

**Diplomarbeit**

**Die Hämodynamik der gestenteten im Vergleich zu  
den nicht gestenteten biologischen  
Aortenklappenprothesen**

eingereicht von:

**Bernhard Lutz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Herzchirurgie**

**Univ.-Klinik für Chirurgie**

unter der Anleitung von Betreuerin

**OA Dr. Daniela-Eugenia Malliga**

Graz, 03.08.2014

---

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 03.08.2014*

*Bernhard Lutz eh*

## Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, die postoperativen Ergebnisse nach Implantation gerüstfreier Freedom™-Solo-Bioprothesen aus Rinderperikard mit denen nach gestentetem Aortenklappenersatz zu vergleichen. Dazu wurden retrospektiv zwei unterschiedliche Gruppen mit jeweils 155 Patienten betrachtet, welche im Zeitraum von Oktober 2004 bis Januar 2013 am LKH-Univ. Klinikum Graz operiert wurden. Neben einer Charakterisierung beider Patientenkollektive sind operative Daten wie Ischämiezeiten, postoperative Komplikationen und Mortalität sowie frühe hämodynamische Ergebnisse in die Auswertungen mit einbezogen worden.

Es ergab sich ein Altersdurchschnitt von 76,2 ( $\pm$  5,2) bzw. 76,5 ( $\pm$  6,1) Jahren in der Vergleichsgruppe. Der Großteil der Patienten wies eine isolierte Aortenstenose auf. Als häufigste Begleiterkrankung stellte sich erwartungsgemäß die koronare Herzerkrankung heraus, sodass koronares Bypassgrafting den häufigsten Zusatzeingriff darstellte.

In beiden Patientengruppen ergaben sich ähnlich lange mediane Zeiten an der extrakorporalen Zirkulation (109 versus 110 Minuten) und Aortenabklemmzeiten (77 versus 80 Minuten). Bei isolierten Aortenklappenersatzoperationen waren diese Zeiten jeweils deutlich kürzer, wobei sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ischämiezeiten zwischen den beiden Gruppen herausstellten.

Die Hospitalisationszeit am LKH-Univ. Klinikum Graz war mit einem Median von 16 bzw. 15 Tagen bei beiden Gruppen vergleichbar lange.

Obwohl kein intraoperativer Todesfall zu beklagen war, lag die operative 30-Tage Mortalität mit 5,2% nach gerüstfreiem höher als nach gestentetem Aortenklappenersatz (0,6%), die für die Operation allgemein angegebene Mortalität von 3,5-10% wurde aber nicht überschritten. Auch die Gesamtmortalität war in dieser Gruppe höher (5,8 versus 3,9%).

Als häufigste Komplikationen traten postoperatives Nierenversagen, respiratorische Insuffizienz, Blutungskomplikationen sowie thromboembolische Ereignisse auf. Bei insgesamt fünf Patienten wurde im postoperativen Verlauf nicht-strukturelles Klappenversagen dokumentiert, in zwei Fällen eine Prothesenendokarditis.

Nach Implantation einer Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Prothese zeigten sich ein initial stärkerer Abfall sowie langsamerer Wiederanstieg der Thrombozytenzahlen bis zur Krankenhausentlassung. An den ersten sieben postoperativen Tagen und dem Entlassungstag waren die Levels jeweils hoch signifikant niedriger. Das Auftreten postoperativer schwerer Thrombozytopenie war in dieser Gruppe mit 31,6% ebenfalls signifikant häufiger.

Der präoperativ gemessene Median des maximalen und mittleren Druckgradienten lag in der Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Gruppe bei 80 bzw. 48 mmHg und im Vergleichskollektiv bei 75 bzw. 46 mmHg. In den postoperativen echokardiographischen Kontrollen konnten nach gerüstfreiem Klappenersatz hoch signifikant niedrigere Peak- (22 versus 35 mmHg) und Mean-Gradienten (10 versus 21 mmHg) ermittelt werden.

Der effektive Klappenöffnungsindex stieg nach gerüstfreiem Aortenklappenersatz von präoperativ 0,34 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> auf postoperativ 2,30 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> an. Kamen gerüsttragende Prothesen zum Einsatz, fiel der Zuwachs signifikant geringer aus (von 0,37 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> auf 1,62 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>).

Die guten frühen hämodynamischen Ergebnisse sind vermutlich auf die Materialeigenschaften und die supraannuläre Implantationstechnik von Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Prothesen zurückzuführen, wodurch verhältnismäßig große Prothesen eingesetzt werden können. Bezüglich der operativen Ischämiezeiten und Gesamtmortalität konnten in dieser Studie entgegen anderen Ergebnissen keine Vorteile von Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Prothesen festgestellt werden. Gerüstfreier Klappenersatz bleibt damit für ein ausgewähltes Patientenkollektiv weiterhin eine gute Wahl, obschon der thrombozytensuppressive Effekt postoperativ engmaschiger Kontrollen bedarf und weiter untersucht werden muss.

## **Abstract**

The Freedom Solo<sup>TM</sup> prosthesis is a bovine pericardial stentless valve, released by the Sorin Group (Saluggia, Italy) in 2004, that can be implanted in a supra-annular, subcoronary technique with one continuous suture line. The study aim was to compare both stentless as well as different kinds of stented aortic bioprostheses with regard to operative data, postoperative development of the patients and early postoperative hemodynamic results.

Between October 2004 and January 2013, a total of 155 patients underwent isolated or combined AVR with a Freedom Solo™ valve at the university hospital of Graz, Austria. For comparison, a second group of 155 patients being implanted different kinds of stented bioprostheses during the same period of time were enrolled in the study. Hemodynamics were investigated by measuring left ventricular ejection fraction, mean and peak transvalvular gradients and the indexed effective orifice area preoperatively and at the time of discharge from hospital. Furthermore, ischemic times as well as postoperative complications and mortality were included to the study.

In both groups there were no significant differences between the median extracorporeal circulation time (109 min in FS versus 110 min in stented group) and cross-clamp time (77 min in FS versus 80 min in stented group) with neither isolated nor combined interventions. Early postoperative hemodynamic parameters were favorable to the Freedom Solo™ valve (mean gradient 10 mmHg versus 21 mmHg; peak gradient 22 mmHg versus 35 mmHg). The indexed effective orifice area increased significantly higher after stentless AVR (2,30 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> versus 1,62 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). The postoperative level of thrombocytes until hospital discharge was significantly lower and the incidence of severe thrombocytopenia significantly higher after AVR with the Freedom Solo™ valve (31.6% in FS versus 2.6% in stented group).

The Sorin Freedom Solo™ valve offers an easy way of implantation and provides compelling early hemodynamic results at hospital discharge with low transvalvular gradients. However, a significant reduction of ischemic times and mortality rate as often stated could not be determined in this study. The problem of postoperative thrombocytopenia must be considered and requires further exploration. The acquired data need to be completed by larger patient series and a long-time follow up.

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>III. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 PATHOPHYSIOLOGIE DER AORTENSTENOSE.....	1
1.2 HISTORISCHE ENTWICKLUNG VON HERZKLAPPENPROTHESEN.....	3
1.3 GERÜSTFREIE AORTENKLAPPENPROTHESEN.....	4
1.4 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	5
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>6</b>
2.1 VERGLEICH DER KLAPPENDESIGNS.....	6
2.1.1 Sorin-Freedom™-Solo gerüstfreie Klappe.....	6
2.1.2 Gestentete Aortenklappenprothesen.....	7
2.2 OPERATIVES MANAGEMENT UND IMPLANTATIONSTECHNIK.....	8
2.3 STUDIENDESIGN.....	12
2.4 DATENANALYSE.....	13
2.4.1 Grunddaten und Vorerkrankungen.....	13
2.4.2 Intraoperative und ICU-Daten.....	13
2.4.3 Mortalität.....	14
2.4.4 Morbidität/ Komplikationen.....	14
2.4.5 Definition hämodynamischer Parameter.....	15
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	16
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>17</b>
3.1 CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN.....	17
3.1.1 Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung.....	17
3.1.2 Gewicht, Größe, Body-Mass-Index, Körperoberfläche.....	17
3.1.3 Art des Vitiums.....	18
3.2 KOMORBIDITÄTEN.....	18
3.2.1 Kardiale Vorerkrankungen.....	18
3.2.2 Sonstige Begleiterkrankungen.....	19
3.3 INTRAOPERATIV ERHOBENE DATEN.....	19

3.3.1 Eingriffsart.....	19
3.3.2 Aortenklappenpathologie.....	20
3.3.3 Zusätzliche Eingriffe.....	20
3.3.4 EKZ- und Aortenabklemmzeiten.....	21
3.3.5 Art und Größe der implantierten Prothesen.....	23
3.4 POSTOPERATIVER VERLAUF.....	24
3.4.1 Stationäre Aufenthaltsdauer.....	24
3.4.2 Mortalität.....	25
3.4.3 Morbidität/ Komplikationen.....	27
3.4.4 Follow-Up.....	29
3.4.5 Thrombozytenzahlen.....	30
3.5 GEGENÜBERSTELLUNG DER HÄMODYNAMISCHEN ERGEBNISSE.....	32
3.5.1 Transvalvuläre Gradienten.....	32
3.5.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	34
3.5.3 Effektiver Klappenöffnungsindex.....	35
3.5.4 Prosthesis-Patient-Mismatch.....	36
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>37</b>
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV, PERI- UND POSTOPERATIVER VERLAUF.....	37
4.2 ISCHÄMIEZEITEN.....	37
4.3 BEURTEILUNG DER HÄMODYNAMIK.....	38
4.3.1 Beurteilung der transvalvulären Gradienten.....	38
4.3.2 Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.....	39
4.3.3 Regurgitation.....	39
4.3.4 Bedeutung des effektiven Klappenöffnungsindex.....	39
4.3.5 Problem des Prosthesis-Patient-Mismatch.....	40
4.3.6 Hämodynamische Auswirkungen des supraannulären Sitzes von Sorin-Freedom™-Solo-Klappen.....	43
4.4 POSTOPERATIVE THROMBOZYTOPENIE.....	44
4.5 AUSBLICK.....	46
4.6 LIMITATIONEN DER STUDIE.....	48
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>49</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

AKE	Aortenklappenersatz
AVR	Aortic valve replacement
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area
EOA	Effective orifice area
EOAI	Effective orifice area index
CABG	Coronary artery bypass graft
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EOF	Effektive Klappenöffnungsfläche
FS	Freedom Solo™
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LCO-Syndrom	Low Cardiac Output-Syndrom
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PPM	Prosthesis-Patient-Mismatch
STM	St. Jude Medical
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sorin-Freedom™-Solo und Sorin-Pericarbon-Freedom™.....	7
Abbildung 2: Auswahl implantierter gerüsttragender Bioprothesen.....	8
Abbildung 3: Ausmessen des Aortenannulus.....	10
Abbildung 4: Äquidistante Platzierung der Widerlagernähte.....	10

Abbildung 5: Supraannuläre Nahttechnik.....	11
Abbildung 6: Absenken der Prothese auf supraannuläres Niveau.....	11
Abbildung 7: Endergebnis einer korrekt eingesetzten Freedom™-Solo-Klappe mittels supraannulärer Fortlaufnaht seitlich und von oben.....	11
Abbildung 8: Intraoperative Ansicht der korrekt eingenähten Bioklappe.....	12
Abbildung 9: EKZ- und Aortenabklemmzeiten bei isoliertem Aortenklappenersatz im Vergleich.....	22
Abbildung 10: EKZ- und Aortenabklemmzeiten bei kombiniertem Eingriff im Vergleich.....	23
Abbildung 11: Durchmesser der implantierten Freedom-Solo™-Prothesen.....	24
Abbildung 12: Thrombozytenzahlen präoperativ und im postoperativen Verlauf...31	
Abbildung 13: Ausmaß an postoperativem Thrombozytenabfall.....	32
Abbildung 14: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen maximalen transvalvulären Gradienten.....	33
Abbildung 15: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen mittleren transvalvulären Gradienten.....	34
Abbildung 16: Prä- und postoperative effektive Klappenöffnungsindices (EOAI). 36	
Abbildung 17: Relation zwischen mittlerem systolischem Gradient und Aortenklappenöffnungsfläche.....	41
Abbildung 18: Veränderung der Klappenöffnungsfläche in Abhängigkeit von der Implantationstechnik.....	43
Abbildung 19: Intra-supraannuläre und komplett supraannuläre Implantation.....	43
Abbildung 20: Perceval S sutureless™ biologische Prothese.....	48

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung des Schweregrades der Aortenstenose.....	3
Tabelle 2: Referenzwerte zur Beurteilung der Ejektionsfraktion.....	15
Tabelle 3: Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Body Surface Area (BSA) beider Patientengruppen im Vergleich.....	18
Tabelle 4: Typ und Häufigkeitsverteilung zusätzlicher Eingriffe.....	21
Tabelle 5: Art und Anzahl implantierter gestenteter Prothesen.....	24
Tabelle 6: LVEF im prä- und postoperativen Vergleich.....	35

# **1 Einleitung**

Laut Deutscher Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie wurden in Deutschland im Jahre 2011 insgesamt 26.972 Herzklappenoperationen durchgeführt, wobei Xenografts verglichen mit mechanischen Prothesen weitaus häufiger zum Einsatz kamen. Mit einem prozentuellen Anteil von rund 28% an allen Herzoperationen gehören Klappeninterventionen nach der koronaren Chirurgie zu den am häufigsten durchgeführten Eingriffen am offenen Herzen. Wie die Statistik zeigt, nimmt die Zahl an Klappenimplantationen seit Beginn der Aufzeichnungen aus dem Jahr 1978 stetig zu. Dieser Trend ist auf die gestiegene Lebenserwartung und der daraus resultierenden Zunahme an degenerativen Herzklappenveränderungen zurück zu führen (1).

## **1.1 Pathophysiologie der Aortenstenose**

Die Aortenstenose ist mit einer Prävalenz von 2-4% der in industrialisierten Ländern am häufigsten vorkommende erworbene Herzklappenfehler jenseits des 65. Lebensjahres. Hauptverantwortlich für stenotische Veränderungen der Aortenklappe im höheren Erwachsenenalter über 70 Jahre sind degenerativ-kalzifizierende Prozesse, welche zur zunehmenden Unbeweglichkeit der Klappensegel führen und dadurch die effektive Klappenöffnungsfläche reduzieren können. Im jüngeren Lebensalter liegen dagegen meist kongenitale Malformationen der Aortenklappe zu Grunde, wobei die bikuspidal angelegte Aortenklappe bei Patienten mittleren Alters dominiert. Das rheumatische Fieber als Ursache einer Aortenstenose hat dank guter Behandlungsmöglichkeiten hier zu Lande weitgehend an Bedeutung verloren (2,3).

In der Pathogenese der erworbenen Aortenstenose spielen die gleichen Risikofaktoren eine Rolle wie bei der Entwicklung einer Atherosklerose. Die Aortenklappensklerose stellt dabei ein frühes Stadium eines chronisch entzündlichen Prozesses dar, der die Taschenklappen allmählich versteifen lässt. Eine stenotische Veränderung der Aortenklappe bei erwachsenen Menschen höheren Lebensalters im Rahmen eines degenerativ-kalzifizierenden Prozesses entwickelt sich meist im Laufe vieler Jahre. Durch zunehmende Obstruktion des

linksventrikulären Ausflusstraktes steigt die Druckbelastung des linken Ventrikels an. Folglich kommt es zur konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie, wodurch der erhöhte transvalvuläre Gradient zunächst erfolgreich überwunden und das Herzzeitvolumen aufrecht erhalten werden kann. Bei gleich bleibendem Kammervolumen, bleiben Wandspannung und Ejektionsfraktion des linken Ventrikels vorerst noch normal. Der erhöhte systolische Austreibungswiderstand kann durch die Myokardhypertrophie so gut kompensiert werden, dass Patienten meist über viele Jahre hinweg asymptomatisch bleiben. Doch aus der verminderten Kontraktilität sowie diastolischen Relaxationsstörung des hypertrophierten Myokards resultieren im weiteren Verlauf eine Zunahme der linksventrikulären Wandspannung und damit eine Abnahme der systolischen Auswurffraktion. Wegen Anstieg des Füllungsdruckes mit konsekutivem Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf, finden sich bei beginnender Dekompensation oftmals die klinischen Zeichen der Dyspnoe und Leistungsminderung. Die Linksherzhypertrophie bedingt ferner einen erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf, worauf sich eine angiopektinöse Beschwerdesymptomatik auch bei fehlenden Koronarstenosen zurückführen lässt. Zudem behindert die erhöhte Wandspannung den subendokardialen Blutfluss, sodass hypertrophierte Herzen im Allgemeinen anfälliger für ischämische Läsionen sind und Infarktgeschehen damit mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden sind. Schwindelgefühl bis hin zu Synkopen bei Belastung wegen zerebraler Minderperfusion bei reduziertem Herzzeitvolumen stellen häufig Erstmanifestation einer dekompensierten Aortenstenose dar (2–4).

Die physiologische Aortenklappenöffnungsfläche eines Erwachsenen beträgt etwa 3,0 bis 4,0 cm<sup>2</sup>. Entsprechend dem Schweregrad von stenotischen Veränderungen wird zwischen leichten (KÖF > 1,5 cm<sup>2</sup>), mittelgradigen (KÖF 1,0–1,5 cm<sup>2</sup>) und schweren Aortenstenosen (KÖF < 1,0 cm<sup>2</sup>) unterschieden. Unterschreitet die Klappenöffnungsfläche einen Wert von 1,5 cm<sup>2</sup>, entsteht über der Aortenklappe ein Druckgradient. Ab einem mittleren transvalvulären Druckgradienten von über 50 mmHg bei normalem kardialen Auswurfvolumen und einer Klappenöffnungsfläche von weniger als 0,75 cm<sup>2</sup> spricht man von kritischer Aortenstenose. Zur näheren Quantifizierung des Ausmaßes kann der Quotient aus

Klappenöffnungsfläche und Körperoberfläche ermittelt werden (3). Tabelle 1 zeigt einen Überblick.

