenkollektiv mit durchschnittlichem EuroSCORE von 37 %, betrug die Mortalitätsrate 8,7 %. Das ist vergleichbar mit den elektiven TAVI-Eingriffen und zeigt die Machbarkeit und Effektivität von TAVI als Notfall.

Der verstorbene Patient aus Gruppe 3 wurde unter laufender Reanimation (mehr als 30 min) operiert, leider überlebte er den Eingriff nicht. Es ist bekannt, dass eine Reanimation bei Patienten mit schwerer AKS wenig erfolgreich ist, solange die Stenose-Komponente nicht behandelt ist. Leider gibt es keine Studien die auf derartige klinische Verläufe fokussieren. Der natürliche Verlauf der schweren AKS ohne chirurgische Therapie ist dramatisch und liegt bei einer Überlebensrate von 2 % nach 10 Jahren vs. 62 % bei chirurgisch behandelten Patienten⁴. Unserer Meinung nach sind die Todursachen bei den zwei notfallmäßig operierten Patienten aus unserem Kollektiv nicht auf den Prothesentyp zurückzuführen, sondern beeinflusst durch den klinischen Zustand vor dem Eingriff. .

Unsere Daten zeigten eine mit denen anderer Studien vergleichbare postoperative SM-Abhängigkeit im Kollektiv der nahtlosen Klappenempfänger.

Eine Schrittmacherimplantation aufgrund neu aufgetretenen AV-Blocks war notwendig bei drei Patienten (6,1 %) mit nahtloser Prothese (Gruppe 1 und 2) und bei keinem in der Gruppe der gestenteten Klappenprothese (Gruppe 3 und 4). Jedoch blieb der Unterschied statistisch nicht signifikant. Alle diese Patienten waren Perceval S Empfänger: zwei M- und eine XL-Prothesengröße. Die genaue Ursache für den AV-Block bei diesen Patienten bleibt unklar. Eine Patientin mit Perceval M hatte einen echokardiographisch intraoperativ gemessenen Annulusdiameter vom 21 mm. Dafür sind zwei Prothesengrößen geeignet (S und M). In einem XL-Empfänger wurde der Annulus mit 24 mm im TEE gemessen. Bei dem dritten Patienten wurde der Annulusdiameter nicht dokumentiert. Dieser Patient hatte auch präoperativ ein chronisches normofrequentes Vorhofflimmern. Die o.g. zwei SM-Empfänger hatten einen dokumentierten Sinusrhythmus. Es ist nicht auszuschließen, dass die Auswahl der Prothesengröße, nämlich ein „Oversizing“, dabei eine Rolle spielte⁵².

Die Schrittmacherimplantationsrate nach einer AKE mit nahtlosen Prothesentypen liegt in der Literatur meistens zwischen 6 und 9 %⁶⁴, in einer Arbeitsgruppe sogar noch höher und zwar bis zu 17 %⁶². Die durch Bouhout et al⁵² beschriebenen unabhängigen Prädiktoren für AV-Block nach Perceval S Implantation (Alter > 85 Jahre, kompletter Rechtsschenkelblock und KÖF präoperativ 0,1 cm²) lagen bei unseren SM-Empfängern nicht vor.

In unserer Kohorte, wurde kein signifikanter PVL bei Entlassung nachgewiesen. Unsere PVL-Rate stimmt mit der durch andere Gruppen beschriebenen Rate von 0 bis 3,4 % überein. Auch die echokardiographisch gemessenen Gradienten an den Klappenprothesen (mittlerer Druckgradient 10 mmHg (7 - 15) in Gruppe 1 und 13 mmHg (9 - 16) in Gruppe 2) wichen nicht von denen in der Literatur beschriebenen ab^{36,39,41,42,46-48,53,62-64}.

Ein Vergleich mit gestenteten Prothesen ist aus unserer Sicht aufgrund der zu kleinen Patientenzahl und der Anwendung von unterschiedlichen gestenteten Herzklappenprothesen und -größen nicht sinnvoll.

5.2.2. Unterschiedliche chirurgische Zugangswege und deren klinischer

Einfluss

Im Jahr 2015 wurden in Deutschland von allen konventionellen chirurgischen Klappeneingriffen 8291 über eine komplette Durchtrennung des Brustbeins (Sternotomie) und 3016 über alternative, minimalinvasive Zugangswege vorgenommen⁹.

