

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Langzeitresultate von gerüstfreien biologischen und mechanischen Aortenklappenprothesen bei jüngeren Patienten

Mortalität und Morbidität von Patienten nach Implantation
diverser Aortenklappenprothesen im Vergleich

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robin Borck

aus Herne, Deutschland

Datum der Promotion: 17. September 2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Publikation 1: Christ T, Borck R, Dushe S, Sündermann SH, Falk V, Grubitzsch H. Propensity matched long-term analysis of mechanical versus stentless aortic valve replacement in the younger patient. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021.¹

Publikation 2: Christ T, Claus B, Borck R, Konertz W, Grubitzsch H. The St. Jude Toronto stentless bioprosthesis: up to 20 years follow-up in younger patients. *Heart Surgery Forum*. 2015.²

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	6
Kurzzusammenfassung (Abstract)	10
1 Einleitung	12
1.1 Aufbau der Aortenklappe	12
1.2 Erkrankungen der Aortenklappe (Aortenklappenvitien)	12
1.2.1 Genese von Aortenklappenerkrankungen	13
1.2.1.1 Pathophysiologische Erklärungsansätze degenerativer Aortenklappenvitien	14
1.2.2 Prävalenzen von Aortenklappenerkrankungen	15
1.2.3 Symptome von Aortenklappenerkrankungen	16
1.2.4 Diagnostik von Aortenklappenerkrankungen	17
1.2.5 Aortenklappenstenose	18
1.2.5.1 Pathophysiologische Konsequenzen und Prognose der Aortenklappenstenose	19
1.2.5.2 Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose	23
1.2.5.3 Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose	23
1.2.6 Aortenklappeninsuffizienz	25
1.2.6.1 Pathophysiologische Konsequenzen und Prognose der Aortenklappeninsuffizienz	26
1.2.6.2 Stadieneinteilung der Aortenklappeninsuffizienz	27
1.2.6.3 Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz	28
1.2.7 Therapie von Aortenklappenerkrankungen	29
1.3 Chirurgische und alternative interventionelle Therapiemöglichkeiten	29
1.3.1 Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation	31
1.3.2 Der chirurgische Aortenklappenersatz	32
1.3.2.1 Indikationen für den Aortenklappenersatz	37
1.3.2.1.1 <i>Aortenklappenstenose</i>	37
1.3.2.1.1.1 Symptomatische Aortenklappenstenose	37
1.3.2.1.1.2 Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenklappenstenose	37
1.3.2.1.1.3 Asymptomatische Aortenklappenstenose	37
1.3.2.1.2 <i>Aortenklappeninsuffizienz</i>	39
1.3.2.1.2.1 Symptomatische Aortenklappeninsuffizienz	39
1.3.2.1.2.2. Asymptomatische Aortenklappeninsuffizienz	40
1.3.2.2 Indikationen für eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation	41
1.3.3 Auswahl des Klappentyps	42
1.3.3.1 Auswahl einer biologischen Aortenklappenprothese	43
1.3.3.2 Auswahl einer mechanischen Aortenklappenprothese	43
1.3.4 Postoperatives antithrombotisches Management	44
1.4 Konsequenzen für den jüngeren Patienten	45
1.5 Gegenstand, Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	49

2 Methoden	50
2.1 Studiendesign	50
2.2 Satzung der Grundsätze zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis	50
2.3 Studienendpunkte	50
2.4 Literaturrecherche	54
2.5 Durchführung des kardiochirurgischen Aortenklappenersatzes	55
2.6 Erfassung der Patientendaten	56
2.6.1 Durchführung des Propensity Score-Matchings	56
2.6.2 Erfassung der Langzeitergebnisse	58
2.7 Statistische Analyse	59
3 Ergebnisse	62
3.1 Studienpopulation	62
3.2. Daten der Gesamt-Kohorte	62
3.2.1 Präoperative Daten der Gesamt-Kohorte	63
3.2.2 Intraoperative Daten der Gesamt-Kohorte	65
3.2.3 Intrahospitale Ergebnisse der Gesamt-Kohorte	67
3.2.3.1 Intrahospitale Komplikationen der Gesamt-Kohorte	67
3.2.3.2 Intrahospitales Versterben der Gesamt-Kohorte	67
3.2.3.2.1 <i>Potentielle Risikofaktoren für eine erhöhte intrahospitale Mortalität</i>	67
3.2.3.2.2 <i>Intrahospitales Versterben der Gesamt-Kohorte nach isoliertem AKE</i>	69
3.2.3.3 Intrahospitale Komorbiditäten und Komplikationen der Gesamt-Kohorte	70
3.2.3.4 Antithrombotisches Management der Gesamt-Kohorte	71
3.2.3.5 Intrahospitale Behandlungsdauer der Gesamt-Kohorte	71
3.3 Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching	72
3.3.1 Präoperative Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching	73
3.3.2 Intraoperative Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching	76
3.3.3 Intrahospitale Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	78
3.3.3.1 Intrahospitale Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	78
3.3.3.2 Intrahospitales Versterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching	78
3.3.3.3 Intrahospitale Komorbiditäten und Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	79
3.3.3.4 Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching	81
3.3.3.5 Intrahospitale Behandlungsdauer der Kohorte nach Propensity Score-Matching	81
3.3.4 Follow-Up-Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	81
3.3.4.1 Langzeitversterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching	82
3.3.4.1.1 <i>Langzeitversterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE</i>	86
3.3.4.2 Langzeit-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching	86
3.3.4.2.1 <i>Langzeit-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE</i>	89
3.3.4.2.1 <i>Intrahospitales Versterben im Rahmen der Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching</i>	89
3.3.4.3 Langzeitkomplikaionen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	89
3.3.4.4 Langzeit-Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching	92
3.3.4.5 Langzeitüberleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching	94
3.3.4.5.1 <i>Potentielle Risikofaktoren für ein herabgesetztes Langzeitüberleben der Studienkohorte im Vergleich</i>	97
3.3.4.5.2 <i>Langzeitüberleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE</i>	98
3.3.4.6 Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching	100
3.3.4.6.1 <i>Potentielle Risikofaktoren für eine herabgesetzte Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Studienkohorte im Vergleich</i>	102
3.3.4.6.2 <i>Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE</i>	103
3.3.4.7 Mortalitäts- und Reoperationsstatus zum Follow-Up-Zeitpunkt	105

4 Diskussion	106
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	106
4.1.1 Zusammenfassung der kurzfristigen Ergebnisse der Gesamt-Kohorte und der Kohorte nach Propensity Score-Matching	106
4.1.2 Zusammenfassung der Langzeitergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	106
4.2 Diskussion der eigenen Arbeit	108
4.3 Limitation der eigenen Arbeit	138
4.4 Schlussfolgerung	141
Literaturverzeichnis	142
Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung	154
Lebenslauf	156
Komplette Publikationsliste	158
Danksagung	158