	KÖF [cm <sup>2</sup> ]	KÖF/BSA [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	mittlerer Druckgradient [mmHg]
leicht	> 1,5	> 1,0	< 25
mittelgradig	1,0-1,5	0,6-1,0	25-50
schwer	< 1,0	< 0,6	> 50

Tabelle 1: Graduierung des Schweregrades der Aortenstenose (2)

KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche; BSA = Body Surface Area (Körperoberfläche)

Das natürliche Fortschreiten der Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine lang andauernde asymptomatische Phase mit nur geringer Mortalität. Bei einer durchschnittlichen Abnahme der Klappenöffnungsfläche von 0,1 bis 0,3 cm<sup>2</sup> pro Jahr, kann der transvalvuläre Gradient um bis zu 15 mmHg ansteigen. Das Fortschreiten der Erkrankung variiert jedoch individuell und kann deshalb nicht exakt vorhergesagt werden. Das Auftreten von Kardinalsymptomen wie belastungsabhängiger Dyspnoe, Angina pectoris oder Synkopen markiert einen kritischen Punkt in der Pathogenese der Aortenstenose, da die mittlere Überlebensdauer danach weniger als zwei bis drei Jahre beträgt. Die Indikation zur operativen Korrektur ist primär dann gegeben, wenn das Auftreten einer entsprechenden Symptomatik die subjektive Lebensqualität beeinträchtigt. Bei asymptomatischen Patienten ist ein chirurgischer Klappenersatz bei stenosebedingter Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion angezeigt (3).

## 1.2 Historische Entwicklung von Herzklappenprothesen

Die erste mechanische Herzklappenprothese in Form eines Kugelventils wurde 1952 durch den amerikanischen Chirurgen Hufnagel in den proximalen Abschnitt der Aorta descendens implantiert (5). Harken gelang 1960 erstmals die Implantation einer Kugelklappenprothese in physiologischer subkoronarer Position (6). Ein weiterer Meilenstein war die Entwicklung des aortalen Homografts im Jahre 1962 durch Barrat-Boyes, welcher durch die idealen Flusseigenschaften des nativen Klappengewebes überzeugte. Es stellte damit den Vorreiter von gerüstfreien Bioklappen dar (7). Alternativ zum prothetischen Herzklappenersatz kann die Aortenklappe bei der Ross-Operation durch die gesunde Pulmonalklappe

des Patienten und diese im gleichen Eingriff durch einen Homograft ersetzt werden. Dieses Verfahren wird seit 1967 angewandt und bietet sich einerseits für junge Patienten im Wachstumsalter, andererseits für Frauen mit Kinderwunsch und Erwachsene vor dem 65. Lebensjahr an, die eine orale Antikoagulation ablehnen (8). Auf Grund der beschränkten Verfügbarkeit von menschlichem Spendermaterial sowie der anspruchsvollen Implantationstechnik von Homografts beschäftigte sich Binet mit der Implantation von Heterografts und setzte 1965 erstmals eine gerüstfreie Schweineklappe bei einem herzkranken Patienten ein (9). Mit dem Ziel, ein akzeptables Strömungsprofil zu erreichen, wurde nun auch in zunehmendem Maße die Entwicklung mechanischer Klappen vorangetrieben. Modelle der neueren Generation zeichnen sich durch lebenslange Haltbarkeit bei fehlenden degenerativen Veränderungen aus. Nachteile sind ein höheres Endokarditisrisiko sowie eine höhere Thrombogenität, weswegen eine orale Antikoagulationstherapie eingeleitet werden muss (8). Aus diesem Grund wurde weiter an der Entwicklung von xenogenen Bioklappen gearbeitet, welche heutzutage beim chirurgischen Klappenersatz ab dem 65. Lebensjahr standardmäßig Verwendung finden. Es handelt sich dabei um porcines oder bovines Gewebe, welches zur erleichterten Implantation durch einen Stent verstärkt und einen Nahtring umgeben wird. Diese Prothesen bildeten die Vorreiter der bis heute so beliebten gerüsttragenden Bioklappen. Der Ruf nach besserer Hämodynamik bei verlängerter Haltbarkeit ließ in den frühen 1990er Jahren die gerüstfreien Modelle entstehen (10).

### **1.3 Gerüstfreie Aortenklappenprothesen**

Gerüstfreie biologische Herzklappenprothesen der ersten Generation aus porzinem Material wurden von David und Kollegen bereits 1987 entworfen (11). Die Absicht war, ideale künstliche Prothesen zu entwerfen, deren Flusseigenschaften möglichst physiologisch sind und denen von nativen Aortenklappen entsprechen (12). Durch die Elimination des obstruktiv wirkenden Klappengerüsts und steifen Nahtringes können größere Prothesen bei gegebenem Aortenannulusdurchmesser implantiert und konsekutiv größere effektive Klappenöffnungsflächen erzielt werden (13,14). Das lineare Strömungsprofil ohne größere Flussturbulenzen senkt die Gefahr von

thrombotischen Ablagerungen, minimiert damit das Endokarditisrisiko und macht eine dauerhafte orale Antikoagulation unnötig (15).

Verglichen mit gestenteten Aortenklappenprothesen bewiesen bereits gerüstfreie Modelle der ersten Generation in zahlreichen Studien bessere hämodynamische Eigenschaften, niedrigere postoperative Residualgradienten, ein vollständigeres Remodeling des hypertrophierten Myokards und damit bessere Ergebnisse im Langzeitüberleben. Auf Grund der technisch anspruchsvolleren Implantation mit doppelter Nahtreihe, einer supra- und einer intraannulären, mussten allerdings längere intraoperative Ischämiezeiten in Kauf genommen werden. Diese Tatsache schränkte den Einsatz dieser ungestenteten Schweineklappen maßgeblich ein, sodass zahlreiche Chirurgen herkömmliche, gerüsttragende Klappen wegen ihrer schnellen, sicheren und einfachen Implantationstechnik vor allem in komplizierten Fällen bevorzugten (11,16). Gerüstfreie Prothesen der zweiten und dritten Generation benötigen nur noch eine einzige Nahtreihe und werden aus Rinder-, Schweine- oder Pferdeperikard angefertigt (12). Einer ihrer neueren Vertreter ist die Sorin-Freedom™-Solo Klappe aus Rinderperikard.

Die Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese ist wegen guter hämodynamischer Ergebnisse und langer Haltbarkeitsdauer bei fehlenden Blutungskomplikationen insbesondere bei älteren Patienten mit schwerer Aortenstenose Methode der Wahl (17). Gerüstfreier Aortenklappenersatz ist insbesondere indiziert bei Patienten, die einen kleinen Durchmesser des linksventrikulären Ausflustraktes („small aortic root“) und damit ein erhöhtes Risiko für „Prosthesis-Patient-Mismatch“ zeigen oder Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation aufweisen bzw. eine solche ablehnen (12,14). Andere Studien zeigten ihren vorteilhaften Einsatz bei stark beeinträchtigter Linksventrikelfunktion oder zur operativen Sanierung nach akuter Endokarditis wegen geringer Reinfektionsraten (12,17).

#### **1.4 Fragestellung und Zielsetzung**

In zahlreichen Studien überzeugten Freedom™-Solo-Prothesen mit sehr guten hämodynamischen Ergebnissen im kurz- und mittelfristigen Verlauf (15,18). Diese Überlegenheit verglichen mit gerüsttragenden Modellen soll auch an Hand des vorliegenden Patientenkollektivs gezeigt werden. Ziel dieser retrospektiven Studie

soll es demnach sein, alle für die Hämodynamik relevanten Parameter bei den beiden Vergleichsgruppen zu untersuchen, zu interpretieren und Schlussfolgerungen auf die Qualität der jeweiligen Prothese zu ziehen. Die Fragestellung ist insofern von Bedeutung, als dass durch den Wegfall von Klappenring und Stent als zwei obstruktive Elemente im linksventrikulären Ausflusstrakt die Flusseigenschaften der Herzklappenprothesen wesentlich verbessert werden konnten. Ergänzend dazu erfolgt eine Charakterisierung beider Patientengruppen sowie die Erhebung operativer Daten wie Ischämiezeiten, postoperativer Komplikationen und der Mortalitätsrate.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Vergleich der Klappendesigns**

#### **2.1.1 Sorin-Freedom™-Solo gerüstfreie Klappe**

Die Sorin-Freedom™-Solo gerüstfreie Klappe (Sorin Group, Saluggia, Italien) ist eine neuartige biologische Herzklappenprothese, welche aus Rinderperikard besteht und seit Juni 2004 verfügbar ist. Sie wird in Zweiblatt-Technik angefertigt und ist frei von jeglichem synthetischen Material zur Verstärkung (19). Die Kommissurenähte sind gekreuzt und doppelrautenförmig, wodurch der zusätzliche Druck durch die Öffnungs- und Schlussbewegungen der Klappensegel gleichmäßig auf die gesamte Prothese verteilt werden kann. Das Weglassen des inneren Perikardsaums erlaubt ein subkoronares, supraannuläres Einsetzen mittels einer Fortlaufnaht ohne Fixierung der Außenseite mit der Aortenwurzel (20). Nach Konstruktion der Prothese wird diese zur Verstärkung des Kollagengerüsts und Minderung der Antigenität zunächst in Glutaraldehydlösung fixiert (8). Anschließend erfolgt die Detoxifizierung mit Homocysteinsäure, wodurch postoperativ die Gefahr von Kalkablagerungen und struktureller Destruktion des Klappengewebes minimiert werden soll. Denn die Aufnahme von Kalzium durch das biologische Gewebe kann die Beweglichkeit der Segel beeinträchtigen und zu deren Einreißen führen (21,22). Die Klappe wird in steriler, neutraler und aldehydfreier Pufferlösung aufbewahrt. Das Spülen der Prothese vor dem Einsetzen ist durch diese Technik überflüssig geworden und wird vom Hersteller nicht verlangt (23). Dank einer technisch vereinfachten und rascheren

Implantationstechnik mittels einer einzigen supraannulären Fortlaufnaht können Aortenabklemmzeiten und extrakorporale Zirkulationszeiten möglichst kurz gehalten und so das operative Risiko verringert werden (11). Dies stellt einen wesentlichen Vorteil zum Vorgängermodell, der gerüstfreien Sorin-Pericarbon-Freedom™ Klappe, dar, welche noch mit doppelter Nahtreihe eingesetzt werden musste (24). Bereits 1990 wurde mit der CryoLife-O'Brien gerüstfreien Schweineklappe ein ähnliches Modell konstruiert, welches auf die gleiche Art und Weise implantiert werden kann und eine gute Hämodynamik zeigte (11).



Abbildung 1: Sorin-Freedom™-Solo und Sorin-Pericarbon-Freedom™ gerüstfreie Prothesen (18,24)

## 2.1.2 Gestentete Aortenklappenprothesen

Biologische Herzklappenprothesen wurden seit Ende der 1960er Jahre vorerst in konventioneller Technik konstruiert. Porzines Material wurde auf ein starres Kunststoff- oder Metallgerüst aufgezogen und über einen sperrigen Nahtring mittels *einer* Nahtreihe direkt in den Aortenannulus eingesetzt. Bei dieser Position ragen Stent und Nahtring jedoch als obstruktive Elemente in den Ausflusstrakt vor und bedingen so Turbulenzen im Blutfluss. Die postoperativ erhöhten Blutflussgeschwindigkeiten von 2-3 m/s sind auf die stenosierende Wirkung des Stents und dessen fehlende Flexibilität zurückzuführen (22). Gerüsttragende Prothesen bergen wegen ihrer kleineren effektiven Klappenöffnungsfläche ein höheres Risiko für postoperatives Prosthesis-Patient-Mismatch mit erhöhten Residualgradienten und unvollständiger und verlangsamter Rückbildung des hypertrophierten Myokards (12). Zur Optimierung des hämodynamischen Profils wurde mit der Medtronic Mosaic® Schweineklappe (Medtronic Inc.) im Jahre 1994 erstmals eine gestentete Bioklappe zur komplett supraannulären Implantation

entworfen. Gleiches gilt für die seit 2002 verfügbare Carpentier-Edwards Perimount Magna (Edwards Lifesciences) Bioprothese aus Rinderperikard. Auch die porcine SJM Epic Supra™ Klappe als Modifizierung der STM Epic™ erlaubt supraannuläres Einnähen und ist seit 2003 am Markt. Dieses neue Konzept bietet eine einfache und sichere Implantationstechnik bei gleichzeitig fehlender zusätzlicher Einengung des Ausflusstraktes (25,26). Auch gestentete Bioklappen werden speziellen Konservierungsverfahren unterzogen, um sie resistenter gegenüber Kalzifizierungs- und Degenerationsprozesse zu machen. Abbildung 2 zeigt eine Auswahl der in vorliegender Studie verwendeten gerüsttragenden Modelle.

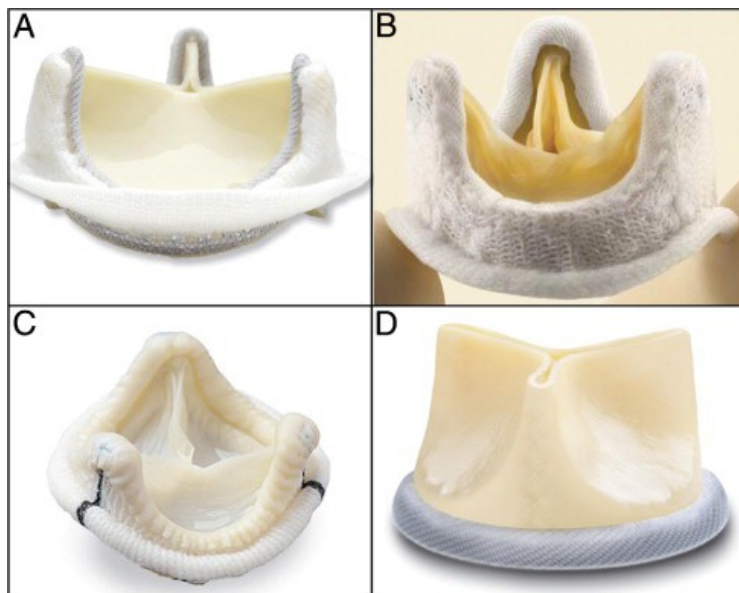


Abbildung 2: Auswahl implantierter gerüsttragender Bioprothesen (27)  
 (A: Edwards Perimount Magna Prothese; B: Medtronic Mosaic® Prothese;  
 C: STM Epic™ Prothese; D: Sorin Mitroflow® Prothese)

## 2.2 Operatives Management und Implantationstechnik

Im Folgenden wird der Operationsablauf erläutert und detailliert auf die spezielle supraannuläre Nahttechnik von Sorin-Freedom™-Solo-Prothesen eingegangen.

### *Operativer Zugang zum Herzen*

Alle Operationen werden in allgemeiner Intubationsanästhesie durchgeführt. Nach medianer Sternotomie und Eröffnen des Perikards wird unter Kanülierung der

Aorta ascendens und des rechten Herzohres an die extrakorporale Zirkulation gegangen. Im Falle einer begleitenden Bypassoperation werden simultan Vena saphena magna bzw. die linke Arteria mammaria interna frei präpariert, wobei die Revaskularisation der Koronargefäße vor der Klappensanierung erfolgte. Ein Vent-Katheter wird über die rechte obere Lungenvene eingebracht, um während des Eingriffs für die Blutleere des linken Ventrikels zu sorgen. Die myokardiale Protektion erfolgt durch systemische Kühlung des Körpers über die HLM sowie topische Kühlung des Herzmuskels durch Spülen des Herzbeutels mittels Ringer- oder Kochsalzlösung bzw. Eis-sludge. Nach Erreichen von milder bis moderater Hypothermie (30-34°C) wird die Aorta abgeklemmt und kristalloide St. Thomas Kardioplegielösung eiskalt in die Aortenwurzel infundiert, was anschließend etwa alle 20 Minuten wiederholt wird. Nach Eintreten des kardioplegischen Herzstillstandes erfolgt eine quere Zweidrittel-Aortotomie 0,5-1,0 cm oberhalb des sinotubulären Übergangs bzw. etwa zwei Querfinger oberhalb der Klappenebene. Nach Darstellung der erkrankten Klappe wird diese nun exzidiert und der Annulus dekalzifiziert (28). Der Durchmesser des sinotubulären Übergangs sollte dabei den des Annulus nicht um mehr als 2-3 mm übertreffen, da sonst die Gefahr eines insuffizienten Klappenschlusses droht. Außerdem ist bei supraannulärer Kalzifikation der Aortenwurzel der Einsatz einer Freedom™-Solo Klappe wegen unsicherer Fixierung kontraindiziert (17).

### *Sizing*

Zunächst werden drei Haltenähte an den jeweiligen Fußpunkten der Kommissuren befestigt, um die gesamte Ausdehnung des Aortenannulus gut darstellen zu können. Zur Auswahl der passenden Klappengröße werden spezielle Sizer mit unterschiedlichem Durchmesser in den Aortenannulus eingeführt (siehe Abbildung 3). Um eine zentrale Regurgitation zu verhindern, ist zu beachten, dass der Durchmesser der Freedom™-Solo-Klappe dem des sinotubulären Übergangs entspricht, welcher den Annulusdurchmesser um etwa 2 mm übertrifft. Bei zweifelhaften Verhältnissen sollte die Entscheidung wegen besserer Hämodynamik stets zu Gunsten der größeren Prothese ausfallen (28).