Beides setzte die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine voraus. Der Vorteil beim Vermeiden einer kompletten Brustbeindurchtrennung liegt in der besseren Erhaltung der Integrität der knöchernen Brustwand und somit einer früher möglichen Belastbarkeit der Patienten²⁵⁻²⁷. Älteren Patienten kommt dieser Aspekt besonders zugute. Auch in Anbetracht der aktuellen Altersentwicklung der Herzpatienten ist dies von Bedeutung^{9,28}.

Bisher bekannte Studien erbrachten sehr gute Ergebnisse nach AKE mit gestenteten Bioprothesen durch MIC. Es zeigten sich niedrigere perioperative Mortalitäts-, Nachblutungs-, Wundheilungsstörungen- und Niereninsuffizienzraten, kürzere Intubationszeiten und ITS- und Krankenhausaufenthalte, sowie eine schnellere Genesung bei geringerem Pflegebedarf im Vergleich mit konventionellen Operationen^{25,30,65-68,71}.

Aus unserer Sicht bedeutet das MIC-Verfahren für Patienten nicht nur einen kleinen Schnitt, sondern auch weniger Belastung bei der Eingriffsplanung und Vorbereitung. Daher führten wir auch keine präoperative Thorax-Computer-Tomographie oder Beckenbeinangiographie durch (aufgrund von Strahlenbelastung und möglicher Nierenschädigung). Das hat unsere Ergebnisse in zwei Fällen beeinflusst, bei denen für RAMT geplante Patienten intraoperativ auf LS konvertiert werden mussten: einmal wegen unbekannter pAVK bei einem dialysenpflichtigen Patienten und einmal wegen schwerer Verwachsungen in der rechten Pleurahöhle (ohne anamnestische Hinweise). Beide Patienten sind in Gruppe 2 erfasst. Die Zugangskonversion führte bei keinem Patienten zu weiteren Komplikationen, könnte aber möglicherweise unsere Daten beeinflussen.

Bei einem Patienten war es nicht möglich den LV-Vent-Katheter mittels RAMT zu platzieren. Aufgrund dessen erfolgte eine longitudinale Sternotomie mit AKE ohne

weitere damit verbundene Komplikationen. Retrospektiv fanden wir eine Alternative für LV-Vent, nämlich den Pulmonal-Vent-Katheter, der ebenfalls mittels RAMT zu platzieren ist. In Zukunft werden wir bei ähnlichen Situationen so handeln und damit eine Zugangskonversion vermeiden.

Wir finden unsere Konversionsrate (1 von 28, 3,57 %) akzeptabel, zumal sie nicht von der in der Literatur beschriebenen abweicht²⁴.

Allerdings sind die minimalinvasiven Zugänge mit Anwendung der gestenteten Prothesen technisch aufwändiger als die konventionelle longitudinale Sternotomie und somit mit längeren Aortenklamm- und HLM-Zeiten verbunden. Die nahtlosen Aortenklappenprothesen, die minimalinvasive chirurgische Eingriffe vereinfachen, sind ein entscheidender Faktor zur wirksamen und effektiven Durchführung des Aortenklappenersatzes.

Legt man in der Literatur den Schwerpunkt auf Nahtlos-Klappen mittels MIC liegt die mittlere Aortenklammzeit in den meisten Studien zwischen 30 und 70 Minuten^{34,39-41,49,53,62,63}. Es wird auch von einer Aortenklammzeit von bis zu 20 Min berichtet, die von einem erfahrenen MIC-Team erreicht wurde⁶³. Die RAMT ist jedoch technisch aufwändiger als die Ministernotomie und bei den Gruppen, die diese Verfahren nutzen, steigt die Abklemmungszeit an⁶⁹, zu einer mittleren Zeit von 58-84 Minuten^{23,24,26,50,62}. In unserer Studienkohorte erreichten wir in Gruppe 1, trotz Lernkurve, eine Aortenklammzeit von 64 Minuten, genauso wie die Klemmzeit in der Gruppe mit gestenteten Klappenprothesen durch LS (Gruppe 3). Grundsätzlich sind neue Techniken zu Beginn immer mit bestimmten Herausforderungen, Komplikationen und längere Eingriffszeiten verbunden, wie bereits publiziert^{77,78}. Die Standardisierung und Systematisierung des Verfahrens können die Ergebnisse verbessern und zur weiteren Reduktion der Ischämiezeit führen.