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm: Erstellung der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach Ausschluss und Propensity Score-Matching	57
Abbildung 2: Langzeitüberleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, nach deren Adjustierung bezüglich der Alters- und Geschlechtsverhältnisse der Studienkohorte, p=0,391 mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz; eigenständig modifiziert ¹	95
Abbildung 3: Langzeitüberleben nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, nach deren Adjustierung bezüglich der Alters- und Geschlechtsverhältnisse der Studienkohorte, p=0,879 mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz	99
Abbildung 4: Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching, p=0,000 mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz; eigenständig modifiziert ¹	101
Abbildung 5: Langzeit-Freiheit-von-Reoperation nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching, p=0,000 mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA)	16
Tabelle 2: Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose; abweichende Grenzwerte gemäß den einzelnen Gesellschaften: American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC) ²⁵ , European Association of Cardiovascular Imaging bzw. American Society of Echocardiography (EACVI/ASE) ¹⁹ und European Society of Cardiology bzw. European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) ⁷ ; CW-Doppler=Continuous-Wave-Doppler	23
Tabelle 3: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC); AK=Aortenklappe; AS=Aortenklappenstenose; BAV=bikuspidale Aortenklappe	23
Tabelle 4: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC) und Heart Valve Clinic International Database (HAVEC-Gruppe); HF=High Flow; LF=Low Flow; LG=Low Gradient; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NF=Normal Flow	24
Tabelle 5: Stadieneinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC); AK=Aortenklappe; BAV=bikuspidale Aortenklappe	27
Tabelle 6: Stadieneinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC); LV=Linker Ventrikel; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV=LVEDD=linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser	27
Tabelle 7: Echokardiographische/Angiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC), European Association of Cardiovascular Imaging bzw. American Society of Echocardiography (EACVI/ASE) und European Society of Cardiology bzw. European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS); KM=Kontrastmittel; LVOT=linksventrikulärer Ausflusstrakt	28
Tabelle 8: Verteilung der biologischen vs. mechanischen Aortenklappentypen vor und nach Ausschluss	56
Tabelle 9: Basis-Charakteristika und Operationsjahr der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert ¹	62
Tabelle 10: Präoperative Komorbiditäten der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert ¹	63
Tabelle 11: Einteilung der präoperativen Nierenfunktion der Gesamt-Kohorte	64
Tabelle 12: Perioperative Risikostratifizierung der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert ¹	64
Tabelle 13: Operationsbezogene Daten der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert ¹	65
Tabelle 14: Intraoperative Begleiteingriffe der Gesamt-Kohorte	66
Tabelle 15: Verteilung der implantierten Prothesenmodelle der Gesamt-Kohorte	66
Tabelle 16: Intraoperative Komplikationen der Gesamt-Kohorte	67
Tabelle 17: Intrahospitale Ergebnisse der Gesamt-Kohorte	68
Tabelle 18: Postoperative Komorbiditäten der Gesamt-Kohorte; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion	70
Tabelle 19: Einteilung der postoperativen Nierenfunktion inklusive Dialyse der Gesamt-Kohorte	71
Tabelle 20: Behandlungsbezogene stationäre Zeiten der Gesamt-Kohorte	71
Tabelle 21: Basis-Charakteristika und Operationsjahr der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert ¹	72

Tabelle 22: Präoperative Komorbiditäten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert ¹	73
Tabelle 23: Verteilung der Aortenklappenvitien der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert ¹	74
Tabelle 24: Einteilung der präoperativen Nierenfunktion der Kohorte nach Propensity Score-Matching	74
Tabelle 25: Thromboembolische Ereignisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	75
Tabelle 26: Perioperative Risikostratifizierung der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert ¹	75
Tabelle 27: Operationsbezogene Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; AAE=Aorta-ascendens-Ersatz; eigenständig modifiziert ¹	76
Tabelle 28: Intraoperative Begleiteingriffe der Kohorte nach Propensity Score-Matching	77
Tabelle 29: Verteilung der implantierten Prothesenmodelle der Kohorte nach Propensity Score-Matching	77
Tabelle 30: Intraoperative Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	78
Tabelle 31: Intrahospitale Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	79
Tabelle 32: Postoperative Komorbiditäten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; LVEF=linksventrikuläre Ejektions-fraktion	80
Tabelle 33: Einteilung der postoperativen Nierenfunktion inklusive Dialyse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	80
Tabelle 34: Behandlungsbezogene stationäre Zeiten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert ¹	81
Tabelle 35: Follow-Up-Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	82
Tabelle 36: Todesursachen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	83
Tabelle 37: Verteilung je implantierter Prothesenmodelle der verstorbenen Patienten der Kohorte nach Propensity Score-Matching	85
Tabelle 38: Linearisierte Raten Versterben und Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching	85
Tabelle 39: Unbekannter Reoperationsstatus in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	86
Tabelle 40: Unbekannter Reoperationsstatus kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching	87
Tabelle 41: Sicherer Reoperationsstatus der Kohorte nach Propensity Score-Matching	87
Tabelle 42: Charakteristika der Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching; VSD=Ventrikelseptumdefekt	88
Tabelle 43: Blutungsereignisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching	90
Tabelle 44: Endokarditis kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching	90
Tabelle 45: Reoperationsbedürftige Endokarditis in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	91
Tabelle 46: Freiheit-von-reoperationsbedürftiger-Endokarditis der Kohorte nach Propensity Score-Matching	91
Tabelle 47: Linearisierte Raten der Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	92
Tabelle 48: Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching im Follow-Up-Zeitraum	92
Tabelle 49: Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching zum Follow-Up-Zeitpunkt	93
Tabelle 50: Überleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching	94
Tabelle 51: Versterben kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching	96
Tabelle 52: Versterben in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	96
Tabelle 53: Überleben der Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching	98
Tabelle 54: Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching	100
Tabelle 55: Reoperationen in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching	101
Tabelle 56: Reoperation kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching	102
Tabelle 57: Freiheit-von-Reoperation der Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching	103