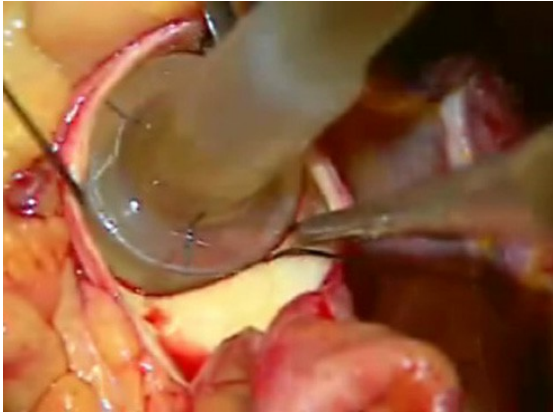
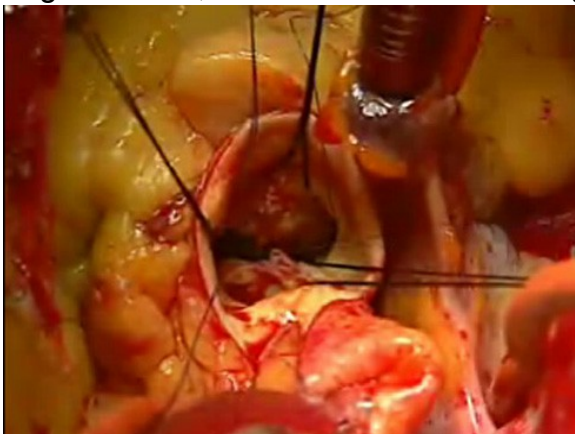


Abbildung 3: Ausmessen des Aortenannulus (28)

### *Nahttechnik*

Nun werden drei Prolene 4-0 Widerlagernähte äquidistant und etwa 3-4 mm supraannulär platziert. Vom tiefsten Punkt eines jeden Sinus valsalvae beginnend werden die Nähte im Folgenden mit dem äußeren Perikardblatt der Prothese verbunden. Die Freedom™-Solo-Klappe wird dann in die Aortenwurzel abgesenkt, der Klappenhalter entfernt und die Nähte verknotet. Ausgehend von diesen drei Nahtpunkten wird die Bioklappe nun unter fortlaufender Nahtführung bis zu den Kommissurenspitzen ca. 2 mm supraannulär und subkoronar implantiert (siehe Abbildungen 4-6). An der Spitze der Kommissuren angekommen, wird aus der Aorta ausgestochen und jeweils zwei benachbarte



Nähte außerhalb des Ausflusstraktes mit einander verknotet (23). Dieses Verfahren entspricht in analoger Weise der für die CryoLife-O'Brien Schweineklappe beschriebenen Technik (24).

Abbildung 4: Äquidistante Platzierung der Widerlagernähte (28)

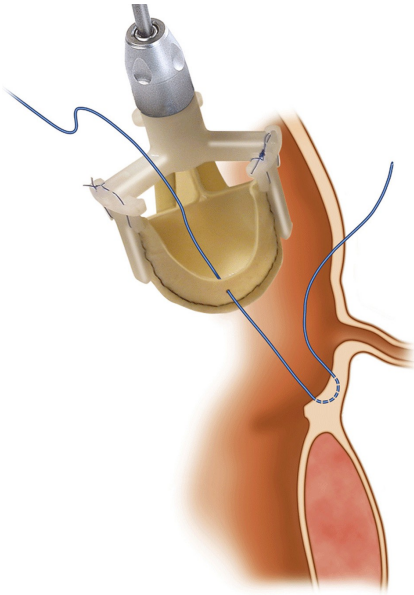


Abbildung 5: Supraannuläre Nahttechnik (28)

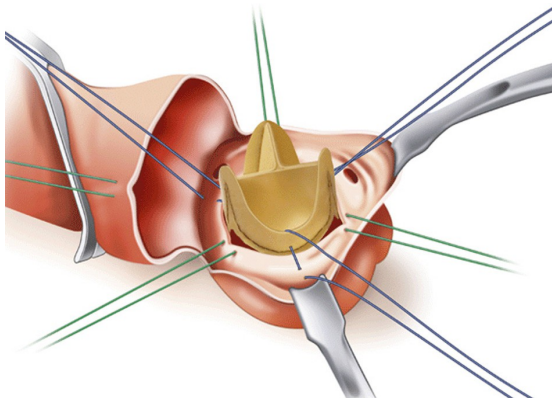


Abbildung 6: Absenken der Prothese auf supraannuläres Niveau (28)

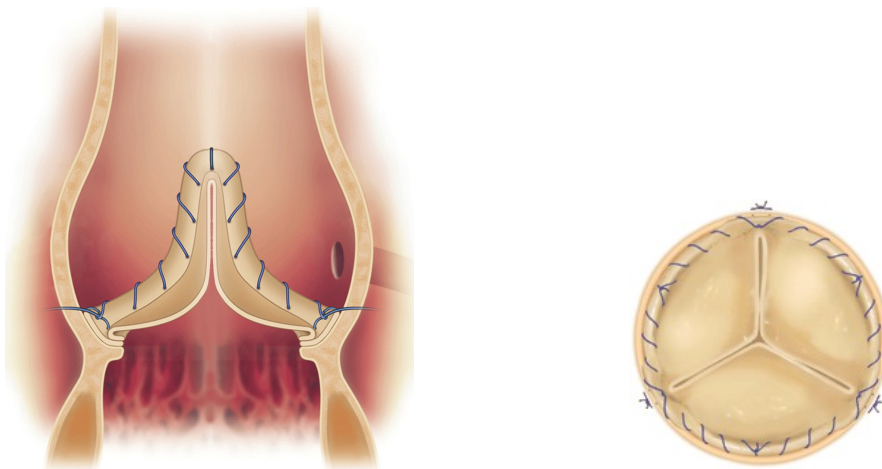


Abbildung 7: Endergebnis einer korrekt eingesetzten Freedom™-Solo-Klappe mittels supraannulärer Fortlaufnaht seitlich und von oben (28)

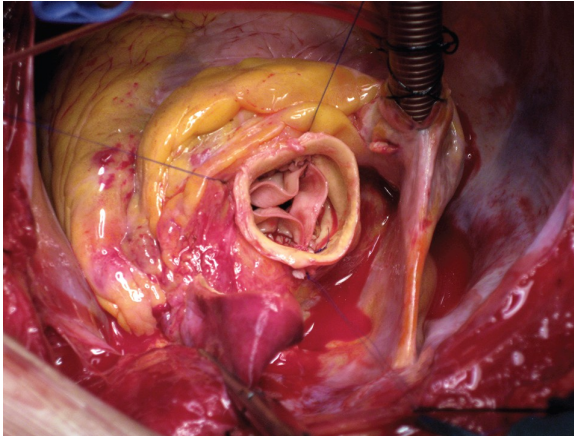


Abbildung 8: Intraoperative Ansicht der korrekt eingenähten Bioklappe (17)

Die Aortotomie wird abschließend mittels Prolene-Fortlaufnaht verschlossen und die Aortenwurzel entlüftet und mit Bioglue abgeklebt. Nach Erreichen von Normothermie und Dekanülierung wird von der HLM abgegangen (28).

Um die regelrechte Funktion der Prothese sicherstellen zu können, wird noch intraoperativ eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf ein symmetrisches Öffnen der Klappensegel sowie das Fehlen eines paravalvulären Lecks oder einer zentralen Regurgitation zu achten (16).

### *Postoperatives Management*

Nach Transfer auf die herzchirurgische Intensivstation bekommen alle Patienten zur Thromboseprophylaxe niedermolekulares Heparin verabreicht. Vor Entlassung wird eine Therapie mit dem Thrombozyten-Aggregationshemmer ThromboAss 100 mg/d begonnen. Ein orales Antikoagulationsregime mit Vitamin K-Antagonisten ist nur bei Patienten mit chronischer Vorhofflimmerarrhythmie indiziert.

## **2.3 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der 155 Patienten betrachtet wurden, die sich in der Zeit von Oktober 2004 bis Januar 2013 am LKH-Univ. Klinikum Graz einem biologischen Aortenklappenersatz mittels einer Sorin-Freedom™-Solo gerüstfreien Klappe unterzogen haben. Dieses Patientenkollektiv wurde im Folgenden einer ebenfalls 155 Personen umfassenden

Vergleichsgruppe gegenübergestellt, in welcher die Patienten mit herkömmlichen gestenteten Bioprothesen unterschiedlicher Hersteller versorgt wurden. Von allen Patienten wurde nach vorheriger Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis eingeholt. Um die erhaltenen Resultate wissenschaftlich einordnen zu können, wurde im Anschluss an die Auswertungen eine Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung durchgeführt.

## **2.4 Datenanalyse**

### **2.4.1 Grunddaten und Vorerkrankungen**

Zu Beginn der Studie wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems MEDOCS allgemeine Daten wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht der Patienten erhoben. Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte nach allgemein gültiger Formel:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = (\text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Die Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) wurde den präoperativen Dokumentationen der Kardiologie entnommen oder bei fehlender Angabe gemäß Formel nach Mosteller berechnet (29):

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = \sqrt{\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600}$$

Zur weiteren Charakterisierung wurden kardiale Vorerkrankungen und für den Outcome wichtige Komorbiditäten ermittelt.

### **2.4.2 Intraoperative und ICU-Daten**

Neben der vorliegenden Aortenklappenpathologie und zusätzlich durchgeführten Interventionen wurden weitere intraoperativ erhobene Daten wie EKZ- und Aortenabklemmzeiten sowie Typ und Prothesengröße dokumentiert. Ferner konnten Hospitalisationsdauer und postoperative Thrombozytenzahlen in Erfahrung gebracht werden.

### **2.4.3 Mortalität**

In Anlehnung an die allgemeinen Richtlinien zur Mortalität nach Herzklappenoperationen aus dem Jahr 1996 wurden sowohl die 30-Tage-Mortalität als auch die Krankenhausmortalität dokumentiert (30).

### **2.4.4 Morbidität/ Komplikationen**

Die postoperativ aufgetretenen Ereignisse beziehen sich allesamt auf den Krankenhausaufenthalt in der herzchirurgischen Abteilung am LKH-Univ. Klinikum Graz. Gemäß den Richtlinien zur Morbidität nach Herzklappenoperationen wurden die folgenden Komplikationen berücksichtigt (30):

- strukturelle Klappendestruktion
- nicht-strukturelle Klappendysfunktion
- Klappenthrombose
- Thromboembolie
- Blutungskomplikationen
- Prothesenendokarditis

Die folgenden weiteren Komplikationen wurden wegen ihrer Häufigkeit oder schwerwiegenden Konsequenzen ebenfalls in die Auswertungen mit einbezogen:

- Rethorakotomie
- Wundheilungsstörung
- Infektion
- Langzeitbeatmung bei respiratorischer Insuffizienz
- Herzschrittmacherimplantation
- postoperatives Nierenversagen
- Low Cardiac Output-Syndrom mit konsekutiver IABP-Implantation

## 2.4.5 Definition hämodynamischer Parameter

Die präoperativen echokardiographischen Kontrolluntersuchungen wurden jeweils unmittelbar vor dem Eingriff durchgeführt, die postoperativen bei Entlassung bzw. Verlegung. Es wurden nachfolgende, zur Beurteilung der Hämodynamik relevante Parameter erhoben.

Die *linksventrikuläre Ejektionsfraktion* bezeichnet den Anteil des vom Herzen bei einer Kontraktion ausgeworfenen Blutes in die Aorta und gilt als Maß für die Funktionstüchtigkeit des Herzens. Das Schlagvolumen des Herzens wird dabei in Verhältnis zum enddiastolischen Blutvolumen gesetzt (31):

$$\text{LVEF [\%]} = \frac{SV}{\text{LVEDV}} \times 100 = \frac{\text{LVEDV} - \text{LVESV}}{\text{LVEDV}} \times 100$$

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV = Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; SV = Schlagvolumen

Europäische und Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie geben folgende Referenzwerte für die Einschätzung der globalen Pumpfunktion des Herzens anhand der Auswurfraction an (32):

Ejektionsfraktion [%]	Linksventrikelfunktion
≥ 55	normal
45-54	geringgradig eingeschränkt
30-44	mittelgradig eingeschränkt
< 30	hochgradig eingeschränkt

Tabelle 2: Referenzwerte zur Beurteilung der Ejektionsfraktion (32)

Der *maximale instantane Druckgradient* über der Klappe wird auch als *Peak-Gradient* bezeichnet und entspricht der momentanen maximalen Druckdifferenz zwischen systolischem Linksventrikeldruck und systolischem Aortendruck (4). Die Berechnung erfolgt mittels vereinfachter Bernoulli-Gleichung (33):

$$\Delta p_{\max} [\text{mmHg}] = 4 \times v^2$$

$\Delta p_{\max}$  = maximaler Druckgradient; v = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

Der *mittlere Druckgradient* bzw. *Mean-Gradient* entspricht dem Mittel der instantanen Druckgradienten über der gesamten Systole (4) und hat bei der Evaluierung des Schweregrades einer Aortenstenose größere Bedeutung (2). Die Größe der transvalvulären Gradienten hängt im Allgemeinen vom Grad der Stenose und dem pro Zeiteinheit über der Klappe fließenden Blutvolumen ab. Zu beachten ist daher, dass bei reduzierter Linksventrikelfunktion auf Grund des verminderten Herzzeitvolumens trotz relevanter Stenose oft nur niedrige Gradienten gemessen werden können (4,33).

Die *effektive Klappenöffnungsfläche* kann dopplerechokardiographisch mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung verifiziert werden, was eine nicht invasive Alternative zur Herzkatheterisierung mit anschließender Berechnung über die Gorlin-Gleichung darstellt. Gemäß Kontinuitätsgleichung besteht ein Zusammenhang zwischen der Flussgeschwindigkeit  $V_{LVOT}$  und der durchflossenen Querschnittsfläche  $A_{LVOT}$  vor der Stenose im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und der intrastenotischen Flussgeschwindigkeit  $V_{AOA}$  bzw. Aortenklappenöffnungsfläche  $A_{AOA}$  (31). Es gilt folgende Beziehung:

$$A_{AOA} \times V_{AOA} = A_{LVOT} \times V_{LVOT}$$

$A_{AOA}$  = effektive Aortenklappenöffnungsfläche;  $A_{LVOT}$  = Querschnittsfläche des LVOT;  
 $V_{AOA}$  = max. transvalv. Flussgeschwindigkeit;  $V_{LVOT}$  = max. Flussgeschwindigkeit über dem LVOT

Für den postoperativen Vergleich wurde die innere geometrische Öffnungsfläche der jeweiligen Prothese mittels allgemein gültiger Kreisflächenformel ermittelt.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS des LKH-Univ. Klinikum Graz wurden vorerst in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 eingetragen und sowohl codiert als auch pseudonymisiert. Im Anschluss daran erfolgte die statistische Aufarbeitung mit Hilfe des Software-Programms SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). In einer deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Spannweiten (Range) berechnet. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurden vorerst

sämtliche Werte auf Normalverteilung überprüft. Für Vergleiche zwischen den beiden Patientengruppen wurde im Falle normalverteilter Werte der t-Test für unverbundene Stichproben herangezogen und andernfalls der Mann-Whitney-U-Test verwandt. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95% mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  gewählt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Charakterisierung der Patienten**

#### **3.1.1 Anzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung**

Es wurden zwei Gruppen von jeweils 155 Patienten betrachtet, die im Zeitraum von Oktober 2004 bis Januar 2013 operiert wurden. Unter den Freedom-Solo™-Patienten waren 80 (51,6%) weiblichen und 75 (48,4%) männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt betrug 76,2 ( $\pm 5,2$ ) Jahre. Bei einem Altersdurchschnitt von 76,5 ( $\pm 6,1$ ) Jahren befanden sich in der Vergleichsgruppe 76 Frauen (49%) und 79 Männer (51%). Insgesamt drei Patienten hatten zum Zeitpunkt des Eingriffs das 65. Lebensjahr noch nicht vollendet und erhielten aus folgenden Gründen biologische Klappenprothesen:

- Eine 61-jährige Patientin mit zugleich hochgradiger Trikuspidalinsuffizienz wurde auf Grund einer sehr engen Aortenwurzel mit einer Freedom-Solo™-Prothese versorgt.
- Eine 63 Jahre alte Patientin mit schwerer Endokarditis erhielt wegen geringerer Reinfektionsgefahr eine Medtronic Mosaic-Bioklappe.
- Bei einem adipösen 64-jährigen Patienten mit einer BSA von 2,04 m<sup>2</sup> fiel die Entscheidung wegen der großen Öffnungsfläche zu Gunsten einer SJM Trifecta-Bioklappe.

#### **3.1.2 Gewicht, Größe, Body-Mass-Index, Körperoberfläche**

Tabelle 3 zeigt einen vergleichenden Überblick über Mittelwerte von Körpergewicht und –größe der Patienten beider Gruppen. Wie in 2.4.1 dargestellt, wurden aus diesen Werten im Folgenden Body-Mass-Index und Körperoberfläche

rechnerisch ermittelt. 39 (gerüstfreier AKE) bzw. 41 Patienten (gestenteter AKE) waren zum Zeitpunkt der Operation adipös (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Patienten	<i>Freedom-Solo™-Prothesen</i>	<i>Gerüsttragende Bioprothesen</i>
Größe [cm]	165,3 $\pm$ 7,9	165,6 $\pm$ 7,8
Gewicht [kg]	75,4 $\pm$ 12,4	74,9 $\pm$ 13,6
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,6 $\pm$ 3,9	27,3 $\pm$ 4,2
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,89 $\pm$ 0,19	1,87 $\pm$ 0,21

Tabelle 3: Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Body Surface Area (BSA) beider Patientengruppen im Vergleich

### 3.1.3 Art des Vitiums

In beiden Patientengruppen lag in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle eine isolierte Aortenstenose auf Grund degenerativer Veränderungen an der Klappe vor. Bei wenigen Patienten war zusätzlich eine relevante Insuffizienz im Sinne eines kombinierten Vitiums vorhanden.

## 3.2 Komorbiditäten

### 3.2.1 Kardiale Vorerkrankungen

#### *Kardiale Dekompensation*

13 Patienten (8,4%) waren vor gerüstfreiem Aortenklappenersatz zu einem früheren Zeitpunkt oder unmittelbar präoperativ kardial dekompensiert. In der anderen Gruppe waren 20 (12,9%) Personen betroffen.