Die beschriebene Mortalitätsrate bei AKE in der Literatur liegt bei durchschnittlich 3-6%^{1,2}. Mehrere Studien haben eine niedrige Mortalitätsrate bei isoliertem AKE in minimalinvasiven Eingriffe im Vergleich mit der longitudinalen Sternotomie nachgewiesen, sowohl bei Ministernotomie^{70,71} als auch beim RAMT-Verfahren^{63,68,71}. Bei unserem Patientenkollektiv lag die perioperative Mortalitätsrate bei 3,6 % in Gruppe 1 (n = 1), bei 4,8 % in Gruppe 2 (n = 1) und bei 3,2 % (n = 1) in Gruppe 3. In unserer Studie fanden wir keine Unterschiede in Mortalität bei unterschiedlichen

chirurgischen Verfahren. Die technisch als Herausforderung geltende AKE via RAMT war bei unseren Patienten genau so sicher wie die klassische Prozedur mit kompletter Sternotomie. Die LS-Gruppe zeigte ein Trend zur höheren Nachblutungsrisiko (16,7 % versus 7,1 %), allerdings ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Hier ist zu beachten, dass die Nachblutungsrate in Gruppe 3 höher als durchschnittlich im Krankenhaus war. Das Gerinnungsmanagement war bei allen Patienten gleich. Die Gerinnungsparameter wurden nicht analysiert. Kein Schlaganfall trat in Gruppe 1 auf, so dass wir auch im Hinblick auf das kleine Patientenkollektiv der Meinung sind, dass die retrograde HLM-Perfusion das Schlaganfallrisiko nicht erhöht. Dieser Punkt sollte in weiteren Studien mit einer größeren Patientenzahl untersucht werden. In unseren Daten fand sich kein Unterschied im Krankenhausaufenthalt zwischen RAMT- und LS-Patienten. Daraus kann man aber nicht automatisch schlussfolgern, dass die Genesung von RAMT-Patienten schneller erfolgt als die von LS-Patienten. Aufgrund des aktuellen DRG-Berechnungssystems in Deutschland ist dies schwer zu beurteilen.

Unsere Daten bestätigen, dass der minimalinvasive Aortenklappenersatz durch rechte anteriore Minithorakotomie sicher ist. Werden dabei allerdings gestentete Bioprothesen implantiert, rechnet man mit deutlich längeren OP-Zeiten.

Die Anwendung der nahtlosen Klappenprothesen bringt den Vorteil einer vereinfachten Klappenimplantationstechnik und verkürzt somit HLM- und Aortenklemmzeit.

Die Anwendung der RAMT-Technik in Kombination mit nahtlosen Bioprothesen erlaubt eine genauso sichere und zügige Operation wie die konventionelle AKE durch LS mit gestenteten Bioprothesen, ohne zusätzlich die Morbidität und Mortalität zu erhöhen.

6. Literaturverzeichnis

1. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* **2012** Oct;33 (19): 2451 – 96.
2. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* **2003** Jul; 24 (13) 1231 - 1243.
3. Van Geldorp MW, van Gameren M, Kappetein AP, Arabkhani B, de Groot-de Laat LE, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg.* **2009** Jun; 35 (6): 953 - 7.
4. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2008** Feb; 135 (2): 308 - 15.
5. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation.* **2000** Apr 25; 101(16):1940 - 6.
6. Borowski A, Ghodsizad A, Vchivkov I, Gams E. Surgery for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and poor ventricular function- a single centre experience and review of the literature. *J Cardiothoracic Surg.* **2007**, 2: 9.
7. Vasques F, Messori A, Lucenteforte E, Biancari F. Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a systematic review and metaanalysis of 48 studies. *Am Heart J.* **2012**; 163: 477 - 485.