Abkürzungsverzeichnis

AAA:	Aneurysma der Aorta ascendens
AAE:	Aorta-ascendens-Ersatz
ACC:	Amerikanische Gesellschaft für Kardiologie (American College of Cardiology)
ACE-Inhibitoren:	Angiotensin-konvertierendes Enzym-Inhibitoren (Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitoren)
ACVB:	Aortokoronarer Venenbypass (Aorto Coronary Venous Bypass)
AD:	Aortendissektion
AHA:	Amerikanische Herzgesellschaft (American Heart Association)
AI:	Aortenklappeninsuffizienz
AK:	Aortenklappe
AKE (=AVR):	Aortenklappenersatz (Aortic Valve Replacement)
AKR:	Aortenklappenrekonstruktion
ANV:	Akutes Nierenversagen
AP-Symptomatik:	Angina Pectoris-Symptomatik
ARF:	Akutes Rheumatisches Fieber
AS:	Aortenklappenstenose
ASE:	Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie (American Society of Echocardiography)
ASS:	Acetylsalicylsäure
AV:	Aortic Valve
AVB:	Atrioventrikulärer Block
BARC-Kriterien:	Standardisierte Blutungsdefinitionen für Patienten mit antithrombotischer Therapie nach koronararterieller Revaskularisation (Bleeding Academic Research Consortium-Kriterien)
BAV:	Bikuspide Aortenklappe (Bicuspid Aortic Valve)
bAVR:	Biologischer (gerüsthaltiger) Aortenklappenersatz (Biological Aortic Valve Replacement)
BMI:	Body-Maß-Index
BNP:	B-Typ natriuretisches Peptid
CABG:	Koronararterieller Bypass (Coronary Artery Bypass Graft)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score:	Klinisches Rating zur Abschätzung des mit Vorhofflimmern assoziierten Schlaganfallrisikos (chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion (Congestive Heart Failure), arterielle Hypertension > 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus , Schlaganfall (Stroke) / TIA / Thromboembolie, Vaskuläre Vorerkrankungen (pAVK, KHK oder Myokardinfarkt, Aortenplaque), Alter 65 - 75 Jahre, Sex category : Weibliches Geschlecht)
CHF:	Congestive Heart Failure
COX-1:	Cyclooxygenase-1
CT:	Computertomographie
CW-Doppler:	Continuous-Wave-Doppler
DOAK:	Direkte Orale Antikoagulantien
EACTS:	Europäische Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie (European Association for Cardio-Thoracic Surgery)
EACVI:	Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre Bildgebung (European Association of Cardiovascular Imaging)
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiografie
ERO:	Klappenleckgröße (Effective Regurgitant Orifice)
EROA:	Klappenleckgrößenfläche (Effective Regurgitant Orifice Area)
ESC:	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
EuroSCORE (II):	Prognostische Berechnung der intrahospitalen Sterblichkeit nach Herzchirurgie (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (II))
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HAVEC:	Heart Valve Clinic International Database
HG:	Erhöhter mittlerer Gradient (High-Gradient); > 40 mmHg
IABP:	Intraaortale Ballonpumpe
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KÖF:	Klappenöffnungsfläche

LAD (=RIVA):	Ramus interventricularis anterior (Left Anterior Descending Coronary Artery)
LAE:	Lungenarterienembolie
LCA:	Linke Koronararterie (=Arteria coronaria sinistra) (Left Coronary Artery)
LCx (=RCX):	Left Circumflex Coronary Artery (Ramus circumflexus)
LG:	Niedriger mittlerer Gradient (Low-Gradient); < 40 mmHg
LF:	Niedriger Fluss (Low-Flow); Schlagvolumen (< 35 ml/m ²)
LHI:	Linksherzinsuffizienz
LIMA:	Linke Arteria mammaria interna=Arteria thoracica interna (Left Internal Mammary Artery)
LV:	Linker Ventrikel
LVAD:	Linksventrikuläres Assistdevice
LVEDD:	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD:	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVOT:	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (Leftventricular Outflow Tract)
LVOTO:	Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (Leftventricular Outflow Tract Obstruction)
mAVR:	Mechanischer Aortenklappenersatz (mechanical Aortic Valve Replacement)
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
MOV:	Multiorganversagen
MRT:	Magnetresonanztomographie
NF:	Normaler Fluss (Normal Flow); Schlagvolumen (> 35 ml/m ²)
NOAK:	Neue Orale Antikoagulantien / Nicht-Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulation
NTproBNP:	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NVKA:	Nicht-Vitamin-K-Antagonist
NYHA:	New York Heart Association
OAK:	Orale Antikoagulantien
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAVR (=TAVI):	Perkutane Aortenklappenimplantation (Percutaneous Aortic Valve Replacement)
PW-Doppler:	Pulsed-Wave-Doppler
RCA:	Rechte Koronararterie (=Arteria coronaria dextra) (Right Coronary Artery)
RCX (=LCx):	Ramus circumflexus
Re-AKE (=Re-AVR):	Aortenklappenersatz im Rahmen einer Reoperation (Reoperative Aortic Valve Replacement)
RHI:	Rechtsherzinsuffizienz
RIVA (=LAD):	Ramus interventricularis anterior
RIVP (=RPD):	Ramus interventricularis posterior
ROC-Kurve:	Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristic=Operationscharakteristik eines Beobachters)
RPD (=RIVP):	Right Posterior Descending Coronary Artery (=Ramus descendens posterior)
RV:	Rechter Ventrikel
RVAD:	Rechtsventrikuläres Assistdevice
sAVR:	Biologischer gerüstfreier Aortenklappenersatz (stentless Aortic Valve Replacement)
STS-Score:	Prozedurale Risikoberechnung gemäß der Gesellschaft für Thoraxchirurgen (Society of Thoracic Surgeons-Score)
TAVI (=TAVR; PAVR):	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation=Transcatheter Aortic Valve Replacement)
TEE:	Transösophageale Echokardiografie (Transesophageal Echocardiography)
TIA:	Transiente Ischämische Attacke
TTE:	Transthorakale Echokardiografie
V _{max} :	Spitzengeschwindigkeit (maximum Velocity)
VARC-2-Kriterien:	Definitionskriterien von klinischen Endpunkten nach TAVI (Valve Academic Research Consortium-2-Kriterien)
VHF:	Vorhofflimmern / Vorhofflattern
ViV-TAVI:	Klappe-in-Klappe-Transkatheter-Aortenklappenimplantation in eine biologische Aortenklappenprothese (Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation)
VKA:	Vitamin-K-Antagonist
VSD:	Ventrikel-Septum-Defekt

Kurzzusammenfassung (Abstract)

Einleitung: Die Auswahl einer Aortenklappenprothese bei jungen Patienten wird kontrovers diskutiert. Mechanische Aortenklappenprothesen haben den Vorteil einer theoretisch unbegrenzten Haltbarkeit, erfordern jedoch aufgrund des erhöhten Risikos thromboembolischer Ereignisse eine permanente antikoagulatorische Medikation mit assoziierter Blutungsgefahr. Konträr dazu besteht bei biologischen Aortenklappenprothesen keine Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulation, jedoch verbleibt das Risiko einer Klappendegeneration.