#### *Koronare Herzkrankheit*

86 (55,5%) aller Freedom-Solo™-Patienten litten präoperativ an einer 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung der Koronarien. Bei 70 Personen (45,2%) wurde deswegen begleitend eine CABG durchgeführt, weitere 16 (10,3%) sind bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit PTCA, Koronarstents oder Bypassgrafts versorgt worden. In der Vergleichsgruppe war bei 82 Patienten (52,9%) eine manifeste KHK diagnostiziert, weswegen in 65 Fällen (41,9%) zusätzliches Bypassgrafting notwendig war. Bei den restlichen Personen waren die Stenosen entweder nicht akut sanierungsbedürftig oder früher bereits versorgt worden.

### *Status post Myokardinfarkt*

Insgesamt 14 (9,0%) Freedom-Solo™-Patienten und 18 (11,6%) Personen im Vergleichskollektiv erlitten in der Vorgeschichte einen akuten Myokardinfarkt.

### *Herzrhythmusstörungen*

Die allermeisten Patienten waren präoperativ im Sinusrhythmus. 32 Freedom-Solo™-Patienten (26,4%; N=121) bzw. 24 Patienten (19,5%; N=123) in der Vergleichsgruppe zeigten im präoperativen EKG eine Vorhofflimmerarrhythmie.

## **3.2.2 Sonstige Begleiterkrankungen**

In der Vorgeschichte von 5 Freedom-Solo™-Patienten (3,2%) versus 12 Patienten (7,7%) in der Vergleichsgruppe waren Schlaganfälle bekannt, 2 weitere jeder Gruppe waren an Morbus Parkinson erkrankt. Rund 10% aller Patienten litten an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Maligne Erkrankungen waren selten.

## **3.3 Intraoperativ erhobene Daten**

### **3.3.1 Eingriffsart**

Während es sich in den allermeisten Fällen (94,2%) um geplante Interventionen handelte, erfolgte der Klappenersatz bei insgesamt 10 Freedom-Solo™-Patienten (6,5%) auf Grund dringlicher Indikation. Beim Vergleichskollektiv wurden 8 Operationen (5,2%) notfallmäßig und 147 Eingriffe (94,8%) auf elektiver Basis durchgeführt. Hauptursache für dringliche Interventionen war zumeist eine akute Zustandsverschlechterung bei kardialer Dekompensation.

### **3.3.2 Aortenklappenpathologie**

In fast allen Fällen lagen altersbedingte degenerative Veränderungen der Aortenklappe mit stenosierenden Auswirkungen auf den linksventrikulären Ausflusstrakt vor. Die durch Echokardiografie ermittelte präoperative

Klappenöffnungsfläche betrug vor gerüstfreiem Klappenersatz im Mittel  $0,65 \pm 0,21 \text{ cm}^2$  (N=121), vor gestentetem Klappenersatz  $0,68 \pm 0,19 \text{ cm}^2$  (N=118). Bei einer Patientin erfolgte die Implantation einer gerüstfreien Prothese auf Grund höhergradiger Insuffizienz der Aortenklappe. In der Vergleichsgruppe mit gestenteten Prothesen waren in einem Fall eine höhergradige Aorteninsuffizienz sowie ein vorausgegangenes Infarktgeschehen Hauptkriterien zur OP-Indikation. Bei einer Patientin erfolgte ein Re-Aortenklappenersatz sowie Mitralklappenersatz bei akuter Aorten- und Mitralklappenendokarditis mit periannularen Abszessen. In einem weiteren Fall waren die degenerativen Veränderungen hintergründig und der Eingriff erfolgte primär wegen einer Typ A-Dissektion der Aorta ascendens.

### 3.3.3 Zusätzliche Eingriffe

Bei 78 (50,3%) Freedom-Solo™-Patienten und 85 (54,8 %) Patienten aus der Vergleichsgruppe wurden im Rahmen des Klappenersatzes noch parallel ein oder mehrere Zusatzeingriffe durchgeführt. Tabelle 4 informiert über Art und Häufigkeitsverteilung dieser Interventionen.

	<i>Freedom-Solo™- Prothesen</i>	<i>Gerüsttragende Bioprothesen</i>
Art des Zusatzeingriffs	Anzahl der Patienten (prozentueller Anteil [%])	Anzahl der Patienten (prozentueller Anteil [%])
CABG	70 (45,2)	65 (41,9)
- einfach	27 (17,4)	27 (17,4)
- 2-fach	26 (16,8)	23 (14,8)
- 3-fach	16 (10,3)	13 (8,4)
- 4-fach	1 (0,6)	2 (1,3)
Trikuspidalklappen- Rekonstruktion	4 (2,6)	6 (3,9)
Mitralklappen- Rekonstruktion	1 (0,6)	2 (1,3)
Mitralklappenersatz	0	4 (2,6)
Ringerweiterungsplastik mit Perikardpatch	0	6 (3,9)
Partieller Ersatz der Aorta ascendens	0	7 (4,5)

Schrittmacher-Wechsel	2 (1,3)	2 (1,3)
Implantation einer IABP	2 (1,3)	1 (0,6)
Vorhofablation	1 (0,6)	2 (1,3)
PFO-Verschluss	1 (0,6)	1 (0,6)
Nahtverschluss linkes Herzohr	1 (0,6)	0
Zusätzliche Einfacheingriffe	74 (47,7)	77 (49,7)
Zusätzliche Mehrfacheingriffe	4 (2,6)	8 (5,2)
Gesamtzahl an Zusatzeingriffen	78 (50,3)	85 (54,8)

Tabelle 4: Typ und Häufigkeitsverteilung zusätzlicher Eingriffe

### 3.3.4 EKZ- und Aortenabklemmzeiten

Zunächst wurden beide gesamten Patientenkollektive vergleichend gegenüber gestellt. Bei der statistischen Auswertung ergaben sich für die Freedom-Solo™-Gruppe jeweils keine signifikant längeren Zeiten an der Herz-Lungen-Maschine bzw. Aortenabklemmzeiten. Die mediane EKZ-Zeit lag hier bei 109 Minuten (vs. 110 Minuten in der Vergleichsgruppe), das obere Quartil bei 149 Minuten (vs. 140 Minuten), das untere Quartil bei 95 Minuten (vs. 91 Minuten). Der Median der Aortenabklemmzeit war 77 Minuten (vs. 80 Minuten), das obere Quartil 95 Minuten (vs. 101 Minuten), das untere Quartil 66 Minuten (vs. 65 Minuten). Es konnten die Werte von 110 Freedom-Solo™-Patienten und 153 Personen der Vergleichsgruppe ermittelt werden. Die beiden Patienten mit kathetergestütztem Klappenersatz (TAVI) wurden nicht berücksichtigt.

Da die Gesamtzahl an Zusatzeingriffen zwischen beiden Gruppen differierte (siehe Tabelle 4), wurde anschließend eine Unterscheidung zwischen isolierten (alleiniger AKE) und kombinierten Eingriffen (AKE mit Zusatzeingriffen) getroffen. Wie die folgenden Abbildungen demonstrieren, waren die Mediane der kardiopulmonalen Bypasszeiten jeweils in der Freedom-Solo™-Gruppe geringfügig größer (isoliert: 96 vs. 90 Minuten; kombiniert: 146 vs. 135 Minuten), die Dauer der Aortenabklemmung dagegen während gestenteter Prothesenimplantation länger (isoliert: 66 vs. 67 Minuten; kombiniert: 92 vs. 97 Minuten), unabhängig davon, ob

isolierte oder kombinierte Eingriffe durchgeführt wurden. Die Unterschiede besitzen jedoch keine statistische Signifikanz ( $p > 0,05$ ).

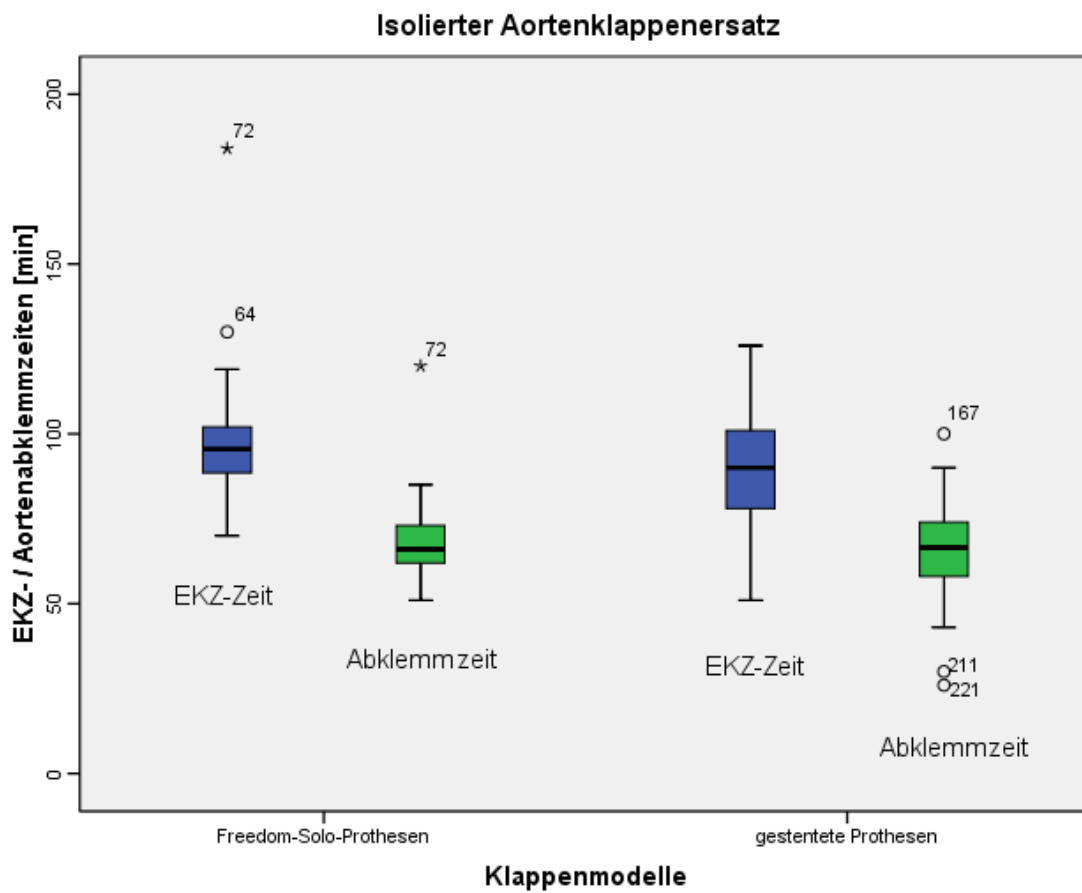


Abbildung 9: EKZ- und Aortenabklemmzeiten bei isoliertem Aortenklappenersatz im Vergleich

Bei 25 Patienten der Freedom-Solo™-Gruppe mit isoliertem AKE konnten retrospektiv keine Daten ermittelt werden.

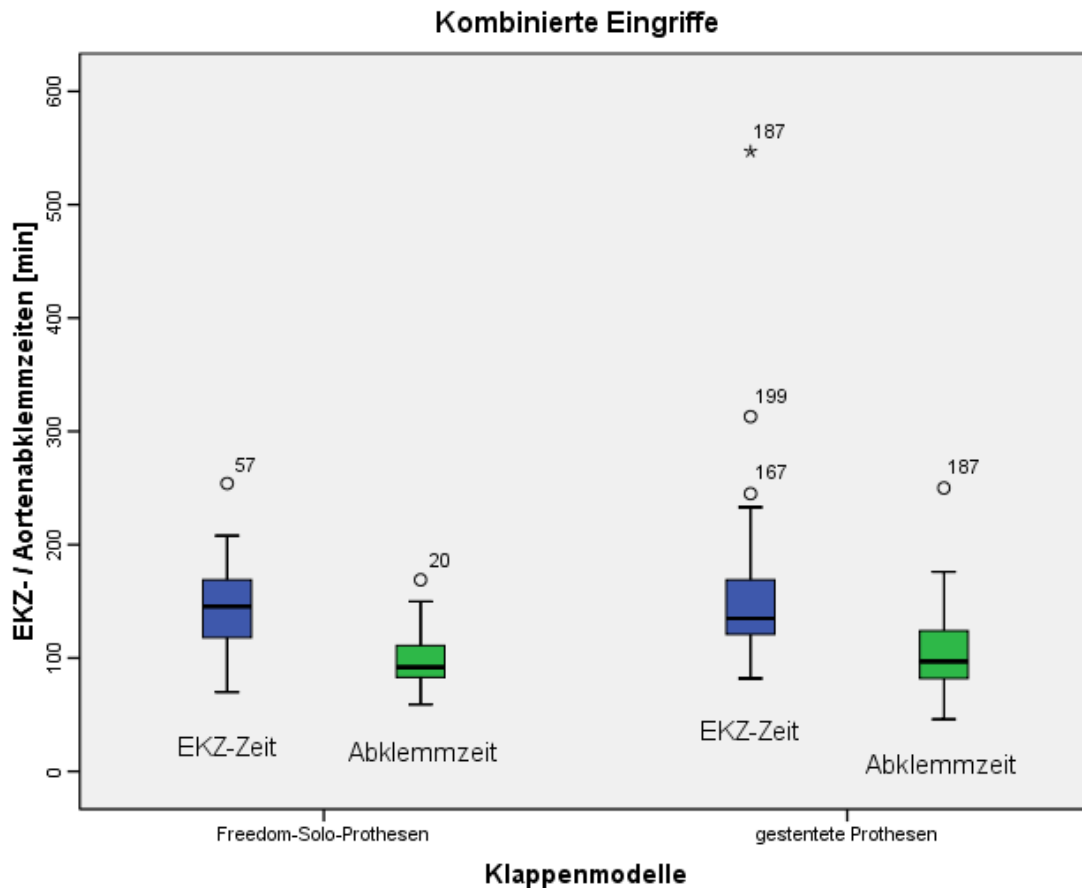


Abbildung 10: EKZ- und Aortenabklemmzeiten bei kombiniertem Eingriff im Vergleich

Bei 20 Freedom-Solo™-Patienten mit kombiniertem Eingriff lagen keine Daten vor.

### 3.3.5 Art und Größe der implantierten Prothesen

Beim gerüsthfreien Aortenklappenersatz kamen Freedom-Solo™-Prothesen der Größen 19, 21, 23, 25 und 27 mm zum Einsatz. Wie Abbildung 11 zeigt, wurden Bioklappen der Größe 23 mm am häufigsten eingesetzt. Der Durchmesser betrug im Mittel  $23,4 \pm 2,0$  mm.

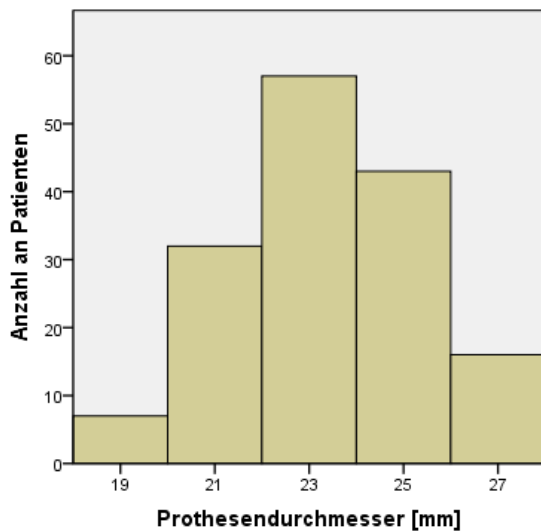


Abbildung 11: Durchmesser der implantierten Freedom-Solo™-Prothesen

Tabelle 5 zeigt zusammenfassend Typ und Anzahl der gestenteten Prothesen, welche für die Vergleichsgruppe Verwendung fanden.

<i>Prothesentyp</i>	<i>Anzahl (prozentueller Anteil [%])</i>
SJM Epic	34 (21,9)
SJM Epic supra	14 (9,0)
Sorin Mitroflow	17 (11,0)
Medtronic Mosaic	62 (40,0)
Medtronic Mosaic ultra	5 (3,2)
Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease	12 (7,7)
SJM Trifecta	4 (2,6)
Sorin Sutureless Perceval	5 (3,2)
Edwards Sapien (TAVI)	2 (1,3)

Tabelle 5: Art und Anzahl implantierter gestenteter Prothesen

### 3.4 Postoperativer Verlauf

#### 3.4.1 Stationäre Aufenthaltsdauer

Der Median der Hospitalisationszeit auf der herzchirurgischen Station des LKH- Univ. Klinikums Graz nach gerüstoffreiem Aortenklappenersatz betrug 16 Tage. Das obere Quartil war 20, das untere Quartil 14 Tage. In der Vergleichsgruppe lag die mediane stationäre Aufenthaltsdauer bei 15 Tagen, das untere Quartil bei 13, das obere bei 19 Tagen. Der überwiegende Anteil an Patienten wurde zur postoperativen Auskurierung an ein Rehabilitationszentrum entlassen; nur wenige

wurden zur Weiterbehandlung an ein peripheres Krankenhaus überwiesen oder starben noch im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes (siehe 3.4.2).