8. Shrestha M, Folliguet A, Pfeiffer S, Meuris B, Carrel T, Bechtel M, Flameng WJ, Fischlein T, Laborde F and Haverich A. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the Perceval valve: results of european trials. *Ann Thorac Surg* **2014**; 98: 1294 - 300).
9. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Welz A. German heart surgery report 2015: the annual updates registry of the german society for thoracic and cardiovascular surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* **2016**; 64: 462 - 474.
10. Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, Newton J, Sayeed R, Kharbanda R, Banning A. European real world trans-catheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg.* **2016** Nov 29; 11(1):159.
11. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* **2015** Jun 20; 385 (9986): 2477 - 84.
12. Santarpino G, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila A, Vogt F, von Wardenburg C, Schwab J, Sirch J, Pauschinger M, Fischlein T. Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation With Propensity Score Matching Analysis. *Am J Cardiol.* **2015** Dec 1; 116 (11): 1737- 43.
13. Biancari F, Barbanti M, Santarpino G, Deste W, Tamburino C, Gulino S, Immè S, Di Simone E, Todaro D, Pollari F, Fischlein T, Kasama K, Meuris B, Dalén M, Sartipy U, Svenarud P, Lahtinen J, Heikkinen J, Juvonen T, Gatti G, Pappalardo A, Mignosa C, Rubino AS. Immediate outcome after sutureless versus transcatheter aortic valve replacement. *Heart Vessels.* **2016** Mar; 31(3): 427- 33.
14. Takagi H, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival. *Int J Cardiol.* **2016** Oct 15; 221:46-51.

15. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema AN, Gutiérrez-Ibanes E, Muñoz-Garcia AJ, Pan M, Webb JG, Herrmann HC, Kodali S, Nombela-Franco L, Tamburino C, Jilaihawi H, Masson JB, de Brito FS Jr, Ferreira MC, Lima VC, Mangione JA, Iung B, Vahanian A, Durand E, Tuzcu EM, Hayek SS, Angulo-Llanos R, Gómez-Doblas JJ, Castillo JC, Dvir D, Leon MB, Garcia E, Cobiella J, Vilacosta I, Barbanti M, R Makkar R, Ribeiro HB, Urena M, Dumont E, Pibarot P, Lopez J, San Roman A, Rodés-Cabau J. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation*. **2015** May 5;131 (18): 1566-74.
16. Puls M, Eiffert H, Hünlich M, Schöndube F, Hasenfuß G, Seipelt R, Schillinger W. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: the incidence in a single-centre cohort and reflections on clinical, echocardiographic and prognostic features. *EuroIntervention*. **2013** Apr 22; 8(12):1407-18.
17. Weymann A, Konertz J, Laule M, Stangl K, Dohmen PM. Are Sutureless Aortic Valves Suitable for Severe High-Risk Patients Suffering from Active Infective Aortic Valve Endocarditis? *Med Sci Monit*. **2017** Jun 8; 23:2782-2787.
18. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, Kodali SK, Lasala JM, O'Neill WW, Davidson CJ, Smith CR, Leon MB, Cohen DJ; PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation*. **2012** Mar 6; 125(9):1102-9. Reynolds 2012 PARTNER.
19. Ramlawi B, Bedeir K, Lamelas J. Aortic Valve Surgery: Minimally Invasive Options. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. **2016** Jan-Mar;12(1):27-32.
20. Cosgrove DM, Sabik JF, Navia JL. Minimally invasive valve operations. *Ann Thorac Surg*. **1998** Jun; 65 (6): 1535-8.
21. Rao PN, Kumar AS. Aortic valve replacement through right thoracotomy. *Tex Heart Inst J*. **1993**;20 (4): 307-8.
22. Miceli A, Santarpino G, Pfeiffer S, Murzi M, Gilmanov D, Concistré G, Quaini E, Solinas M, Fischlein T, Glauber M. Minimally invasive aortic valve replacement with Perceval S sutureless valve: early outcomes and one-year