Vor drei Jahrzehnten erfolgte mit der Intention optimierter hämodynamischer Eigenschaften und erwarteter verbesserter Klappenhaltbarkeit die Einführung biologischer gerüstfreier Aortenklappenprothesen (sAVR) als Alternative zu herkömmlichen Modellen mit Stent. Das Ziel dieser Studie war ein Langzeitvergleich von sAVR mit mechanischen Doppelflügel-Aortenklappenprothesen (mAVR) bei jungen Patienten (≤ 60 Jahre).

Methoden: Eingeschlossen wurden alle Patienten ≤ 60 Jahre, bei denen im Zeitraum von 1993 bis 2002 ein Aortenklappenersatz in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erfolgte. Nach Ausschluss von Patienten mit angeborenem Herzfehler, einem Begleiteingriff an den Herzklappen, einer Ross-Operation oder einer Typ-A-Aortendissektion verblieben 384 Patienten in der Gesamt-Kohorte, von denen 158 Patienten einen biologischen gerüstfreien und 226 Patienten einen mechanischen Aortenklappenersatz erhielten. Durch ein Propensity Score-Matching anhand von 20 Kovariaten bzw. Faktoren wurde ein balanciertes Patientenkollektiv mit 66 Patientenpaaren generiert. Es wurden die kurz- und langfristigen Ergebnisse ermittelt, wobei der primäre Studienendpunkt das Versterben darstellte, während die sekundären Studienendpunkte eine Reoperation, einen Schlaganfall, eine Endokarditis oder ein Blutungsereignis beschrieben.

Ergebnisse: Nach Propensity Score-Matching unterschieden sich beide Gruppen bezüglich grundlegender präoperativer Charakteristika nicht mehr signifikant. Die intrahospitale Mortalität lag bei 0,00 % sowie bei 1,52 % bei den Patienten mit sAVR bzw. mAVR ($p=1,000$).

Die totale bzw. mittlere Follow-Up-Zeit betrug 2029,12 bzw. 15,37 Jahre bei einer Follow-Up-Vollständigkeit von 100 %. Die Überlebensrate nach 20 Jahren betrug $47,0 \pm 6,4$ % für Patienten mit gerüstlosem biologischem Aortenklappenersatz gegenüber $53,3 \pm 6,6$ % für Patienten mit mechanischem Doppelflügel-Aortenklappenersatz ($p=0,391$). Blutungsereignisse, Endokarditiden oder Schlaganfälle ereigneten sich selten und unterschieden sich nicht signifikant. Die Freiheit-von-Reoperation nach 20 Jahren lag bei $45,1 \pm 8,2$ % nach sAVR vs. $90,4 \pm 4,1$ % nach mAVR ($p=0,000$).

Schlussfolgerung: Sowohl die Langzeitmorbidität als auch das Langzeitüberleben von Patienten nach Implantation einer gerüstlosen biologischen oder einer mechanischen Aortenklappenprothese unterschieden sich bis auf eine signifikant höhere Reoperationsrate nach sAVR nicht signifikant. Dementsprechend sollte der mechanische Aortenklappenersatz bei jungen Patienten das Verfahren der Wahl bleiben.

Abstract

Introduction: The choice between bioprosthetic and mechanical aortic valve replacement in younger patients is controversial. Mechanical substitutes have the advantage of unlimited long-term durability but require permanent anticoagulation due to the increased risk of thromboembolic events resulting in a higher risk of suffering from events of bleeding. On the contrary, long-term antithrombotic therapy is not necessary in terms of bioprostheses, but a risk of valve degeneration remains.

Stentless aortic valve replacement (sAVR) was introduced three decades ago as an alternative to conventional stented bioprostheses to achieve superior hemodynamic properties with expected better valve durability. The objective of this study was to analyze the long-term outcomes compared to mechanical bi-leaflet prostheses (mAVR) in younger patients (≤ 60 years).

Methods: All adult patients ≤ 60 years who underwent aortic valve replacement between 1993 and 2002 at the Department of Cardiovascular Surgery at Charité – Universitätsmedizin Berlin were identified. After exclusion of patients with congenital heart defects or concomitant valve procedures, Ross-procedures or type A aortic dissections, 158 patients with stentless bioprostheses and 226 patients with bi-leaflet mechanical substitutes were included. Propensity score matching, including 20 covariates, resulted in 66 patient pairs. Short-term and long-term results, including mortality and morbidity (stroke, bleeding, endocarditis) and reoperation were analyzed.

Results: Group baseline characteristics and preoperative data did not differ significantly after propensity score matching. Hospital mortality was 0.00% for patients with sAVR and 1.52% for patients with mAVR ($p=1.000$), respectively. Total / median follow-up was 2029.12 / 15.37 years with a follow-up-completeness of 100%.

After 20 years, survival was $47.0 \pm 6.4\%$ in the bioprostheses group vs. $53.3 \pm 6.6\%$ in the mechanical prostheses group ($p=0.391$). Events of bleeding, endocarditis and stroke occurred rarely in both groups and did not differ significantly. After 20 years, overall freedom-from-reoperation was $45.1 \pm 8.2\%$ after sAVR and $90.4 \pm 4.1\%$ after mAVR ($p=0.000$), respectively.

Conclusions: Long-term morbidity and mortality of patients after implantation of a stentless biological or a mechanical aortic valve prosthesis did not differ significantly, apart from a significantly higher reoperation rate after sAVR. Accordingly, mechanical aortic valve replacement should remain the procedure of choice in younger patients.

1 Einleitung

1.1 Aufbau der Aortenklappe

Die Aortenklappe (Valva aortae; AV) lässt sich aufgrund ihres charakteristischen Aufbaus den Taschenklappen (Valvae semilunares) subsumieren. Sie ist zwischen dem linken Ventrikel (LV) und der zugehörigen linksventrikulären Ausflussbahn (LVOT) gelegen, öffnet und schließt sich passiv aufgrund der umgebenden Druckverhältnisse und gewährleistet durch ihre Ventilfunktion einen gerichteten Blutstrom.^{3,4}

Die Aortenklappe ist jeweils aus drei zirkulär angeordneten, halbmondförmigen Taschen (Valvulae) konzipiert, sodass eine rechte, linke und hintere (septale) Klappentasche (Valvula semilunaris dextra, Valvula semilunaris sinistra, Valvula semilunaris posterior/septalis) unterschieden werden können. Entsprechend der Klappentaschen bilden sich wiederum jeweils drei Ausbuchtungen (Sinus aortae bzw. Sinus Vasalvae), welche in ihrer Gesamtheit den Bulbus aortae formen.^{3,4}

Unmittelbar hinter der Aortenklappe entspringen aus den Sinus aortae dexter et sinister wiederum an den Koronarostien die Herzkranzgefäße. Die Arteria coronaria sinistra (linke Koronararterie; LCA) teilt sich anschließend in den Ramus circumflexus (RCX/LCx) und den Ramus interventricularis anterior (RIVA/LAD=Left Anterior Descending Coronary Artery) auf. Letzter anastomosiert mit dem Ramus interventricularis posterior bzw. Ramus descendens posterior (RIVP/RPD), dem Endast der Arteria coronaria dextra (rechte Koronararterie; RCA).^{3,4}

1.2 Erkrankungen der Aortenklappe (Aortenklappenvitien)

Besonders die Aortenklappe (AK) ist häufig von Klappenveränderungen betroffen, sodass Aortenklappenvitien die häufigsten Herzklappenerkrankungen in Europa ausmachen. Grundsätzlich können verschiedene Faktoren eine Schädigung der Aortenklappe mit einhergehender Fehlfunktion bedingen.