### **3.4.2 Mortalität**

#### *30-Tage-Mortalität*

In beiden betrachteten Patientenkollektiven kam es zu keinem Todesfall während der Herzklappenoperation. 8 Freedom-Solo™-Patienten starben bereits in der frühen Phase nach der Operation, sodass der prozentuelle Anteil 5,2% betrug. Folgende Komplikationen waren für den Tod der Patienten verantwortlich:

1. Wegen akuter Herzbeutelamponade wenige Stunden nach der Klappenimplantation musste eine 82-jährige Patientin auf der Intensivstation reanimiert werden und verstarb in tabula bei der notfallmäßigen Rethorakotomie.
2. Eine weitere 85 Jahre alte Patientin verstarb in tabula bei Reoperation wegen Aortenruptur der Aorta ascendens.
3. Eine 78-jährige Patientin entwickelte nach intraoperativem LCO-Syndrom postoperativ schwere tachykarde Arrhythmien und erlag Stunden nach der Operation einem irreversiblen Herz-Kreislauf-Stillstand.
4. Nach postoperativer kardialer Dekompensation verstarb ein 70-jähriger Patient in ventrikulärer Tachykardie zwei Tage nach dem Klappenersatz.
5. Ein 71-Jähriger erlag am ersten postoperativen Tag einem hochgradigen LCO-Syndrom mit prädominantem Versagen des rechten Ventrikels.
6. Ein 76 Jahre alter Patient entwickelte im postoperativen Verlauf eine progrediente Sepsis und erlag schließlich einem Multiorganversagen.
7. Als Todesursache einer 84-jährigen Patientin wurde kurz vor Entlassung ein frischer Hirninfarkt diagnostiziert.
8. Ein 83-Jähriger entwickelte nach der Operation einen Adhäsionsileus mit zunehmender hämodynamischer Instabilität bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand.

Der erste Fall der Langzeitmortalität stellte eine 75-jährige Patientin dar, welche am 31. postoperativen Tag wegen einer Nachblutung wiederaufgenommen wurde; sie verstarb nach operativer Revision in Asystolie.

Bei der Vergleichsgruppe, welche mit gerüsttragenden Bioprothesen versorgt wurde, verstarb ein 80 Jahre alter Patient, bei dem auf Grund einer Ostiumokklusion eine sofortige Reoperation mit Prothesenwechsel notwendig geworden war, im Rahmen derer er wegen massiver Blutungskomplikationen verstarb.

#### *Krankenhausmortalität*

4 weitere Patienten verstarben nach gestentetem Aortenklappenersatz im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes, allerdings nach dem 30. postoperativen Tag.

1. Ein 81-jähriger Patient verstarb am 42. postoperativen Tag wegen Sternuminfektion und Mediastinitis nach multipler Lavage an progredientem Multiorganversagen.
2. Ein 91-jähriger Patient wurde respiratorisch insuffizient, entwickelte ein dialysepflichtiges Nierenversagen und erlag 43 Tage nach dem Eingriff einem progredienten Multiorganversagen.
3. Eine 87-jährige Patientin musste bei schwerster kardialer Dekompensation mit hochgradiger Mitralinsuffizienz reintubiert werden. Sie verstarb nach 41 Tagen stationären Aufenthalts im Rahmen einer Reoperation mit Mitralklappenersatz.
4. Ein 82-jähriger Patient erlag am 46. postoperativen Tag einem Multiorganversagen.

Bei einem weiteren Patienten konnten der exakte Zeitpunkt und die Todesumstände wegen postoperativer Verlegung nicht ermittelt werden. Die Gesamtmortalität in der Vergleichsgruppe kann mit 3,9% (6 Patienten) beziffert werden.

### **3.4.3 Morbidität/ Komplikationen**

#### Strukturelle Klappendestruktion, Klappenthrombose

Bei keinem der betrachteten Patienten konnte während des stationären Aufenthalts am LKH-Univ. Klinikum Graz eine Funktionsänderung der Klappe beobachtet werden, welche auf eine klappenspezifische Fehlfunktion zurückzuführen war. Auch Klappenthrombosen traten keine auf.

#### Nicht-strukturelle Klappendysfunktion

Bei einem Patienten wurde nach gestentetem Klappenersatz auf Grund einer Ostiumokklusion eine sofortige Reoperation mit Prothesenwechsel notwendig (siehe 3.4.2).

#### Thromboembolie

##### ▪ Neurologische Ereignisse

Ein postoperativer Insult mit Ausfallerscheinungen wie Hemiparesen wurde in 6 Fällen (3,9%) nach gerüstfreiem Aortenklappenersatz beobachtet. Bei einer Patientin endete das Infarktgeschehen tödlich. Demgegenüber kamen in der Vergleichsgruppe lediglich ein Posterioerteilinfarkt und ein Krampfanfall vor. Genauso verhielt es sich mit dem Auftreten postoperativer Durchgangssyndrome (13 vs. 4 Fälle).

##### ▪ Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Hierunter wird ein vollständig reversibles neurologisches Ereignis mit Rückbildung der Symptomatik innert 24 Stunden verstanden (30). Bei 2 Freedom-Solo™-Patienten (1,3%) trat eine vorübergehende Schwäche der Extremitäten auf.

##### ▪ Reversible ischämische neurologische Defizite (RIND) sowie

▪ Periphere embolische Ereignisse konnten nicht beobachtet werden.

#### Blutungskomplikationen und Rethorakotomie

Bei insgesamt 10 Freedom-Solo™-Patienten (6,5%) und 7 Patienten im Vergleichskollektiv (4,5%) wurde wegen postoperativer Nachblutung mit

nachfolgender Perikardtamponade eine Rethorakotomie mit Blutstillung notwendig. In jeweils einem Fall in beiden Gruppen war eine spontane Aortenperforation für die operative Revision verantwortlich.

#### Prothesenendokarditis

Im Rahmen des stationären Aufenthalts trat in keinem Fall eine Infektion der neu eingesetzten Herzklappe auf. Bei einem Patienten kam es anderthalb Jahre nach Implantation einer Freedom-Solo™-Bioklappe zu einer schweren Aortenklappenendokarditis mit bakteriellen Mikroembolien im Gehirn und konsekutiver Hemiplegie und motorischer Aphasie. Es erfolgte die notfallmäßige Revision mit Prothesenersatz. Eine weitere Patientin entwickelte zwei Monate nach gerüstfreiem Aortenklappenersatz eine akute Aortenklappenendokarditis mit hochgradiger Klappeninsuffizienz und starb nach Revision im postoperativen Verlauf an Multiorganversagen.

#### Wundheilungsstörung

Sternale Wundheilungsstörungen traten lediglich bei 3 Patienten (1,9%) nach gerüsttragendem Klappenersatz auf.

#### Infektion

Nach gerüstfreiem Aortenklappenersatz kam es in 3 Fällen (1,9%) zum Auftreten einer Pneumonie, was die Entlassung jeweils verzögerte. Bei weiteren 2 Patienten (1,3%) wurde eine Pankreatitis diagnostiziert. In der Vergleichsgruppe wurden in 4 Fällen (2,6%) postoperative entzündliche Veränderungen des Pankreas beobachtet. Bei einem Patienten kam es zur Sternuminfektion mit nachfolgender Mediastinitis, woraus sich ein septisches Geschehen entwickelte und zum Tod durch Multiorganversagen führte.

#### Langzeitbeatmung bei respiratorischer Insuffizienz

Bei 9 Patienten (5,8%) in der Freedom-Solo™-Gruppe versus 3 Patienten (1,9%) im Vergleichskollektiv verzögerte sich die Entlassung auf Grund von respiratorischer Insuffizienz mit konsekutiver Langzeitbeatmung.

#### Herzschrittmacherimplantation

5 Freedom-Solo™-Patienten (3,2%) wurde noch vor Entlassung oder Verlegung ein permanentes Schrittmachersystem implantiert. Bei einem davon war ein Sick-Sinus-Syndrom ausschlaggebend, bei den restlichen das Auftreten eines AV-Block III. 8 Patienten (5,2%) der Vergleichsgruppe waren unmittelbar postoperativ schrittmacherpflichtig. Neben Sick-Sinus-Syndrom und AV-Block II und III wurde die Indikation auch bei bradykardem Vorhofflimmern gestellt.

#### Postoperatives Nierenversagen

10 Patienten (6,5%) wurden nach dem Eingriff vorübergehend niereninsuffizient, wobei die Hälfte davon zeitweise dialysepflichtig war. Bei 7 dieser Personen bestand bereits eine präoperative chronische Niereninsuffizienz. In der Vergleichsgruppe erlitten 7 Patienten (4,5%) ein akutes Nierenversagen, 4 davon mit intermittierender Notwendigkeit der Dialyse. In 4 Fällen bestand ein chronischer Nierenschaden.

#### Low Cardiac Output-Syndrom mit konsekutiver IABP-Implantation

Insgesamt 3 Patienten (1,9%) entwickelten nach gerüstfreiem Aortenklappenersatz unmittelbar postoperativ ein LCO-Syndrom, wobei 2 davon an den Folgen der kardialen Dekompensation verstarben. Im Vergleichskollektiv kam in einem Fall (0,6%) eine intraaortale Ballonpumpe wegen postoperativ stark eingeschränkten kardialen Outputs zum Einsatz.

### **3.4.4 Follow-Up**

Neben den unter 3.4.3 beschriebenen Fällen von aufgetretenen Prothesenendokarditiden sind im postoperativen Verlauf verschiedene Fälle nicht-struktureller Klappendysfunktion aufgetreten. Bei einer Patientin musste drei Monate nach Implantation einer Freedom-Solo™-Klappe wegen hämolytischer Anämie und suspekter Rezidiv-Aortenstenose mit hohen Gradienten ein Prothesenwechsel vorgenommen werden. Ein weiterer Patient mit paravalvulärem Leck und Aorteninsuffizienz II ein Jahr nach Klappenersatz, der kardial

dekompensiert war, wurde konservativ behandelt. In einem Fall kam es 7 Jahre postoperativ zum Auftreten einer Aorteninsuffizienz II-III, weswegen ein Prothesenwechsel mit gestenteter Bioprothese vollzogen wurde. Ein Patient, welcher initial mit einer gestenteten Bioprothese vom Typ Medtronic Mosaic 23 versorgt wurde, musste sich vier Jahre später einem Reaortenklappenersatz mittels SJM Trifecta 25 unterziehen, da bei gleichbleibend hohen postoperativen Druckgradienten der Verdacht auf Prosthesis-Patient-Mismatch bestand.

### **3.4.5 Thrombozytenzahlen**

Zur besseren Beurteilung des Ausmaßes an Blutplättchenabfall wurde zwischen milder ( $100-150 \times 10^3/\text{mm}^3$  Blut), moderater ( $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) und schwerer ( $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) Thrombozytopenie differenziert (34). Werte oberhalb von 150000 Thrombozyten pro Kubikmillimeter Blut liegen definitionsgemäß im Normbereich. Es wurden jeweils die früh morgendlichen Thrombozytenzahlen ermittelt, diese bei beiden Patientengruppen gegenübergestellt und Unterschiede im zeitlichen Verlauf wegen fehlender Normalverteilung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Dabei zeigten sich jeweils hoch signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen ( $p < 0,0001$ ) in der Freedom-Solo™-Gruppe an den ersten sieben postoperativen Tagen sowie bei Entlassung. Am Tag der stationären Aufnahme lagen dagegen annähernd gleiche Levels vor ( $p > 0,05$ ), der Median war vor gerüsthfreiem sogar etwas höher als vor gestentetem Aortenklappenersatz ( $208000$  vs.  $205000/\text{mm}^3$  Blut). Die absolut niedrigsten Werte wurden bei beiden Gruppen am dritten postoperativen Tag gemessen, wobei der Median nach Freedom-Solo™-Implantation mit  $65000$  signifikant geringer war. Abbildung 12 zeigt graphisch den initial stärkeren Abfall sowie die langsamere Regeneration der Thrombozytenzahlen im unmittelbar postoperativen Verlauf bis zur Krankenhausentlassung.

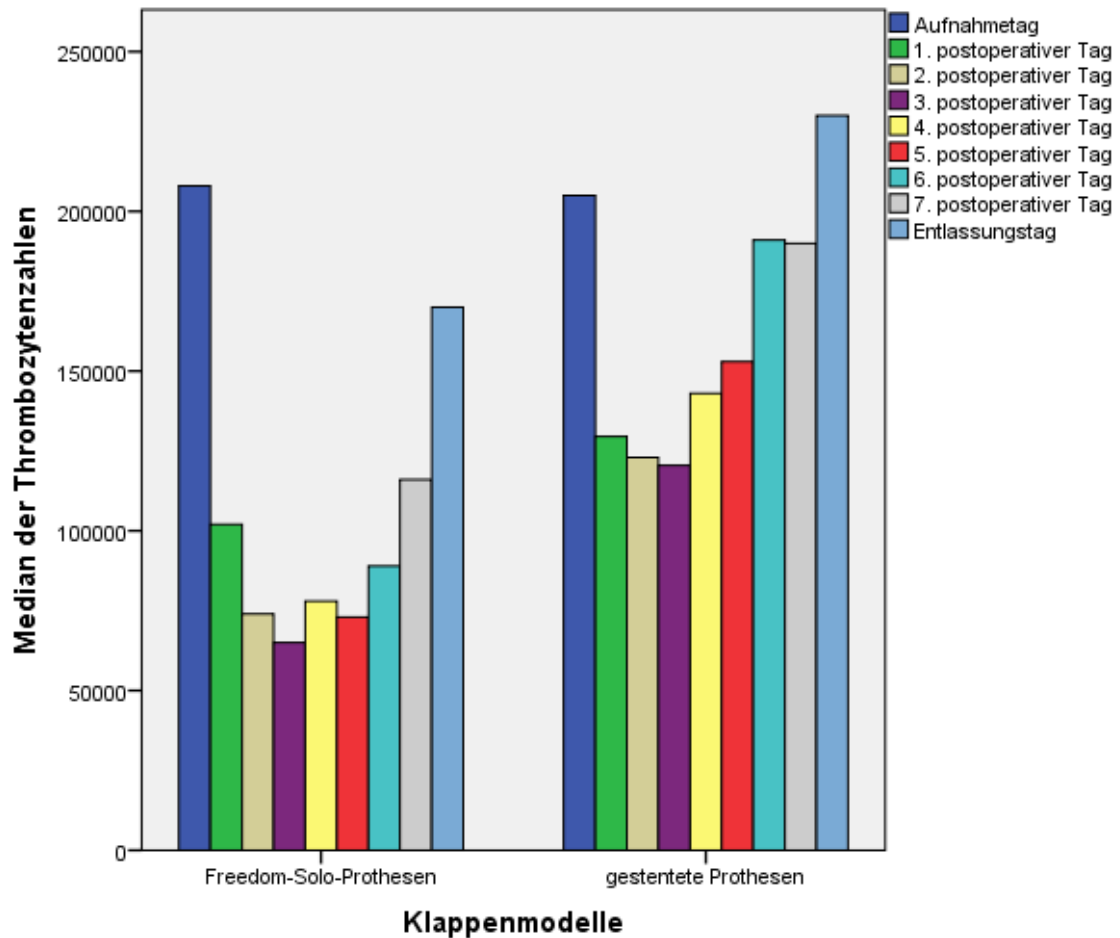


Abbildung 12: Thrombozytenzahlen präoperativ und im postoperativen Verlauf

Nach gestentetem Aortenklappenersatz waren bei 69 (44,5%) Patienten eine milde, in 73 (47,1%) Fällen eine moderate und bei 4 Patienten (2,6%) vorübergehend eine schwere Thrombozytopenie zu beklagen. Falls eine Freedom-Solo™-Prothese Verwendung fand, wurde postoperativ mit insgesamt 49 (31,6%) Fällen deutlich häufiger ein schwerer Blutplättchenmangel diagnostiziert. Ein in besonders schweren Fällen durchgeführtes Screening auf HIT 2-Antikörper verlief ausnahmslos negativ. 83 (53,5%) Patienten entwickelten zudem eine moderate und 16 (10,3%) Patienten eine milde Thrombozytopenie (Abbildung 13).

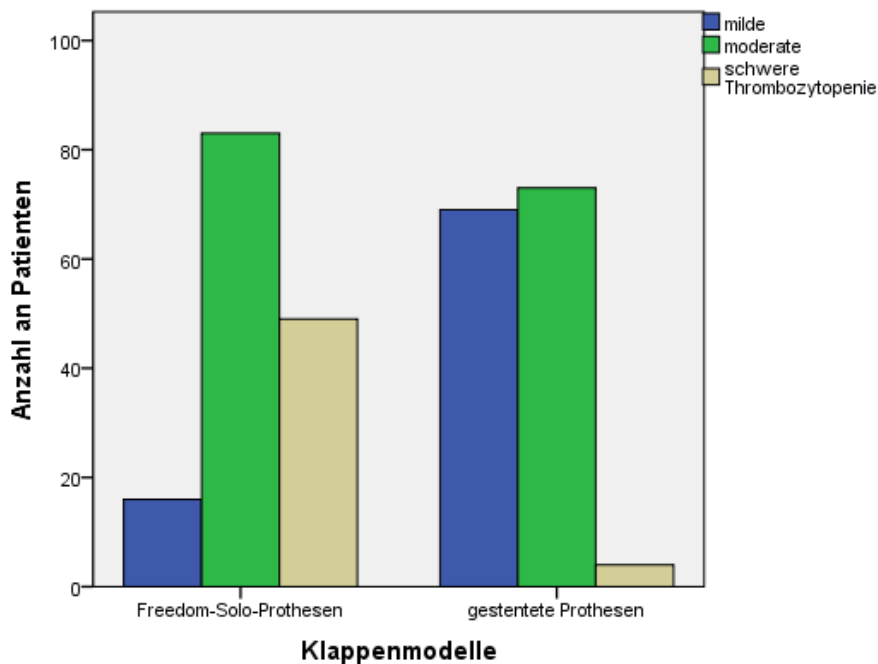


Abbildung 13: Ausmaß an postoperativem Thrombozytenabfall

### 3.5 Gegenüberstellung der hämodynamischen Ergebnisse

#### 3.5.1 Transvalvuläre Gradienten

In der postoperativen Echokardiographie konnten jeweils deutlich niedrigere Peak- (maximale) und Mean- (mittlere) Gradienten als vor dem Eingriff gemessen werden. Nach gerüstfreiem Aortenklappenersatz waren jeweils ein stärkerer Abfall und signifikant niedrigere transvalvuläre Gradienten messbar als nach gestenteter Prothesenimplantation. Der mediane Spitzengradient betrug in der Freedom-Solo™-Gruppe präoperativ 80 mmHg (N=82) (vs. 75 mmHg in der Vergleichsgruppe; N=89) und postoperativ 22 mmHg (N=85) (vs. 35 mmHg; N=91), was nach dem Eingriff einem hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen entspricht ( $p < 0,0001$ ). Selbe Verhältnisse konnten für die mittleren Druckgradienten festgehalten werden. Bei einem gering höheren Ausgangsmedian von 48 mmHg (N=71) (vs. 46 mmHg; N=67) vor gerüstfreiem Klappenersatz, lagen die Werte postoperativ mit 10 mmHg (N=17) hoch signifikant tiefer ( $p < 0,001$ ) als nach Implantation einer gestenteten Klappe (21 mmHg; N=27).