- survival from two European centers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2014** Dec; 148 (6): 2838-43.
23. Fattouch K, Moscarelli M, Del Giglio M, Albertini A, Comoglio C, Coppola R, Nasso G, Speziale G. Non-sutureless minimally invasive aortic valve replacement: mini-sternotomy versus mini-thoracotomy: a series of 1130 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* **2016** Aug; 23 (2):253-8.
24. Glauber M, Gilmanov D, Farneti PA, Kallushi E, Miceli A, Chiaramonti F, Murzi M, Solinas M. Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement: 10-year experience of a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2015** Sep; 150 (3): 548-56.
25. Gilmanov D, Bevilacqua S, Murzi M, Cerillo AG, Gasbarri T, Kallushi E, Miceli A, Glauber M. Minimally invasive and conventional aortic valve replacement: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg.* **2013** Sep; 96 (3): 837-43.
26. Gilmanov D, Farneti PA, Ferrarini M, Santarelli F, Murzi M, Miceli A, Solinas M, Glauber M. Full sternotomy versus right anterior minithoracotomy for isolated aortic valve replacement in octogenarians: a propensity-matched study †. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* **2015** Jun; 20 (6): 732-41.
27. Pollari F, Santarpino G, Dell'Aquila AM, Gazdag L, Alnahas H, Vogt F, Pfeiffer S, Fischlein T. Better short-term outcome by using sutureless valves: a propensity-matched score analysis. *Ann Thorac Surg.* **2014** Aug; 98 (2): 611-6.
28. Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F, Schiller W. Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* **2011** Aug; 59 (5): 259-67.
29. Soltesz EG, Cohn LH. Minimally invasive valve surgery; *Cardiol Rev* **2007** 15 (3): 109-15.
30. Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* **2014** Oct; 98 (4): 1499-511.
31. ElBardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2014**; 141: 328-35.

32. Santarpino G, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila AM, Pollari F, Pauschinger M, Fischlein T. Sutureless replacement versus transcatheter valve implantation in aortic valve stenosis: a propensity-matched analysis of 2 strategies in high-risk patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* **2014** Feb; 147 (2): 561-7.
33. Miceli A, Gilmanov D, Murzi M, Marchi F, Ferrarini M, Cerillo AG, Quaini E, Solinas M, Berti S, Glauber M. Minimally invasive aortic valve replacement with a sutureless valve through a right anterior mini-thoracotomy versus transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* **2016** Mar; 49 (3): 960-5.
34. Fudulu D, Lewis H, Benedetto U, Caputo M, Angelini G, Vohra HA. Minimally invasive aortic valve replacement in high risk patient groups. *J Thorac Dis.* **2017** Jun; 9 (6): 1672-1696.
35. Magovern GJ, Cromie HW. Sutureless prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **1963** Dec; 46: 726-36.
36. Wendt D, Thielmann M, Pizanis N, Jánosi RA, Kamler M, Jakob H. Sutureless aortic valves over the last 45 years. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* **2009**; 18 (3): 122-30.
37. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* **2002** Dec 10; 106 (24): 3006-8.
38. Hanedan MO, Mataracı İ, Yürük MA, Özer T, Sayar U, Arslan AK, Ziyrek U, Yücel M. Early Outcomes of Sutureless Aortic Valves. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* **2016** Jun; 49 (3): 165-70.
39. Borger MA, Dohmen PM, Knosalla C, Hammerschmidt R, Merk DR, Richter M, Doenst T, Conradi L, Treede H, Moustafine V, Holzhey DM, Duhay F, Strauch J. Haemodynamic benefits of rapid deployment aortic valve replacement via a minimally invasive approach: 1-year results of a prospective multicentre randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* **2016** Oct; 50(4): 713-720.
40. Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Gaggianesi S, Madonna F, Laborde F, Asch F, Haverich A. The sutureless aortic valve at 1 year: A large multicenter cohort study; CAVALIER Trial Investigators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2016** Jun; 151 (6): 1617-1626.

41. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, Misfeld M, Folliguet T, Haverich A, Laborde F. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* **2016** Jan; 49 (1): 234-41.
42. Sian K, Li S, Selvakumar D, Mejia R. Early results of the Sorin® Perceval S sutureless valve: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* **2017** Mar; 9 (3): 711-724.
43. Englberger L, Carrel TP, Doss M, Sadowski J, Bartus K, Eckstein FF, Asch FM, Martens S. Clinical performance of a sutureless aortic bioprosthesis: five-year results of the 3f Enable long-term follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2014** Oct; 148 (4): 1681-7.
44. Concistre G, Miceli A, Chiamonti F, Glauber M. Delayed dislocation of a sutureless aortic bioprosthesis: the first case. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* **2012** Jun; 14 (6) 892-3.
45. Update to urgent field safety notice 3f Enable TM Aortic Biorosthesis Model 6000. 8 May 2015. Medtronic Reference FA636.
46. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M, Kempfert J, Gillam L, Schmitz C, Wahlers TC, Wippermann J, Mohr FW, Roth M, Skwara A, Rahmanian P, Wiedemann D, Borger MA One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2013** Jan; 145 (1): 110-5.
47. Haverich A, Wahlers TC, Borger MA, Shrestha M, Kocher AA, Walther T, Roth M, Misfeld M, Mohr FW, Kempfert J, Dohmen PM, Schmitz C, Rahmanian P, Wiedemann D, Duhay FG, Laufer G. Three-year hemodynamic performance, left ventricular mass regression, and prosthetic-patient mismatch after rapid deployment aortic valve replacement in 287 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2014** Dec; 148 (6): 2854-60.
48. Barnhart GR, Accola KD, Grossi EA, Woo YJ, Mumtaz MA, Sabik JF, Slachman FN, Patel HJ, Borger MA, Garrett HE Jr, Rodriguez E, McCarthy PM, Ryan WH, Duhay FG, Mack MJ, Chitwood WR Jr; TRANSFORM Trial Investigators. TRANSFORM (Multicenter Experience with Rapid Deployment Edwards INTUITY Valve System for Aortic Valve Replacement) US clinical

- trial: Performance of a rapid deployment aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2017** Feb; 153 (2): 241-251.
49. Borger MA, Moustafine V, Conradi L, Knosalla C, Richter M, Merk DR, Doenst T, Hammerschmidt R, Treede H, Dohmen P, Strauch JT. A randomized multicenter trial of minimally invasive rapid deployment versus conventional full sternotomy aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* **2015** Jan; 99 (1): 17-25.
50. Andreas M, Wallner S, Habertheuer A, Rath C, Schauperl M, Binder T, Beitzke D, Rosenhek R, Loewe C, Wiedemann D, Kocher A, Laufer G. Conventional versus rapid-deployment aortic valve replacement: a single-centre comparison between the Edwards Magna valve and its rapid-deployment successor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* **2016** Jun; 22 (6): 799-805.
51. Shrestha M, Khaladj N, Bara C, Hoeffler K, Hagl C, Haverich A. A staged approach towards interventional aortic valve implantation with a sutureless valve: initial human implants. *Thorac Cardiovasc Surg.* **2008** Oct; 56 (7): 398-400.
52. Bouhout I, Mazine A, Rivard L, Ghoneim A, El-Hamamsy I, Lamarche Y, Carrier M, Demers P, Bouchard D. Conduction Disorders After Sutureless Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* **2017** Apr; 103 (4): 1254-1260.
53. Dalén M, Biancari F, Rubino AS, Santarpino G, Glaser N, De Praetere H, Kasama K, Juvonen T, Deste W, Pollari F, Meuris B, Fischlein T, Mignosa C, Gatti G, Pappalardo A, Svenarud P, Sartipy U. Aortic valve replacement through full sternotomy with a stented bioprosthesis versus minimally invasive sternotomy with a sutureless bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* **2016** Jan; 49(1): 220-7.
54. D'Onofrio A, Messina A, Lorusso R, Alfieri OR, Fusari M, Rubino P, Rinaldi M, Di Bartolomeo R, Glauber M, Troise G, Gerosa G. Sutureless aortic valve replacement as an alternative treatment for patients belonging to the "gray zone" between transcatheter aortic valve implantation and conventional surgery: a propensity-matched, multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2012** Nov; 144 (5): 1010-6.
55. Eifert S, Guethoff S, Kaczmarek I, Beiras-Fernandez A, Seeland U, Gulbins H, Seeburger J, Deutsch O, Jungwirth B, Katsari E, Dohmen P, Pfannmueller B, Hultgren R, Schade I, Kublickiene K, Mohr FW, Gansera B. Applying the