So äußern sich Aortenklappenvitien entweder in einer reduzierten Klappenöffnungsfläche (KÖF) (Aortenklappenstenose; AS) mit verminderter Klappenschwingungsfähigkeit und korrelierender Behinderung des vorwärts gerichteten Blutflusses, in einer Herabsetzung der Klappendichtigkeit (Aortenklappeninsuffizienz; AI) mit erhöhtem Rückfluss des Blutvolumens oder in einer Kombination beider Pathologien (kombiniertes Vitium). Prinzipiell kann es zu einer Veränderung des Klappengewebes, des subvalvulären Apparates oder der umgebenden Strukturen inklusive der Aorta kommen.³⁻⁶

1.2.1 Genese von Aortenklappenerkrankungen

Allgemein können Aortenklappenpathologien in kongenital (Gewebeschwäche, (bikuspide) Formveränderungen bzw. Klappenverschädigungen) oder erworben eingeteilt werden.⁴ Ätiologisch lassen sich die erworbenen Erkrankungen wiederum in degenerative/traumatische, postentzündliche oder funktionale Ursachen unterteilen.^{4,6-9} Als weitere klinisch wichtige erworbene Ursachen sind operative oder interventionelle Eingriffe (z. B. Ballonvalvuloplastie, chirurgische Valvulotomie oder TAVI) zu nennen, aus denen ebenfalls eine Klappenpathologie resultieren kann (iatrogene Genese).^{4,6}

Aortenklappenitien sind überwiegend degenerativer Natur – gefolgt von kongenitalen und rheumatisch bedingten Ursachen, sodass sich eine AS vornehmlich bei älteren Bevölkerungsgruppen manifestiert, während eine AI oftmals jüngere Patienten betrifft.^{6,8,10-19} Unter den postentzündlichen Faktoren werden beispielsweise die rheumatische Endokarditis im Rahmen eines akuten rheumatischen Fiebers (ARF) oder bakterielle Endokarditiden subsumiert, welche neben einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe bekannte prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose auch bei jungen und mittelalten Patienten darstellen, woraus zu schlussfolgern ist, dass sich postinfektiöse Immunreaktionen und mechanische Traumata als wichtige ätiologische Faktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenpathologie charakterisieren lassen.²⁰

Häufige Auslöser von infektiösen Endokarditiden stellen Staphylo- und Streptokokkeninfektionen dar; zusätzlich resultiert durch nosokomiale Infektionen insbesondere unter Verwendung prothetischen Materials zunehmend ein verändertes mikrobiologisches Erregerspektrum, welches die therapeutischen Optionen erschwert. Im Kontext einer floriden Entzündung kann es durch lokale Destruktion der Klappe und Myokardschädigung sowohl zu einer Stenosierung durch Verklebung bzw. Verwachsung der freien Klappenränder als auch bei einem überwiegenden Teil der Patienten zu einer Läsion der Klappentaschen mit konsekutiver Leckage und undichtem Verschluss kommen, sodass eine Endokarditis häufiger in einer AI gegenüber einer AS resultiert.^{4,6,21} Beim ARF handelt es sich um eine systemisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, bei welcher vorwiegend die Mitralklappe (80 %) in Form eines kombinierten Mitralklappenitiums oder einer Mitralklappenstenose als Komplikation einer spezifischen, exsudativen Entzündungsreaktion auf Toxine von beta-hämolyisierenden Streptokokken und einer Produktion von Autoantikörpern gegen myo/endokardiale Strukturen involviert ist.

In 20 % der Fälle ist allerdings ebenso die Aortenklappe betroffen, bei welcher sich häufig eine Stenosierung mit begleitender Regurgitation über der Klappe entwickelt, welche auf einer postinflammatorischen Verschmelzung der Kommissuren mit Narbenbildung und Verkalkung mit zeitgleicher Retraktion der Klappentaschen gründet.^{6,7,22,23}

Davon abgesehen stellt eine bikuspidale Aortenklappe (BAV) den häufigsten angeborenen Herzklappenfehler dar und betrifft mit einer männlichen Dominanz (3:1) zwischen 0,46 bis 1,37 % und 2,0 % der Bevölkerung.^{19,24-26} Sie verbleibt häufig asymptomatisch; als Konsequenz der vermehrten hämodynamischen Belastung können jedoch degenerative Umbauprozesse die Folge sein. Im Mittel kommt es zu einer ca. 20 Jahre früheren Klappensklerosierung, sodass eine BAV eine Aortenklappenpathologie entwickeln oder z. B. bei infektiöser Endokarditis klinisch präsent werden kann.^{19,24-28}

Da sich eine BAV aufgrund ihrer phänotypischen Heterogenität sowohl als valvuläre als auch vaskuläre Pathologie manifestieren kann, ist die chirurgische Entscheidungsfindung im Vergleich zu einer triskuspiden Aortenklappe komplizierter und stellt eine operative Herausforderung dar.²⁵⁻²⁷

Allgemein verbleibt die Prävalenz einer Aortenklappenerkrankung in der westlichen Gesellschaft häufig, sodass sich degenerative Vitien insbesondere nach dem 60. bis 65. Lebensjahr mit zunehmender Prävalenz als Folge der steigenden Lebenserwartung im Rahmen des demografischen Wandels manifestieren.^{8,10,12,13,29-31}

1.2.1.1 Pathophysiologische Erklärungsansätze degenerativer Aortenklappenvitien

Über die Jahre wurden verschiedene Erklärungsansätze für die Pathogenese eines degenerativen Vitiums vorgestellt. So wurde mechanischer Stress als potentieller Mechanismus für die Entwicklung einer degenerativen Aortenklappenerkrankung vorgeschlagen, obwohl alle Aortenklappenvitien langfristigen mechanischen Belastungen ausgesetzt sind und eine Klappenverkalkung keine unvermeidliche Folge darstellt.^{7,32} Sowohl bezüglich der Atherosklerose als auch der Aortenklappenstenose wurde postuliert, dass die auslösenden Faktoren eine endotheliale Schädigung an Stellen mit geringer Scherbewegung und hoher Zug-/Dehnungsbelastung umfassen.³³