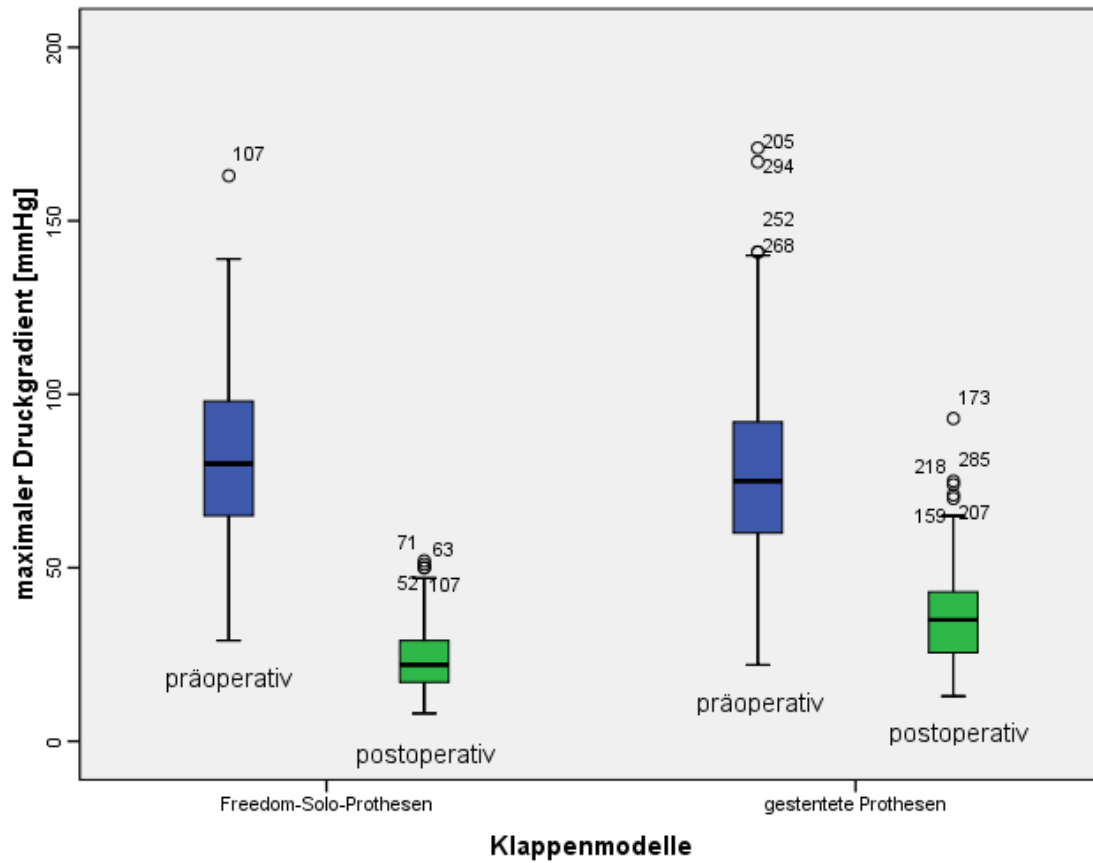


Abbildung 14: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen maximalen transvalvulären Gradienten

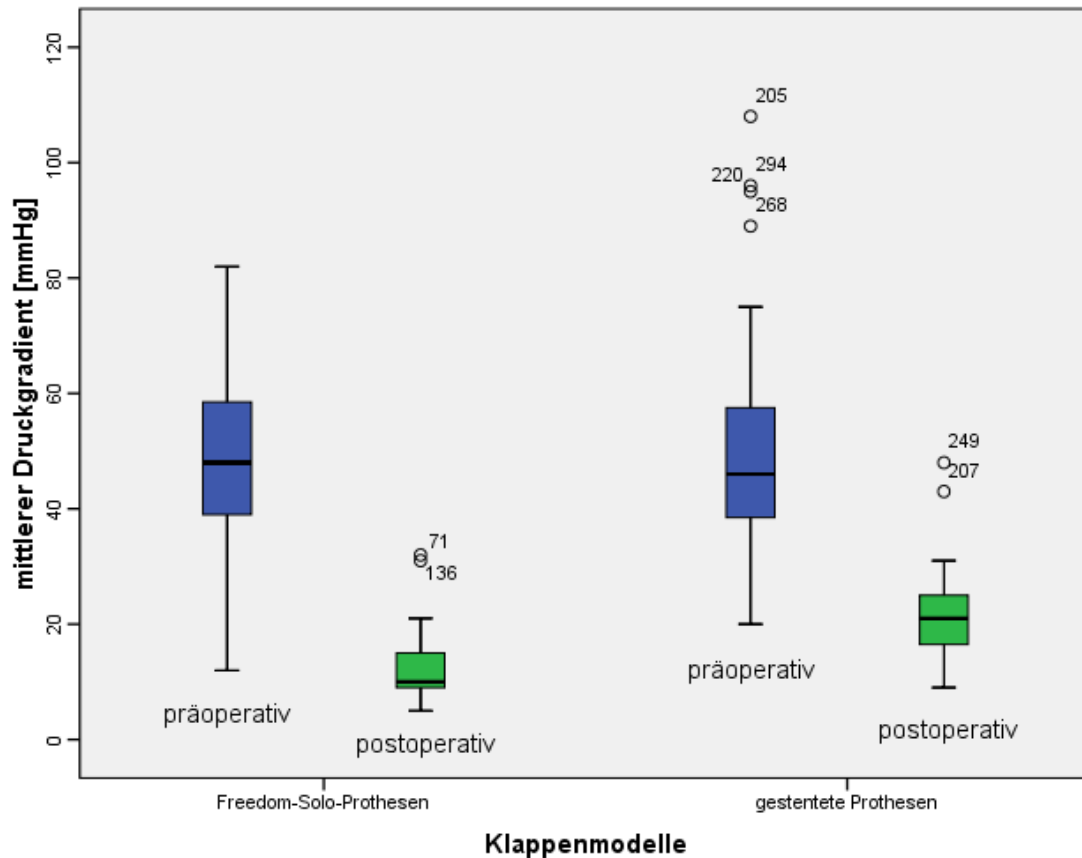


Abbildung 15: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen mittleren transvalvulären Gradienten

### 3.5.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Von normaler linksventrikulärer Funktion wird definitionsgemäß ab einer Auswurffraktion von mindestens 55% gesprochen (s. Tabelle 2). In der Freedom-Solo™-Gruppe konnte bei 112 die präoperativ und bei 116 Patienten die postoperativ echokardiographisch ermittelte LVEF ausfindig gemacht werden, beim Vergleichskollektiv bei 110 bzw. 126 Patienten. Unmittelbar postoperativ war in beiden Gruppen der Anteil der Patienten mit reduzierter Auswurffraktion größer als vor dem Eingriff.

	<i>Freedom-Solo™-Prothesen</i>		<i>Gerüsttragende Bioprothesen</i>	
	Anzahl (%)		Anzahl (%)	
LVEF [%]	< 55	≥ 55	< 55	≥ 55
präoperativ	26 (23,2)	86 (76,8)	25 (22,7)	85 (77,2)
postoperativ	50 (43,1)	66 (56,9)	51 (40,5)	75 (59,5)

Tabelle 6: LVEF im prä- und postoperativen Vergleich

### 3.5.3 Effektiver Klappenöffnungsindex

Zunächst wurde die echokardiographisch ermittelte Klappenöffnungsfläche auf die Körperoberfläche des jeweiligen Patienten bezogen und somit der präoperative Klappenöffnungsindex berechnet. Dieser konnte bei 121 Freedom-Solo™-Patienten (78%) und in 118 Vergleichsfällen (76%) ermittelt werden. Der innere geometrische Durchmesser der neu implantierten Prothesen ergibt, um die Körperoberfläche der Patienten korrigiert, den postoperativen effektiven Klappenöffnungsindex. Die geometrische Klappenöffnungsfläche kann bei supraannulär implantierten Prothesen mit der allgemeinen Kreisflächenformel kalkuliert werden, da hier der innere gleich dem externen Klappenöffnungsdurchmesser entspricht (35). Es wurden die gerüsttragenden Prothesentypen Medtronic Mosaic, SJM Epic 21 und 23 und Edwards Perimount Magna Ease (N=106) in die Auswertungen mit einbezogen, da hierfür die geometrischen Daten vorhanden waren (26). Vor dem Eingriff lagen die Mediane der effektiven Klappenöffnungsflächenindices mit  $0,34 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  unter Freedom-Solo™-Patienten und  $0,37 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  vor gerüsttragendem Klappenersatz ähnlich tief. Postoperativ konnte eine hoch signifikant größere Zunahme ( $p < 0,0001$ ) nach gerüstfreiem Klappenersatz berechnet werden. Der kalkulierte mediane EOAI stieg hier auf  $2,30 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  an, während in der Vergleichsgruppe nur Werte um  $1,62 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  erreicht wurden (siehe Abbildung 16).

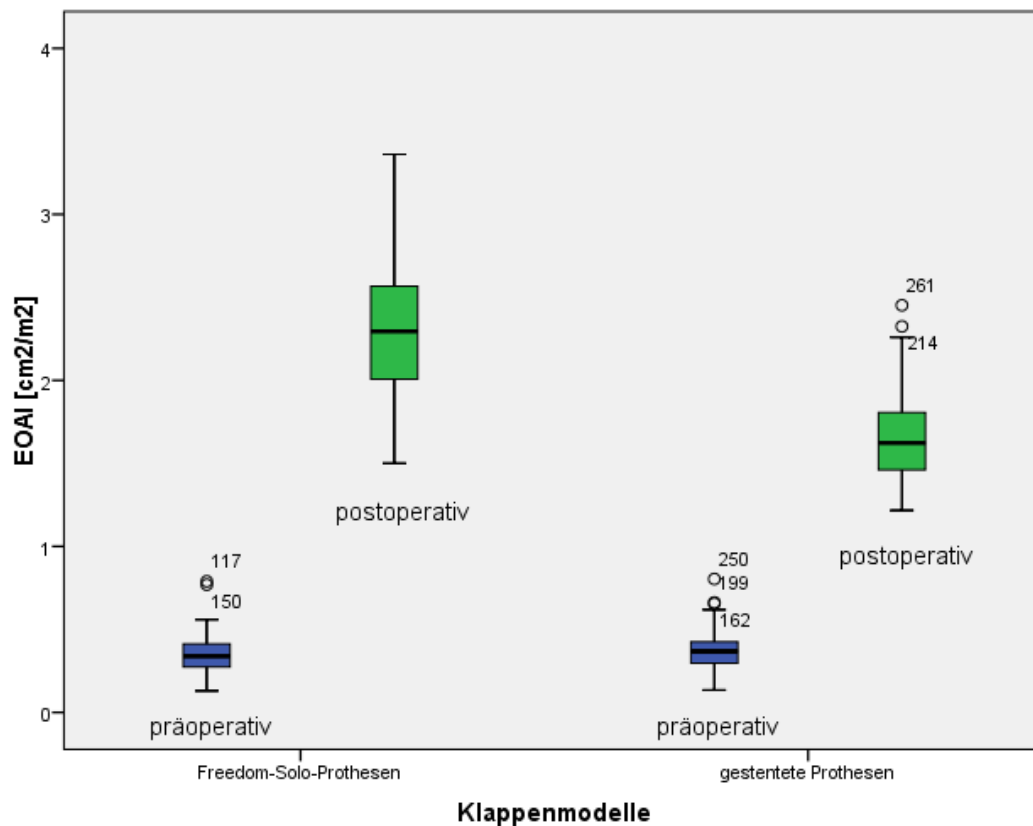


Abbildung 16: Prä- und postoperative effektive Klappenöffnungsindices (EOAI)

### 3.5.4 Prosthesis-Patient-Mismatch

Prosthesis-Patient-Mismatch ist mit einer Inzidenz von 19-70% eine verbreitete Komplikation nach Aortenklappenersatz und ist vergesellschaftet mit einer schlechteren Hämodynamik, geringerer Rückbildung des hypertrophierten Myokards, weniger symptomatischer Verbesserung sowie mehr kardialen Ereignissen (36). Vor dem Eingriff wiesen erwartungsgemäß alle unter 3.5.3 betrachteten Patienten eine im Verhältnis zu ihrer Körperoberfläche zu kleine effektive Klappenöffnungsfläche auf, wobei die Reduktion meistens von schwerem Ausmaß war. Bei rund 10% aller betrachteten Patienten stellte sich intraoperativ das Problem einer small aortic root. 17 davon wurden mit gerüstfreier und 14 mit gestenteter Prothese versorgt. Der postoperativ kalkulierte EOAI zeigte bei allen Patienten normale Werte, sodass rein rechnerisch in keinem Fall eine zu kleine Prothese gewählt wurde. Lediglich ein Patient, welcher initial mit einer gestenteten Bioprothese vom Typ Medtronic Mosaic 23 versorgt wurde, musste sich vier Jahre später einem Reaortenklappenersatz mittels SJM Trifecta 25 unterziehen, da bei

gleichbleibend hohen postoperativen Druckgradienten der Verdacht auf Prosthesis-Patient-Mismatch bestand.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Patientenkollektiv, peri- und postoperativer Verlauf**

Das mittlere Alter der Patienten war in beiden Gruppen ähnlich, mit einem Durchschnitt von über 76 Jahren jedoch hoch. Der Prozentsatz an zusätzlich durchgeführten Eingriffen lag mit jeweils über 50% ebenfalls höher als in Vergleichsstudien (19,21). Die 30-Tage-Mortalität kann mit 5,2% nach gerüstfreiem Klappenersatz in Anbetracht des relativ hohen mittleren Patientenalters von  $76,2 \pm 5,2$  Jahren akzeptiert werden. Florath et al. berichteten in ihrer Untersuchung mit 1400 Patienten von einer operativen Mortalität von 3,8%, wobei hier das Durchschnittsalter mit rund 68 Jahren deutlich niedriger war (37). Ein Zusammenhang mit dem Alter bestätigte sich auch in der vorliegenden Studie. So lag das mittlere Alter der Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage bzw. noch während des Krankenhausaufenthaltes verstarben mit 80,4 Jahren deutlich über dem Durchschnitt. In dieser Studie lag die 30-Mortalität bei gerüstfreiem Klappenersatz höher, die Krankenhausmortalität bei Einsatz von Gerüstprothesen. Voruntersuchungen zeigten häufig keine Unterschiede bezüglich Mortalität und Morbidität nach gerüstfreiem und gestentetem Klappenersatz (38,39). In dieser Studie auffallend war die hohe Rate an neurologischen Ereignissen, falls Freedom-Solo™-Prothesen implantiert wurden.

### **4.2 Ischämiezeiten**

Bei vorangegangenen Untersuchungen fielen regelmäßig signifikant längere EKZ- und Aortenabklemmzeiten auf, wenn neue Prothesen ohne Gerüst zum Einsatz kamen (38,40). In dieser Studie konnten lediglich gering verlängerte Zeiten an der extrakorporalen Zirkulation bei isolierten und kombinierten Eingriffen festgestellt werden, wobei kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) bestand. Die EKZ- und Aortenabklemmzeiten fielen durchschnittlich lange aus. Altintas und Kollegen dokumentierten 2013 in einer Studie mit 40 Patienten geringfügig längere Zeiten,

obwohl weniger Zusatzeingriffe stattfanden (17). Auch bei isoliertem Klappenersatz mit Freedom-Solo™-Prothesen beobachteten Horst und Kollegen mit einer EKZ-Zeit von  $85 \pm 17$  Minuten bzw. einer im Mittel  $65 \pm 14$  Minuten dauernden Aortenklammung vergleichbare Zahlen (20). Die ähnlich langen Ischämiezeiten zwischen beiden Patientengruppen dieser Studie sind wohl auf die vereinfachte Implantationstechnik der Freedom-Solo™-Klappen verglichen mit früheren gerüstfreien Modellen zurück zu führen (siehe 2.1.1). Eine verlängerte EKZ-Zeit ist ein bekannter Risikofaktor für postoperative Thrombozytopenie (41). Außerdem konnte in einer Studie mit 1400 Patienten eine exponentielle Zunahme der operativen Mortalitätsrate mit steigender EKZ-Zeit festgestellt werden (37).

### **4.3 Beurteilung der Hämodynamik**

Vorgängerstudien bestätigten gerüstfreien Prothesen bessere hämodynamische Eigenschaften als gestenteten Modellen (42). Diese traten insbesondere im Langzeitverlauf hervor, während die kurzfristigen Ergebnisse häufig noch keine signifikanten Unterschiede zeigten (38,40).

#### **4.3.1 Beurteilung der transvalvulären Gradienten**

Die nach den Eingriffen gemessenen hämodynamischen Gradienten zeigten zufriedenstellende Resultate. Wie auch in vorangegangenen Untersuchungen waren die Gradienten bei Verwendung einer gerüstfreien Klappe niedriger. In einer Studie von Beholz und Kollegen mit Freedom-Solo™-Modellen lag der mittlere Gradient zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bei  $8,3 \pm 4,5$  mmHg, der Spitzengradient bei  $16,2 \pm 8,0$  mmHg. Die etwas niedrigeren Werte sind vermutlich darauf zurück zu führen, dass die mittlere Größe der eingesetzten Prothesen mit 26,4 mm hier höher war (16). Bei Da Col et al. lag der Spitzengradient mit  $16,7 \pm 5,4$  mmHg etwas niedriger, der Mean-Gradient erreichte mit  $10,2 \pm 3,6$  mmHg ähnliche Werte. Im zweimonatigen Follow-Up verringerten sich die Gradienten weiter (11).