- Gender Lens to Risk Factors and Outcome after Adult Cardiac Surgery. *Viszeralmedizin*. **2014** Apr; 30 (2): 99-106.
56. Roedler S, Neuhauser J, Sodeck G, Dziodzio T, Juraszek A, Zimpfer D, Gottardi R, Holfeld J, Dunkler D, Dumfarth J, Rosenhek R, Laufer G, Grimm M, Czerny M: Gender-related differences in patients undergoing mechanical aortic valve replacement with the CarboMedics valve. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **2011**; 52: 887–894.
57. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, McGovern E . Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg*. **2011**; 9 (1): 104-9.
58. Chalmers J, Pullan M, Mediratta N, Poullis M. A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. **2014** Jul; 19 (1): 21-6.
59. Doenst T, Borger MA, Weisel RD, Yau TM, Maganti M, Rao V. Relation between aortic cross-clamp time and mortality--not as straightforward as expected. *Eur J Cardiothorac Surg*. **2008** Apr; 33 (4): 660-5.
60. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Castelvechio S, de Vincentiis C, Pistuddi V. Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. **2012** Nov; 21 (6): 732-9.
61. Gilmanov D, Miceli A, Ferrarini M, Farneti P, Murzi M, Solinas M, Glauber M. Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes? *Ann Thorac Surg*. **2014** Nov; 98 (5): 1585 -92.
62. Bedeir K, Reardon M, Cohn LH, Ramlawi B. Sutureless Aortic Valves: Combining the Best or the Worst? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. **2016** Summer; 28 (2): 341-352.
63. Konertz J, Zhigalov K, Weymann A, Dohmen PM. Initial experience with aortic valve replacement via a minimally approach: a comparison of stented, stentless and sutureless valves. *Med Sci Monit* **2017** Apr 5; 23: 1645-1654.
64. Davies RA, Bandara TD, Perera NK, Orr Y. Do rapid deployment aortic valves improve outcomes compared with surgical aortic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. **2016** Nov; 23 (5): 814-820.

65. Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, Jones C, Rao C, Darzi A et al. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? *Ann Thorac Surg* **2008**; 85: 1121-31.
66. Brown ML, Mckellar SH, Sundt TM, Schaff HV. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2009**; 137: 670-79 e5.
67. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ribakove GH, Culliford AT, Ursomanno P, Baumann FG, Galloway AC, Colvin SB. Minimally invasive aortic valve surgery in the elderly: a case-control study. *Circulation*. **2003** Sep 9; 108 Suppl 1:II43-7.
68. Lamelas J, Sarria A, Santana O, Pineda AM, Lamas GA Outcomes of minimally invasive valve surgery versus median sternotomy in patients age 75 years or greater. *Ann Thorac Surg*. **2011** Jan; 91 (1): 79-84.
69. Phan K, Xie A, Tsai YC, Black D, Di Eusano M, Yan TD. Ministernotomy or minithoracotomy for minimally invasive aortic valve replacement: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. **2015** Jan; 4 (1): 3-14.
70. Byrne JG, Karavas AN, Adams DH, Aklog L, Aranki SF, Couper GS, Rizzo RJ, Cohn LH. Partial upper re-sternotomy for aortic valve replacement or re-replacement after previous cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. **2000** Sep; 18 (3): 282-6.
71. Merk DR, Lehmann S, Holzhey DM, Dohmen P, Candolfi P, Misfeld M, Mohr FW, Borger MA . Minimal invasive aortic valve replacement surgery is associated with improved survival: a propensity-matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg*. **2015** Jan ;47 (1): 11-17.
72. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDermott TF. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* **1954** May; 35 (5): 673-683.
73. Dohmen P.M. Benefits of sutureless aortic valves may not be limited to reduced crossclamp time. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **2015** Jan., 149 (1): 395.
74. Landes U, Orvin K, Codner P, Assali A, Vaknin-Assa H, Schwartznberg S, Levi A, Shapira Y, Sagie A, Kornowski R. Urgent Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis and Acute Heart Failure: Procedural and 30-Day Outcomes. *Can J Cardiol*. **2016** Jun; 32 (6): 726-31.