Als Konsequenz wurde diskutiert, dass ein steigendes Alter nicht den einzigen Faktor für die Entwicklung eines degenerativ bedingten Vitiums darstellt, auch da 25 bis 45 % aller über 80-Jährigen keine aortale Kalzifizierung aufweisen.³⁰ Dennoch konnten echokardiographische Untersuchungen in der Cardiovascular Health Study bestätigen, dass eine Aortenklappenerkrankung in der älteren Population häufig vertreten ist.³⁴

In einer US-amerikanischen Population wurde die Prävalenz einer aortalen Sklerose ab einem Alter von 65, 75 bzw. 85 Jahren mit 26 %, 37 % bzw. 48 % angegeben, vereinbar mit den Ergebnissen der Helsinki Aging Study; hier hatte sich bereits bei > 50 % der Studienpopulation zwischen 75 und 86 Jahren eine Aortenklappenkalzifikation nachweisen lassen.^{10,34,35} Es konnte ebenfalls herausgestellt werden, dass eine aortale Kalzifizierung und Stenose ineinander übergehen und deren degenerativer Mechanismus sich nicht alleinig als eine passive Konsequenz des Alters begründet, sondern einen aktiven heterogenen Prozess im Kontext eines valvulären Remodelings ausmacht.^{10,32-34} Folglich wurde angenommen, dass beide Krankheitsbilder einen anderen Schweregrad einer kalzifizierenden Klappenerkrankung repräsentieren und pathophysiologisch dem Prozess der Atherosklerose ähneln, sodass es durch Lipidakkumulation, Makrophageninvasion und T-Lymphozytenmigration zu Zerstörung der Basalmembran mit begleitender Inflammation sowie Fibrose und schließlich Kalzifizierung kommt.^{10,20,33,34,36-41}

1.2.2 Prävalenzen von Aortenklappenerkrankungen

Gemäß Nkomo und Kollegen war die Aortenklappenstenose insgesamt lediglich als das zweithäufigste erworbene Vitium aller Herzklappenerkrankungen benannt worden. Sie werde jedoch in Nordamerika und Europa am häufigsten behandlungsbedürftig und mache ein Viertel aller absoluten Herzklappenerkrankungen aus.^{8,10}

Andere Quellen erklären die AS auch explizit als das häufigste (isolierte) Vitium.^{8,13,15} So machten ein Drittel (33,9 %) aller nativen Vitien bzw. 43,1 % aller nativen linkskardialen Herzklappenerkrankungen in der europaweiten multizentrischen Euro Heart Survey eine Aortenklappenstenose aus.^{10,11}

Die aktuellen Leitlinien zum Management von Herzklappenerkrankungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) bzw. der Europäischen Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie (EACTS) von 2017 stimmen mit dem überein und benennen die AS ebenfalls mit wachsender Prävalenz aufgrund der alternden Population als häufigste Klappenerkrankung, welche in Europa und Nordamerika zu einer Operation oder einer Katheterintervention führt.⁷

Bei den über 65-Jährigen in Europa und Nordamerika wurde über eine Prävalenz einer AS zwischen 2 bis 3 % und 7 % berichtet.^{6,17,42} Die Prävalenz einer grundsätzlichen AS bzw. einer schwergradigen AS (< 1,0 cm²) wurde überdies in der US-amerikanischen Population der über 75-Jährigen in einer gepoolten Studie von 9.723 Patienten mit einer breiten Spanne von 2,6 bis 22,8 % bzw. 1,2 bis 6,1 % angegeben.^{10,15,16}

Durchschnittlich ließ sich anhand dieser Meta-Analyse die Prävalenz einer allgemeinen bzw. einer schwergradigen aortalen Stenose bei über 75-Jährigen von 12,4 % bzw. 3,4 % nachweisen.^{14,15} Die Prävalenz einer allgemeinen bzw. hochgradigen AS steigt bei über 85-Jährigen abermals auf 4 % bzw. 8,1 %.^{34,43,44}

Konträr dazu wurde die Prävalenz einer Aortenklappeninsuffizienz bei über 65-Jährigen bzw. bei über 80-Jährigen mit 1 bis 2 % bzw. 4 % angegeben.³⁴ Ferner ist eine Aortenklappeninsuffizienz am dritthäufigsten unter allen Klappenerkrankungen vertreten.^{7,8,10,12,13} Des Weiteren waren die Patienten mit einer AI in der Euro Heart Survey durchschnittlich 10 Jahre jünger als die Patienten mit einer AS.^{10,11}

1.2.3 Symptome von Aortenklappenerkrankungen

Naturgemäß hängen die Beschwerden bei Patienten mit einer Aortenklappenerkrankung von der Ausprägung der Stenosierung bzw. der Regurgitation über der Klappe ab.

Klinisch manifestiert sich eine Aortenklappenerkrankung demnach insbesondere mit zunehmendem Schweregrad typischerweise mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit und begleitender Dyspnoe bei körperlicher Belastung. Bei Progredienz der Symptomatik können additiv Synkopen, ein Schwindelgefühl, eine Angina pectoris-Symptomatik (AP-Symptomatik) sowie letztendlich auch Herzversagen auftreten.^{6,7,14,25}

Neben einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung inklusive der Herzauskultation sollte daher stets eine ausführliche Anamnese erhoben werden, um einschätzen zu können, ob bereits ein symptomatisches Stadium einer Aortenklappenerkrankung vorliegt.⁶

Gemäß New York Heart Association (NYHA-Klassifikation) lassen sich vier Stadien einer Herzerkrankung unterscheiden.^{4,45,46}

Funktionelle Klassifizierung der Herzinsuffizienz gemäß NYHA^{4,45,46}	
Stadieneinteilung	
NYHA I	Herzerkrankung ohne Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit hochgradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden sowohl bei allen körperlichen Aktivitäten als auch in Ruhe.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association (NYHA)

1.2.4 Diagnostik von Aortenklappenerkrankungen

Die Basisdiagnostik von Aortenklappenerkrankungen stellt stets die transthorakale Echokardiographie (TTE) dar, mittels derer sowohl die sensitivste Detektion und Quantifizierung des Schweregrades von Klappenpathologien erfolgen als auch deren Prognose eruiert und mit dem klinischen Beschwerdebild und begleitenden Komorbiditäten in die Therapieplanung einbezogen und eine Einschätzung über die zeitliche Notwendigkeit einer Intervention abgegeben werden kann.^{7,19,47-50}