### **4.3.2 Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion**

In beiden Gruppen wiesen in der postoperativen Echokardiographie vor Entlassung mehr Patienten eine reduzierte Linksventrikelfunktion auf als dies präoperativ der Fall war, der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Prinzipiell ist im postoperativen Verlauf, wie in anderen Studien gezeigt, eine Zunahme der Auswurffraktion zu erwarten (14,19). Um diese beobachten zu können, müssten vermutlich längere Zeiträume betrachtet werden. Interessanterweise konnte in einer Studie unter den Patienten, deren Auswurffraktion präoperativ weniger als 60% betrug, 12 Monate nach gerüstfreiem Klappenersatz signifikant höhere Ejektionsfraktionen verifiziert werden als bei Verwendung gestenteter Prothesen (43).

### **4.3.3 Regurgitation**

Korrektes Sizing und Wahl der richtigen Prothesengröße (siehe 2.2) ist entscheidend, um eine zentrale Regurgitation wegen ungenügender Koaptation der Klappensegel zu vermeiden. Einige Studien beschreiben das Auftreten später postoperativer Protheseninsuffizienz auf Grund einer Dilatation der Aortenwurzel im Bereich des sinotubulären Übergangs. Durch geringe Überdimensionierung der Klappensegel bei gerüstfreien Prothesen der neuen Generation konnte deren bessere Zusammenlagerung im Bereich der Kommissuren ermöglicht werden. Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Klappen sind damit im Vergleich zu älteren gerüstfreien Schweineklappenmodellen weniger anfällig für das spätere Auftreten von zentraler Regurgitation, was sich potentiell vorteilhaft auf das Langzeitüberleben auswirken könnte (44). Unmittelbar postoperativ kam es in dieser Studie in keinem Fall zu einer höhergradigen Aorteninsuffizienz.

### **4.3.4 Bedeutung des effektiven Klappenöffnungsindex**

Die Ergebnisse dieser Studie waren zufriedenstellend, da sich rechnerisch bei keinem der betrachteten Patienten postoperativ ein zu kleiner effektiver Klappenöffnungsindex ergab. Wegen des gerüstlosen Designs verbunden mit der supraannulären Nahttechnik konnten Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Klappen allerdings mit

signifikant höheren Werten und einem damit verbundenen geringeren Risiko für die spätere Entwicklung eines Prosthesis-Patient-Mismatch überzeugen. Es bleibt zu beachten, dass die rechnerisch ermittelten Werte stets etwas höher ausfallen als die echokardiographisch bestimmten effektiven Klappenöffnungsindices (35). Dumesnil und Kollegen beobachteten bei gerüstfreien im Gegensatz zu gestenteten Modellen in vivo deutlich erniedrigte effektive Klappenöffnungsflächen im Vergleich zu den geometrisch gemessenen Werten. Zur Vorhersage eines Missverhältnisses sind die in vitro ermittelten Daten daher ungeeignet. Zu diesem Zweck sollten bei gerüstfreien Modellen Durchschnittswerte aus früheren postoperativen Untersuchungen herangezogen werden. Die um die Körperoberfläche des jeweiligen Patienten korrigierte effektive Klappenöffnungsfläche besitzt wegen ihrer guten Korrelation zu den postoperativen Gradienten den größten Vorhersagewert eines Prosthesis-Patient-Mismatch (42).

#### **4.3.5 Problem des Prosthesis-Patient-Mismatch**

Das postoperative Problem des sogenannten „Prosthesis-Patient-Mismatch“ (PPM) wurde erstmals 1978 durch Rahimtoola beschrieben. Nach seiner Definition liegt PPM dann vor, wenn die effektive Klappenöffnungsfläche der implantierten Prothese in Relation zur Körperoberfläche des Patienten zu klein ist (45). Einem solchem Missverhältnis können zweierlei Ursachen zu Grunde liegen. Zum einen ist die Öffnungsfläche von Prothesen ohnehin kleiner als die einer nativen Klappe und wird durch Verwachsungs- und Endothelialisierungsprozesse in vivo weiter reduziert (46). Horst und Kollegen konnten diese Verringerung bei allen Prothesengrößen im Follow Up nach durchschnittlich 4,7 Jahren beobachten (20). Zusätzlich ist bei Aortenstenosen der Annulusdurchmesser auf Grund von Kalzifikationen und linksventrikulärer Hypertrophie oft reduziert („small aortic root“), wodurch nur verhältnismäßig kleine Prothesen eingenäht werden können. Somit können alle künstlichen Aortenklappenmodelle bis zu einem gewissen Grade als stenotische Elemente im Ausflusstrakt angesehen werden (46). Für die Druckverhältnisse an der Klappe gilt folgender Zusammenhang:

$$\text{TPG} = Q^2 / [k \times \text{EOA}^2] \quad (45)$$

Der transvalvuläre Druckgradient (TPG) verhält sich direkt proportional zum Quadrat des transvalvulären Flusses (Q) und indirekt proportional zum Quadrat der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOA), wobei k eine Konstante darstellt (45). Das Verhältnis zwischen mittlerem transvalvulären Gradienten und effektiver Klappenöffnungsfläche zeigt damit einen hyperbolischen Verlauf, was zur Folge hat, dass eine minimale Zunahme der Öffnungsfläche den Gradienten stark verringern und damit die Klinik des Patienten stark verbessern lässt. Andererseits lässt eine kritische Reduktion auf weniger als 35% der normalen Öffnungsfläche die Druckdifferenz exponentiell ansteigen (Abbildung 17). Prinzipiell können erst ab einem Abfall der EOA auf weniger als 40-60% signifikante Druckgradienten verifiziert werden (46).

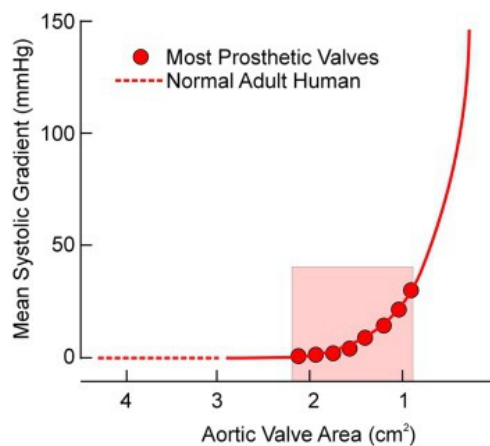


Abbildung 17: Relation zwischen mittlerem systolischen Gradient und Aortenklappenöffnungsfläche (46)

Zur korrekten Beurteilung eines möglicherweise vorliegenden PPM muss die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) um die Körperoberfläche des Patienten (BSA) korrigiert werden:

$$\text{EOAI} [\text{cm}^2/\text{m}^2] = \text{EOA} [\text{cm}^2] / \text{BSA} [\text{m}^2] \quad (45)$$

Ab einem effektiven Klappenöffnungsindex von kleiner oder gleich  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  wird von moderatem PPM, bei Werten unter  $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  von schwerem Missverhältnis gesprochen, da der transvalvuläre Gradient unterhalb dieser Werte exponentiell ansteigt. Ob eine implantierte Prothese eine relevante Stenose

verursacht, hängt demnach wesentlich von Gewicht und Größe des Patienten ab, da mit wachsender Körperoberfläche der transvalvuläre Fluss pro Zeiteinheit zunimmt. Bei körperlicher Belastung kommt es wegen vermehrtem Flussvolumen pro Zeiteinheit zu einem weiteren Anstieg der Druckdifferenz.

Unmittelbare Konsequenz eines Prosthesis-Patient-Mismatches ist ein postoperativ persistierender Residualgradient über der Klappe. Es wurde gezeigt, dass sich ein größerer Klappenöffnungsindex günstig auf die postoperative Abnahme der linksventrikulären Myokardmasse auswirkt (45). Die Hypertrophie des linksventrikulären Myokards kann als physiologischer Anpassungsmechanismus an die gesteigerte systolische Druckbelastung interpretiert werden. Während einige Untersuchungen von einer signifikant stärkeren Regression der Hypertrophie ein Jahr nach gerüstfreiem Klappenersatz berichteten (13,47), erzielten andere vergleichbare Ergebnisse mit gestenteten Modellen (40,43). Eine unvollständige Rückbildung ist verbunden mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und gesteigerten Mortalität (13). Die Regression der Hypertrophie geschieht größtenteils innerhalb der ersten zwei Jahre postoperativ und setzt sich danach noch einige Zeit mit geringerer Geschwindigkeit fort (48).

Blais et al. berichteten in ihrer Studie von einer 11,4-fach erhöhten Frühmortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ beim Vorliegen eines schweren PPM, da der linke Ventrikel in der Frühphase besonders anfällig auf die erhöhte Nachlast reagiert. Ein besonders dramatischer Anstieg um das 77,1-fache wurde bei zusätzlichem Vorliegen einer reduzierten Linksventrikelfunktion (LVEF < 40%) beobachtet. PPM stellt damit einen starken unabhängigen Risikofaktor dar, dessen Auswirkungen auf die Mortalität vom Schweregrad des Missverhältnisses und der präoperativen linksventrikulären Funktion abhängen (36).

Um das Risiko für PPM abschätzen zu können, sollte zum Zeitpunkt der Operation der zu erwartende Klappenöffnungsindex bei Einnähen der favorisierten Prothese berechnet werden. Für den Fall, dass die Werte für ein Missverhältnis sprechen, muss zur Vermeidung von PPM ein anderer Klappentypus (z.B. gerüstfreie Prothese) vorgezogen oder alternativ die Aortenwurzel intraoperativ erweitert werden. Bei hohem operativen Risiko dieser beiden Optionen kann in Anbetracht einer guten Linksventrikelfunktion ein leichter PPM in Ausnahmefällen toleriert werden (45).

Die Sorin-Freedom™-Solo-Prothese ist wegen ihrer gerüstfreien Konstruktion und des supraannulären Sitzes deutlich weniger anfällig für das Auftreten von Prosthesis-Patient-Mismatch und empfiehlt sich daher besonders bei Patienten mit zu kleiner Aortenwurzel im Verhältnis zu ihrer Körperoberfläche.

#### 4.3.6 Hämodynamische Auswirkungen des supraannulären Sitzes von Sorin-Freedom™-Solo-Klappen

Abbildungen 18 und 19 zeigen die Variation des inneren Orificiumdurchmessers in Abhängigkeit von der Implantationstechnik. Bei konstantem Annulusdurchmesser können bei intraannulärer Technik die kleinsten Durchmesser und dementsprechend auch die geringsten geometrischen Klappenöffnungsflächen erzielt werden. Nur bei komplett supraannulärem Einnähen der Bioprothese behindern weder Stent noch Nahtring den Blutfluss, da beide oberhalb des Annulus zu liegen kommen. Diese Positionierung gilt als Idealfall, da hier der innere Durchmesser des Klappenorificiums dem des Aortenannulus entspricht (25).

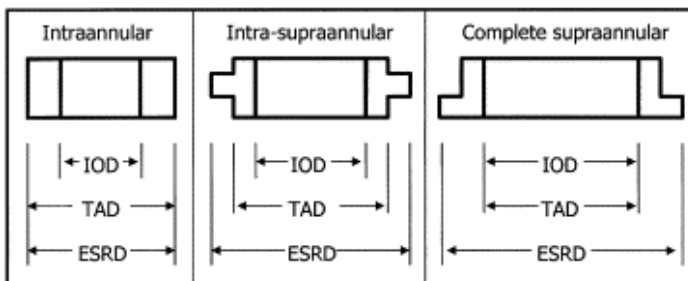


Abbildung 18: Veränderung der Klappenöffnungsfläche in Abhängigkeit von der Implantationstechnik (25)

IOD = innerer Orificiumdurchmesser; TAD = Durchmesser des Aortenannulus;  
ESRD = Durchmesser des äußeren Nahtringes

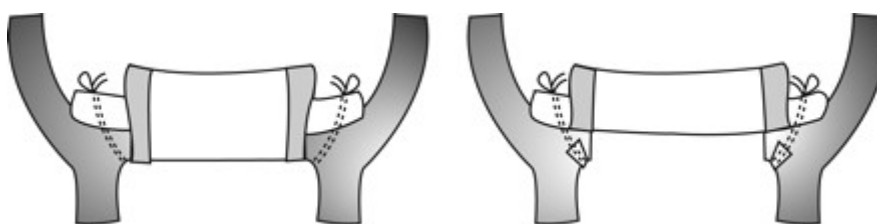


Abbildung 19: Intra-supraannuläre und komplett supraannuläre Implantation (26)

Der supraannuläre Sitz der Sorin-Freedom™-Solo-Aortenklappe ermöglicht einen stromlinienförmigen, linearen Blutfluss zwischen linkem Ventrikel und Aorta (49). Selbst die Verknotung der Nähte erfolgt außerhalb des Ausflusstraktes und kann keine Flussturbulenzen bedingen (23). Eine unvollständige Rückbildung des hypertrophierten linksventrikulären Myokards, welche auf die Implantation zu kleiner Klappen zurück zu führen ist, wirkt sich nachteilig auf das Langzeitüberleben aus. Durch die supraannuläre Implantation der Sorin-Freedom™-Solo-Aortenklappe ist es möglich, größere Prothesen als bei intraannulärer Technik einzusetzen. Der native Aortenannulus selbst ist nicht fixiert und kann sich im Durchmesser an den Herzzyklus anpassen und bei isovolumetrischer Kontraktion des linken Ventrikels während der Systole asymmetrisch dilatieren. Die größere effektive Klappenöffnungsfläche hat postoperativ niedrigere transvalvuläre Gradienten sowie eine komplettere Rückbildung der Linksherzhypertrophie zur Folge (11,16,20). In einer 2006 veröffentlichten Studie beschrieben Badano und Kollegen die hämodynamischen Vorteile einer supraannulären Implantationstechnik und berichteten von einer Erhöhung der effektiven Klappenöffnungsfläche um rund 23% bei gleichzeitiger Reduktion der transvalvulären Gradienten um bis zu 58% (35).

#### **4.4 Postoperative Thrombozytopenie**

In mehreren Studien wurden in den ersten Tagen nach Implantation einer Freedom™-Solo-Prothese niedrigere Thrombozytenzahlen sowie ein signifikant häufigeres Vorkommen von moderater und schwerer Thrombozytopenie beobachtet als bei sämtlichen anderen Klappenmodellen. Das Einsetzen dieser neuen Klappe stellte sich als stärkster unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Blutplättchenmangels heraus. Besonders stark war der Abfall unmittelbar postoperativ, sodass meist am dritten Tag nach dem Eingriff die minimalen Werte erreicht wurden, wohingegen in den darauf folgenden Tagen wieder eine Regeneration im Sinne eines allmählichen Anstiegs zu verzeichnen war (34,50,51). Auch in der vorliegenden Studie konnte ein ähnlich starker Abfall auf rund 31% des Ausgangsniveaus am dritten postoperativen Tag beobachtet werden, während dieser in der Vergleichsgruppe mit 58,8% deutlich

geringer ausfiel. Mit 31,6% lag die Rate an schwerer Thrombozytopenie nach gerüstfreiem Klappenersatz hoch.

Auf der Suche nach den Ursachen dieses Phänomens stellt sich die Frage nach der Biokompatibilität von Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Prothesen. Yerebakan et al. gehen von vorübergehend auftretenden, direkten toxischen Effekten des Klappenmaterials auf Blutplättchen aus, welche von der Aufbewahrungslösung herrühren (51). Pozzoli und Kollegen widerlegten diese Theorie, indem sie in einer kürzlich durchgeführten Studie alle Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Klappen vor Implantation standardmäßig zwei Minuten lang mit Kochsalzlösung spülten, nach dieser Prozedur aber keine höhere Inzidenz von schwerer Thrombozytopenie fanden. Ferner wird das Ausmaß an präoperativer Verkalkung als möglicher Einflussfaktor auf das spätere Plättchenlevel überlegt (52). Mechanischer Stress auf Thrombozyten scheint in Anbetracht der überlegenen Hämodynamik unwahrscheinlich (51,53). Daneben werden auch immunologisch mediierte Mechanismen diskutiert. Möglicherweise kommt es je nach intrinsischer biomechanischer Eigenschaften der Klappe zu einem unterschiedlichen Ausmaß an intravasaler Aktivierung und damit Verbrauch von Thrombozyten. Wegen reduzierter Masse an rotem Knochenmark wurde bei älteren Patienten indes eine zusätzlich verstärkte Thrombozytopenie beobachtet (54,55). Der Zusammenhang besteht in dieser Studie nicht. Die genauen Hintergründe bleiben weiterhin unklar und bedürfen weiterer Exploration.