-
75. Bongiovanni D, Kühl C, Bleiziffer S, Stecher L, Poch F, Greif M, Mehilli J, Massberg S, Frey N, Lange R, Laugwitz KL, Schymik G, Frank D, Kupatt C. Emergency treatment of decompensated aortic stenosis. *Heart*. **2017** May 31.
 76. Lamelas J. Minimally invasive aortic valve replacement: the "Miami Method". *Ann Cardiothorac Surg*. **2015** Jan; 4 (1): 71-77.
 77. Murzi M, Cerillo AG, Gilmanov D, Concistrè G, Farneti P, Glauber M, Solinas M. Exploring the learning curve for minimally invasive sutureless aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **2016** Dec; 152 (6): 1537-1546.
 78. Holzhey DM, Funkat AK, Gummert J. Quality Control and Learning Curves at the Heart Center Leipzig. *Thorac Cardiovasc Surg*. **2017** Apr; 65 Suppl 3:S209-S212.

7. Eidesstattliche Versicherung

“Ich, Laura Maroto Pérez, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema: *“Klinische Ergebnisse der chirurgischen Behandlung von isolierten Aortenklappenstenose mit Hilfe der nahtlosen Bioprothesen im Vergleich mit konventionellen Bioprothesen”* selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst”.

8. Lebenslauf

Name:	Maroto Pérez
Vorname:	Laura
Anschrift:	Steinstrasse 30, 19053 Schwerin
Tel.:	017625003645
Geburtsdatum:	17.01.1982
Geburtsort:	Valladolid (Spanien)
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	Spanien
Ausbildung:	
September 1995-Juni 1999	Oberschule in Valladolid (Spanien)
2000	Abitur in der Oberschule Valladolid (Spanien)
September 2000 – Juni 2006	Studium der Humanmedizin and der Staatlichen Medizinischen Universität Valladolid: Abschluss mit dem Diplom
September 2007 – Mai 2012	Chirurgische Fachausbildung im Universitätsklinikum Valladolid, Spanien. Abschluss mit dem Diplom „Facharzt/ Bereich Herzchirurgie“

Juli 2012-Oktober 2012	Deutschsprachkurs
1.November 2012	Approbation LAGESO Berlin
September 2012-Dezember 2012	Hospitantin in MediClin Herzzentrum Coswig
Dezember 2012 bis Januar 2014	Assistenzärztin in der Herzchirurgie Abteilung im MediClin Herzzentrum Coswig
Januar 2014 bis April 2016	Fachärztin für Herzchirurgie im MediClin Herzzentrum Coswig
April 2016 bis Januar 2017	Mutterschutz und Elternzeit
Januar 2017-Februar 2017	Fachärztin für Herzchirurgie im MediClin Herzzentrum Coswig
1.Februar 2017 bis aktuell	Fachärztin für Herzchirurgie im Universitätsklinikum Rostock/Standort Schwerin

9. Danksagung

Ich danke meinen Betreuer Prof. Dr. med Pascal M. Dohmen für seine Geduld und Unterstützung bei der Verwirklichung dieser Arbeit.

Auch bedanke ich mich bei meinem ehemaligen Chefarzt PD Dr. med H. Hausmann und bei Dr. J. Schubel für die Möglichkeit bei MIC AKE in Coswig teilnehmen zu können. Auch bedanke ich mich bei meinem Kollegen Dr. med. M. Szlapka für seine Hilfe bei der Datensammlung und beim Follow-up.

Für die Beratung bei der Statistik und mit dem Programm SPSS danke ich Frau Inma Fierro der Europäischen Universität Miguel de Cervantes.

Ein besonderer Dank gilt Frau Astrid Benhennour, die durch Korrekturlesen enorm zur Fertigstellung der Promotion beigetragen hat.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die mir trotz räumlicher Entfernung sehr nahe steht. Meine Eltern, Fernando und Sonsoles, die immer an mich geglaubt haben und die bei Problemen zu meiner Unterstützung nach Deutschland gekommen sind. Ohne sie wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen. Mein größter Dank auch an meine andere Hälfte, meinen Ehemann, (Dr. med.) Alexander Stepanenko, für die Unterstützung, die Ermutigung, die Geduld und die Liebe, die er mir jeden Tag gibt. Mit seiner dauerhaften Motivation und Unterstützung kann ich alles schaffen.

Als letztes wollte ich mich bei meiner kleinen Tochter María entschuldigen für alle die Zeit, die diese Doktorarbeit von ihr weggenommen hat.