Mittels Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) kann die (maximale) Geschwindigkeit (V_{max}) des Jets über der Aortenklappe bestimmt werden. Über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung können der maximale/mittlere Druckgradient zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und der Aorta sowie über die Kontinuitätsgleichung aus der Jet-Geschwindigkeit, dem Durchmesser des LVOT und der Geschwindigkeit im LVOT (Pulsed-Wave-Doppler; PW-Doppler) die Klappenöffnungsfläche berechnet werden. Ferner kann in der TTE eine Darstellung und Quantifizierung eines potentiellen Rückflusses sowie eine Schweregradeinteilung dessen mittels Farbdoppler erfolgen. Zusätzlich kann im 2-D-Echo ein Rückschluss über die Ätiologie (z. B. BAV, Endokarditis, sekundäre AI bei Aneurysma der Aorta ascendens; AAA) der Aortenklappenerkrankung gezogen werden.^{6,19,25,48,49,51,52}

Eine überlegene Bildqualität mit höherer diagnostischer Akkuratess als die TTE liefert die transösophageale Untersuchung (TEE), sodass sie insbesondere bei Verdacht auf eine Endokarditis, eine Thrombose, eine Abszessbildung oder eine isolierte Aortendilatation oder Aortendissektion indiziert ist und auch intraprozedural wertvolle Erkenntnisse während einer Aortenklappenimplantation bietet.^{6,7,19,48,51}

Zudem sollte die initiale Diagnostik insbesondere bei Unstimmigkeiten zwischen Anamnese und den klinischen Untersuchungsbefunden bzw. den Ergebnissen der nicht-invasiven Diagnostik (Echokardiographie; EKG, TTE) um weitere nicht-invasive Verfahren (kardiale Computertomographie, kardiale Magnetresonanztomographie, Belastungstest) oder invasive Verfahren (TEE, (Links-)Herzkatheterisierung) ergänzt werden, um die optimale Behandlungsstrategie festlegen zu können.^{6,7,25,47}

Präoperativ sollte sich überdies bei symptomatischen Patienten oder bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren eine Koronarangiographie zur Detektion und Klassifizierung potentieller koronararterieller Stenosen anschließen, welche mittels einer zeitgleichen Koronarrevaskularisation (CABG) therapiert werden können.^{6,7,10,25,42,53}

1.2.5 Aortenklappenstenose

Eine (erworbene) Aortenklappenstenose (AS) stellt eine häufige chronische Erkrankung älterer Bevölkerungsgruppen dar, bei der es zu einer fortschreitenden graduellen Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes mit potentiell schwerwiegenden Folgen wie einer Herzinsuffizienz mit deutlich reduzierter Lebensqualität und erhöhter Letalität kommen kann.^{6,10,14,34,54,55}

Über die Jahrzehnte hat sich das klinische Erscheinungsbild einer Aortenklappenstenose seit den Publikationen von Ross und Braunwald bzw. Morrow et al. erwiesenermaßen verändert.^{22,56} Die Autoren hatten 1968 identifizieren können, dass das durchschnittliche Alter, in welchem eine AS symptomatisch wird, in etwa bei 60 Jahren lag. Gleichzeitig betrug das durchschnittliche Todesalter ohne kardiochirurgischen Ersatz der Aortenklappe (AKE) lediglich 63 Jahre. Jedoch bezogen sich die ursprünglichen Daten hauptsächlich auf Patienten mit einer rheumatisch bedingten Aortenklappenstenose oder einer Aortenklappenstenose in Folge einer BAV.⁵⁴⁻⁵⁶

Mittlerweile stellt hingegen eine degenerativ bedingte Aortenklappenstenose die häufigste Form einer Aortenklappenpathologie in der westlichen Welt dar, welche im Kontext eines aktiven Prozesses durch stetige mechanische Verletzungen ausgelöst wird sowie durch Lipidinfiltration und Akkumulation von extrazellulärer Matrix mit konsekutiver Kalzifikation als Konsequenz einer chronischen inflammatorischen Reaktion gekennzeichnet ist.

Pathophysiologisch spielen atherogene Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie oder Fettstoffwechselstörungen, wie oben beschrieben, eine relevante Rolle in der Krankheitsentwicklung eines degenerativen Vitiums, welche dem Prozess der Atherosklerose ähnelt.^{19,30,33,34,41,57}

Folglich präsentieren sich Patienten mit degenerativer Aortenklappenstenose ebenso mit anderen typischen Manifestationen einer Atherosklerose wie einer koronaren Herzerkrankung (KHK) oder einer Abnahme der systemischen arteriellen Compliance bzw. einer Zunahme der vaskulären Resistenz aufgrund einer fortschreitenden Rigidität der arteriellen Gefäßwand, woraus wiederum eine systolische Hypertension resultiert.⁵⁷ Zeitgleich wird in der Zukunft im Rahmen des demographischen Wandels auch eine stark zunehmende Prävalenz einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose mit einer immensen sozioökonomischen Bedeutung und einem erheblichen Einfluss auf das Gesundheitssystem und dessen Ressourcen prognostiziert.^{7,15,25,47,58}

1.2.5.1 Pathophysiologische Konsequenzen und Prognose der Aortenklappenstenose

Zu Beginn der Erkrankung und auch nach echokardiographischer Diagnose einer schwergradigen Aortenklappenstenose können sich Patienten auch noch bis spät im Erkrankungsverlauf in einer asymptomatischen (latenten) Periode befinden, in welcher die Obstruktion und myokardiale Volumenbelastung langsam zunehmen. Insbesondere leicht- und mittelgradige Aortenklappenstenosen verbleiben zudem häufig dadurch unentdeckt, dass sich die Patienten bereits bei geringer physischer Belastung aus einer Schutzhaltung heraus schonen.^{6,59}

Der Eintritt der Symptome korreliert typischerweise mit einer Verringerung der Klappenöffnungsfläche $< 1 \text{ cm}^2$ (normal 3-4 cm^2) und einem prä- und poststenotischem systolischen Druckunterschied von $> 40\text{-}50 \text{ mmHg}$, wie unter 1.2.5.2 in unten folgender Tabelle 2 aufgeführt.

Trotz der Optimierungen der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie verbleibt die Prognose von Patienten mit schwerer symptomatischer AS schlecht. Unabhängig von der Ätiologie bewirken alle Formen einer Aortenklappenstenose eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie aufgrund der chronischen hämodynamischen Belastung des linken Ventrikels.^{6,8}

Wenn diese kompensatorische Hypertrophie eine kritische Grenze überschritten hat, entwickeln die Patienten als Folge eines Missverhältnisses von Angebot und Nachfrage zunächst bei körperlicher Belastung und im Verlauf auch in Ruhe Symptome einer Angina pectoris sowie bei zerebraler Minderperfusion (Prä-)Synkopen oder Schwindel, da das Myokard aufgrund einer Kontraktionsschwäche mit unzureichender Auswurfleistung den höheren Belastungen nicht mehr hinreichend gerecht wird (Linksherzinsuffizienz), um gegen die Nachlast anzuarbeiten (Vorwärtsversagen).