Da eine verlängerte kardiopulmonale Bypasszeit die postoperativen Thrombozytenzahlen noch weiter absinken lässt, führten Miceli et al. 2011 eine Studie bei isoliertem Aortenklappenersatz durch. Ein bereits präoperativ erniedrigter Wert zeigte sich als ein weiterer wichtiger Risikofaktor für eine schwere Thrombozytopenie (41) nach Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Implantation, was sich auch in dieser Studie bestätigte. Vor gerüstfreiem Klappenersatz beklagten 14 Patienten einen Blutplättchenmangel, welcher in 10 Fällen postoperativ ein schweres Ausmaß annahm. In der Vergleichsgruppe waren 19 Patienten von präoperativer milder Thrombozytopenie betroffen, nur bei 3 davon fiel die Plättchenzahl nach dem Eingriff unter  $50000/\text{mm}^3$  ab. Eine wegen Flussturbulenzen festgestellte höhere Wahrscheinlichkeit für postoperativen Blutplättchenmangel bei kleinen Prothesengrößen konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden (34). Auch Gersak et al. beobachteten das Phänomen bei

alleinigem Aortenklappenersatz, um die nachweislich negativen Einflüsse längerer EKZ- und Aortenabklemmzeiten zu eliminieren (53). Diese konnten auch in der vorliegenden Studie eindrücklich gezeigt werden. So lag die mediane EKZ-Zeit unter 33 Patienten, welche eine schwere Thrombozytopenie entwickelten mit 128 Minuten deutlich über dem Gesamtmedian von 109 Minuten (siehe 3.3.4). Bei allen bisherigen Untersuchungen handelte es sich stets nur um ein vorübergehendes Phänomen, welches keiner welches konservativ therapiert wurde, da nach 10-15 Tagen in der Regel wieder normale Plättchenniveaus erreicht wurden (34). Wie einige Vorgängerstudien zeigten, war der verstärkte Thrombozytenabfall nicht mit dem vermehrten Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, Blutungskomplikationen oder Organversagen vergesellschaftet. In der vorliegenden Studie traten Nachblutungen nach Einsatz dieser Prothesen allerdings ausschließlich nach vorausgegangener moderater oder schwerer Thrombozytopenie auf. Bezüglich klinischem Outcome und Frühmortalität schnitten Freedom<sup>TM</sup>-Solo-Prothesen nicht schlechter als andere Klappenmodelle ab. Trotzdem ist ein engmaschiges Monitoring im Rahmen eines „watchful waiting“ in der frühen postoperativen Phase unerlässlich, um bei plötzlichem Abfall auf kritische Werte adäquat reagieren zu können (50,51,54).

## **4.5 Ausblick**

Seit den Anfängen der Aortenklappenchirurgie wird daran gearbeitet, Prothesen mit Eigenschaften zu entwerfen, welche denen einer nativen Klappe stark ähneln. Neben niedrigen transvalvulären Gradienten, geringer Thrombogenität und langer Haltbarkeit sollte die „ideale“ Prothese zugleich einfach verfügbar und implantierbar sein, eine gute Resistenz gegenüber Infektionen aufweisen und keiner oralen Antikoagulation bedürfen. Pulmonale Autografts werden diesen Ansprüchen am ehesten gerecht, wengleich auch ein doppelter Klappeneingriff notwendig ist (48). Als gerüstoffreie Bioklappen in den frühen 1990er Jahren auf den Markt kamen, wurde angenommen, sie würden wegen ihrer besseren Hämodynamik und längeren Haltbarkeit gestenteten Aortenklappenersatz vollständig ablösen. Doch im Jahre 2008 waren noch weniger als 12% aller in Europa implantierten biologischen Aortenklappenprothesen gerüstoffrei. So werden diese Klappen aktuell nur bei jüngeren Patienten mit eingeschränkter

Linksventrikelfunktion oder bei vorliegender enger Aortenwurzel ausdrücklich empfohlen (10,39). Der Operateur ist weiterhin auf seine persönliche Kompetenz angewiesen und wird sich bei schwierigen anatomischen Verhältnissen oder Komorbiditäten des Patienten eher zu Gunsten einer gerüsttragenden Klappe entscheiden. Dafür sprechen die risikoarme, einfache Operationstechnik und vorliegende Datenlage zu den Langzeitergebnissen (8). Am LKH-Univ. Klinikum Graz kamen in den Jahren 2009 bis 2012 in rund 9,6% aller durchgeführten biologischen Aortenklappenersatzoperationen Sorin-Freedom™-Solo-Prothesen zum Einsatz.

Chirurgischer Klappenersatz ist zum Goldstandard in der Therapie der symptomatischen Aortenstenose geworden. Primäres Ziel der Intervention ist es, die Drucküberlastung der linken Herzkammer zu senken und so Rückbildung und Remodeling des linksventrikulären Myokards zu ermöglichen. In Zeiten eines demographischen Wandels steigen sowohl die Inzidenz der Aortenstenose als auch das Alter der sich zum Klappenersatz vorstellenden Patienten kontinuierlich an (56). Etwa 54% aller herzchirurgischen Patienten in Deutschland waren 2011 älter als 70 Jahre, mehr als 10% sogar über achtzigjährig (1). Die Mehrzahl davon sind klein gewachsene Frauen mit dementsprechend enger Aortenwurzel und einer damit verbundenen hohen Gefährdung für ein Prosthesis-Patient-Mismatch. Durch Implantation gerüstfreier Prothesen, kompletten Aortenwurzelersatz („full root-Technik“) oder intraoperative Vergrößerung des Aortenannulus wird seit jeher versucht, ein solches Missverhältnis zu vermeiden. Da all diese Optionen jedoch technisch anspruchsvoll sind und längere Ischämiezeiten mit höherem Operationsrisiko erfordern, kommen bei isoliertem Aortenklappenersatz nach wie vor vorzugsweise gestentete Prothesen zum Einsatz. Auch minimal-invasive Methoden werden wegen hoher Komplexität bei mangelhafter operativer Sicht bisher nur in etwa 10% der Fälle durchgeführt. In einer 2013 veröffentlichten Studie konnten Shrestha und Kollegen den vorteilhaften Einsatz der Perceval S sutureless™ Klappe (Abbildung 20) bei geriatrischen Patienten zeigen. Da dieses neuartige Modell nicht durch Nähte aufwendig fixiert werden muss, ist ein minimal-invasiver Einsatz technisch einfacher und intraoperative Ischämiezeiten kürzer. Wegen fehlendem Nahtring können die hämodynamischen Eigenschaften mit denen von gerüstfreien Prothesen verglichen und die Gefahr von Prosthesis-Patient-Mismatch minimiert werden. Ferner ist ihr Einsatz bei schwer verkalkter

Aortenwurzel möglich (56). Erst nach Erhalt der mittel- und langfristigen Ergebnisse wird es möglich sein, Prognosen darüber abzugeben, ob diese Prothese verbreitete Anwendung finden wird.



Abbildung 20: Perceval S sutureless™ biologische Prothese (57)

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, wobei wie jeweils angegeben nicht alle Daten rückwirkend ermittelt werden konnten. Dies betrifft insbesondere diejenigen Patienten, welche wenige Tage postoperativ in periphere Krankenhäuser verlegt worden sind. In beiden Patientengruppen wurden die Eingriffe von verschiedenen Operateuren durchgeführt, wobei in Betracht gezogen werden muss, dass die jeweils unterschiedliche persönliche Erfahrung das Operationsergebnis beeinflusst haben könnte. Des Weiteren kamen verschiedene Modelle gerüsttragender Bioklappen unterschiedlichen Materials zum Einsatz, welche teils in intraannulärer und teils in supraannulärer Nahttechnik implantiert wurden. Zwei Patienten wurden zudem kathetergestützt minimal-invasiv operiert und konnten daher nur bedingt mitbeurteilt werden. Außerdem fanden sämtliche echokardiographische Untersuchungen unmittelbar postoperativ statt und lassen daher keine Beurteilung im Langzeitverlauf zu.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Funkat A-K, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M et al.: Cardiac Surgery in Germany during 2011: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 3. September 2012;60(06):371–82.
2. Christen T, Lerch R, Trindade PT: Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. 2006;(6):626–32.
3. Bonow RO, Carabello B, de Leon Jr AC, Edmunds Jr LH, Fedderly BJ, Freed MD et al.: Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation.* 1998;98(18):1949–84.
4. Herold G: *Innere Medizin* 2011. Köln; 2011.
5. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, McDermott TF: Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery.* Mai 1954;35(5):673–83.
6. Harken D, Taylor W, Lefemine A, Lunzer S, Low H, Cohen M et al.: Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am J Cardiol.* Februar 1962;9:292–9.
7. Barratt-Boyes BG, Lowe JB, Cole DS, Kelly DT: Homograft valve replacement for aortic valve disease. *Thorax.* November 1965;20(6):495.
8. Hoffmann G, Lutter G, Cremer J: Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen. *Dtsch Arztebl* 2008. 105(8):143–8.
9. Binet J, Duran C, Carpenter A, Langlois J: Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet* 1965. Dezember 1965;2(7425):1275.
10. Kobayashi J: Stentless aortic valve replacement: an update. *Vasc Health Risk Manag.* Juni 2011;345.
11. Da Col U, Di Bella I, Bardelli G, Ramoni E, Affronti A, Vidili A et al.: Short-term hemodynamic performance of the Sorin Freedom SOLO stentless valve. *J Heart Valve Dis.* September 2007;16(5):546–50.
12. Ennker J, Albert A, Ennker I: Stentless aortic valves. Current aspects. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2012. 2012;4(2):77–82.

13. Walther T, Falk V, Langebartels G, Krüger M, Bernhardt U, Diegeler A et al.: Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circ J Am Heart Assoc* 1999. November 1999;100(19):116–10.
14. Gegouskov V, Eckstein F, Kipfer B, Berdat P, Immer F, Schmidli J et al.: Die Sorin Perikard-Bioprothese - eine Stentless Aortenklappe mit sehr guter hämodynamischer Leistung. *Swiss Surg* 2003. 2003;9(5):247–52.
15. Iliopoulos DC, Deveja AR, Androutsopoulou V, Filias V, Kastelanos E, Satratzemis V et al.: Single-center experience using the Freedom SOLO aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Juli 2013;146(1):96–102.
16. Beholz S, Claus B, Dushe S, Konertz W: Operative technique and early hemodynamic results with the Freedom Solo valve. *J Heart Valve Dis* 2006. Mai 2006;15(3):429–32.
17. Altintas G, Diken AI, Hanedan O, Yurdakok O, Ozyalcin S, Kucuker SA et al.: The Sorin Freedom SOLO Stentless Tissue Valve: Early Outcomes after Aortic Valve Replacement. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(1):50.
18. Beholz S, Claus B, Dushe S, Konertz W: Operative technique and early hemodynamic results with the Freedom Solo valve. *J HEART VALVE Dis*. 2006;15(3):429.
19. Repossini A, Rambaldini M, Lucchetti V, Da Col U, Cesari F, Mignosa C et al.: Early clinical and haemodynamic results after aortic valve replacement with the Freedom SOLO bioprosthesis (experience of Italian multicenter study). *Eur J Cardiothorac Surg*. 6. Februar 2012;41(5):1104–10.
20. Horst M, Easo J, Hölzl PPF, Eichstaedt HC, Kronberg K, Nordmeyer P et al.: The Freedom SOLO valve: mid-term clinical results with a stentless pericardial valve for aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. November 2011;20(6):704–10.
21. Beholz S, Repossini A, Livi U, Schepens M, El Gabry M, Matschke K et al.: The Freedom SOLO valve for aortic valve replacement: clinical and hemodynamic results from a prospective multicenter trial. *J Heart Valve Dis*. Januar 2010;19(1):115–23.
22. Walther T, Mohr FW: Herzklappen: neue Entwicklungen bei biologischen Prothesen. *Dtsch Herzstift*. Oktober 2003;
23. Aymard T, Eckstein F, Englberger L, Stalder M, Kadner A, Carrel T: The Sorin Freedom SOLO stentless aortic valve: Technique of implantation and operative results in 109 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. März 2010;139(3):775–7.
24. Beholz S, Dushe S, Konertz W: The Freedom SOLO valve: superior hemodynamic results with a new stentless pericardial valve for aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. 2007;16(1):49.

25. Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Guenzinger R, Wagner IM, Bauernschmitt R et al.: Hemodynamic Comparison of Bioprostheses for Complete Supra-Annular Position in Patients With Small Aortic Annulus. *J Am Coll Cardiol.* Juni 2005;45(12):2054–60.
26. Ruzicka DJ, Hettich I, Hutter A, Bleiziffer S, Badiu CC, Bauernschmitt R et al.: The Complete Supraannular Concept: In Vivo Hemodynamics of Bovine and Porcine Aortic Bioprostheses. *Circulation.* 14. September 2009;120(11\_suppl\_1):S139–S145.
27. Gurvitch R, Cheung A, Ye J, Wood DA, Willson AB, Toggweiler S et al.: Transcatheter Valve-in-Valve Implantation for Failed Surgical Bioprosthetic Valves. *J Am Coll Cardiol.* 15. November 2011;58(21):2196–209.
28. Glauber M, Solinas M, Karimov J: Technique for implant of the stentless aortic valve Freedom Solo. *Multimedia Man Cardio-Thorac Surg.* 2007;(1018).
29. Mosteller R: Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* Oktober 1987;317(17):1098.
30. Edmunds LJ, Clark R, Cohn L, Grunkemeier G, Miller D, Weisel R: Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10(9):812–6.
31. Kunert M, Ulbricht LJ: *Praktische Echokardiographie: Lehrbuch und CD-ROM mit Video-Atlas; mit 40 Tabellen; CD-ROM mit 127 Videosequenzen.* Deutscher Ärzteverlag; 2006. 380 p.
32. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P et al.: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* Dezember 2005;18(12):1440–63.
33. Richards K, Cannon S, Miller J, Crawford M: Calculation of aortic valve area by Doppler echocardiography: a direct application of the continuity equation. *Circ J Am Heart Assoc.* Mai 1986;73(5):964–9.
34. Repossini A, Bloch D, Muneretto C, Piccoli P, Bisleri G, Beholz S: Platelet reduction after stentless pericardial aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 24. Januar 2012;14(4):434–8.
35. Badano LP, Zamorano JL, Pavoni D, Tosoratti E, Baldassi M, Zakja E et al.: Clinical and hemodynamic implications of supra-annular implant of biological aortic valves. [Miscellaneous Article]. *J Cardiovasc Med* July 2006. 2006;7(7):524–32.
36. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P: Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circ J Am Heart Assoc.* August 2003;108(8):983–8.

37. Florath I, Rosendahl UP, Mortasawi A, Bauer SF, Dalladaku F, Ennker IC et al.: Current determinants of operative mortality in 1400 patients requiring aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1. Juli 2003;76(1):75–83.
38. Ali A, Halstead JC, Cafferty F, Sharples L, Rose F, Lee E et al.: Early Clinical and Hemodynamic Outcomes After Stented and Stentless Aortic Valve Replacement: Results From a Randomized Controlled Trial. *Ann Thorac Surg.* Juni 2007;83(6):2162–8.
39. Gulbins H, Reichenspurner H: Which Patients Benefit From Stentless Aortic Valve Replacement? *Ann Thorac Surg.* Dezember 2009;88(6):2061–8.
40. Cohen G, Christakis GT, Joyner CD, Morgan CD, Tamariz M, Hanayama N et al.: Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg.* März 2002;73(3):767–75.
41. Miceli A, Gilmanov D, Murzi M, Parri MS, Cerillo AG, Bevilacqua S et al.: Evaluation of platelet count after isolated biological aortic valve replacement with Freedom Solo bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg [Internet].* Juni 2011 [zitiert 6. Oktober 2013]; Verfügbar unter: <http://ejcts.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/j.ejcts.2011.04.015>
42. Dumesnil JG, LeBlanc M-H, Cartier PC, Métras J, Desaulniers D, Doyle DP et al.: Hemodynamic features of the freestyle aortic bioprosthesis compared with stented bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6):S130–S133.
43. Ali A: Are Stentless Valves Superior to Modern Stented Valves?: A Prospective Randomized Trial. *Circulation.* 4. Juli 2006;114(1\_suppl):I-535–I-540.
44. Scharfschwerdt M, Sievers H-H, Hussein A, Kraatz EG, Misfeld M: Impact of progressive sinotubular junction dilatation on valve competence of the 3F Aortic and Sorin Solo stentless bioprosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* März 2010;37(3):631–4.
45. Pibarot P, Dumesnil J: Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart Rev.* August 2006;92(8):1022–9.
46. Rahimtoola S: The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circ J Am Heart Assoc.* Juli 1978;58(1):20–4.
47. Dunning J, Graham RJ, Thambyrajah J, Stewart MJ, Kendall SWH, Hunter S: Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 4. Mai 2007;28(19):2369–74.
48. Raja SG, MacArthur KJ, Pollock JC: Impact of Stentless Aortic Valves on Left Ventricular Function and Hypertrophy: Current Best Available Evidence. *J Card Surg.* Mai 2006;21(3):313–9.
49. Repossini A, Kotelnikov I, Bouchikhi R, Torre T, Passaretti B, Parodi O et al.: Single-suture line placement of a pericardial stentless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* November 2005;130(5):1265–9.

50. Piccardo A, Rusinaru D, Petitprez B, Marticho P, Vaida I, Tribouilloy C et al.: Thrombocytopenia After Aortic Valve Replacement With Freedom Solo Bioprosthesis: A Propensity Study. *Ann Thorac Surg.* Mai 2010;89(5):1425–30.
51. Yerebakan C, Kaminski A, Westphal B, Kundt G, Ugurlucan M, Steinhoff G et al.: Thrombocytopenia after aortic valve replacement with the Freedom Solo stentless bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 16. April 2008;7(4):616–20.
52. Pozzoli A, De Maat GE, Hillege HL, Boogaard JJA, Natour E, Mariani MA: Severe Thrombocytopenia and Its Clinical Impact After Implant of the Stentless Freedom Solo Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* November 2013;96(5):1581–6.
53. Gersak B, Gartner U, Antonic M: Thrombocytopenia following implantation of the stentless biological sorin freedom SOLO valve. *J Heart Valve Dis.* Juli 2011;20(4):401–6.
54. Reents W, Babin-Ebell J, Zacher M, Diegeler A: Thrombocytopenia after aortic valve replacement with the Sorin Freedom Solo prosthesis. *J Heart Valve Dis.* Mai 2011;20(3):313–8.
55. Hilker L, Wodny M, Ginesta M, Wollert H-G, Eckel L: Differences in the recovery of platelet counts after biological aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 18. September 2008;8(1):70–3.
56. Shrestha M, Maeding I, Hoffler K, Koigeldiyev N, Marsch G, Siemeni T et al.: Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 12. Juli 2013;17(5):778–82.
57. Aortic valve bioprosthesis / bovine pericardium / sutureless - PERCEVAL - Sorin [Internet]. [zitiert 1. August 2014]. Verfügbar unter: <http://www.medicalexpo.com/prod/sorin/aortic-valve-bioprosthesis-bovine-pericardium-sutureless-70922-445062.html>