Darüber hinaus können die Koronararterien meist mit der progredienten myokardialen Hypertrophie nicht Schritt halten, woraus eine defizitäre Sauerstoffzufuhr und Nährstoffversorgung der (sub-)myokardialen Zellen im Sinne einer relativen Koronarinsuffizienz auch bei nicht signifikant stenosierten Koronargefäßen resultiert.^{4,6,60} Überdies besteht häufig eine begleitende koronare Herzkrankheit (KHK), sodass sich die Beschwerden früher manifestieren können.^{4,6,60}

Mit zunehmender Überlastung folgt initial ein Blutrückstau in die Lungenvenen und anschließend in die Lungenarterien (im Sinne einer pulmonalen Hypertonie) mit konsekutiv verminderter Oxygenierung.

Unter körperlicher Belastung kommt es zu den ersten spürbaren Anzeichen der Kurzatmigkeit und Dyspnoe bis zur Entwicklung eines akuten Lungenödems (Rückwärtsversagen). Aufgrund des steigenden Widerstands im Lungenkreislauf ist eine kompensatorische rechtsventrikuläre Druckerhöhung notwendig, wodurch auch der rechte Ventrikel (RV) hypertrophiert. Physiologischerweise sind die Druckverhältnisse im RV jedoch denen des LV unterlegen (Niederdrucksystem), sodass das rechtsventrikuläre Myokard anatomisch schmaler ausfällt. Bei progredienter Hypertrophierung resultiert auch hier eine Minderversorgung des Myokards (reduzierte Koronarreserve), weshalb der RV auch nach einiger Zeit die notwendige Leistung nicht mehr erbringen kann (Rechtsherzinsuffizienz). Das Blut staut sich in das rechte Atrium und als Konsequenz in die Venen des Körperkreislaufs zurück.^{4,6,60}

Folgen sind unter anderem sichtbare Venenstauung (z. B. Halsvenenstauung), eine Stauungsgastritis, Hepatomegalie bis zur kardialen Leberzirrhose (Cirrhose cardiaque) mit Entwicklung eines Ikterus oder Aszites.^{4,6,60}

Bei einer fortgeschrittenen Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenklappenstenose (LF-/LG-AS) (Index-KÖF $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, KÖF $< 1,0 \text{ cm}^2$, mittlerer transvalvulärer Gradient $< 40 \text{ mmHg}$, EF $\geq 50 \%$ und Schlagvolumen $< 35 \text{ ml/m}^2$; siehe 1.2.5.3) wiederum bedingt die Zunahme der hämodynamischen Belastung kompensatorisch ein vergleichsweise ausgeprägtes konzentrisches Remodeling des linken Ventrikels mit progredienter Myokardfibrose, Abnahme der LV-Größe und der intrinsischen Myokardfunktion. Konträr zu der üblicherweise bei Obstruktion des LVOT verringerten ventrikulären Entleerung ist die Reduktion des Schlagvolumens somit hauptsächlich durch eine mangelnde linksventrikuläre Füllung – bedingt durch die restriktive Hohlraumgröße – zu erklären. Diese reduzierte ventrikuläre Füllung wird folglich durch die beschriebene intrinsische Myokardfunktionsstörung zusehends verstärkt.^{18,19,57,58,61,62}

Die langfristigen pathophysiologischen Konsequenzen einer Aortenklappenstenose entstehen demnach aus dem Ungleichgewicht zwischen den zunehmenden hämodynamischen Belastungen und der abnehmenden linksventrikulären Kapazität, diese Anstrengungen sowohl in Ruhe als auch bei körperlicher Betätigung zu kompensieren. Letztendlich resultiert die chronische systolische Drucküberlastung in Folge der reduzierten linksventrikulären Kontraktilität in einer diastolischen Dysfunktion mit Entwicklung eines progredienten Herzversagens mit assoziierter verminderter Lebensqualität, sodass bei einer fortgeschrittenen AS ebenso eine Präsentation als unklare Herzinsuffizienz oder ein plötzlicher Herztod denkbar ist.^{6,7,22,57,63}

Asymptomatische Patienten mit schwerwiegender AS stellten sich in der Euro Heart Survey jünger dar und hatten weniger Risikofaktoren und Komorbiditäten als symptomatische Patienten. Funktionsdiagnostisch zeigte sich bei ihnen eine weniger stark ausgeprägte schwergradige Aortenklappenerkrankung mit einer größeren KÖF, niedrigeren Druckgradienten und einer sich seltener manifestierenden ventrikulären Dysfunktion als bei Patienten mit dem typischen Symptomkomplex.¹⁰ So hat eine asymptomatische Aortenklappenstenose eine recht gute Prognose (plötzlicher Herztod deutlich $< 1 \text{ \%}/\text{Jahr}$).^{6,59,64}

Pellikka und Kollegen konnten jedoch aufzeigen, dass ein Großteil der Patienten mit asymptomatischer hämodynamisch signifikanter AS ohne operative Korrektur bzw. Intervention innerhalb von 5 Jahren Symptome entwickelt (lediglich 82 %, 67 % und 33 % der Studienkohorte wiesen nach 1, 2 und 5 Jahren keine Symptome auf).⁶⁴

Prädiktoren für die Symptomentwicklung und unerwünschte Ergebnisse bei asymptomatische Patienten umfassen zugleich klinische Merkmale (fortgeschrittenes Alter, Vorliegen von atherosklerotischen Risikofaktoren), echokardiographische Parameter (Klappenkalzifikation, maximale Jetgeschwindigkeit, LVEF, ein Progress der hämodynamischen Belastung, Anstieg des mittleren Druckgradienten $> 20 \text{ mmHg}$ bei körperlicher Belastung, linksventrikuläre Hypertrophie, abnormale longitudinale LV-Funktion und pulmonale Hypertonie) und Biomarker (erhöhtes BNP).⁷

Damit vereinbar demonstrierten Pellikka et al. in der oben beschriebenen Studie, dass mehr als die Hälfte (57 %) des Studienkollektivs (Durchschnittsalter: 72 ± 11 Jahre) mit asymptomatischer isolierter schwergradiger AS (Spitzengeschwindigkeit $\geq 4 \text{ m/s}$) innerhalb eines Follow-Up-Zeitraums von lediglich $5,4 \pm 4,0$ Jahren aufgrund progredienter Beschwerden (in 63 %) eines kardiochirurgischen Aortenklappenersatzes bedurfte, während 43 % der Kohorte verstarben – bei 19 % der Studienkohorte aufgrund kardiogener Genese. Daher lag die Wahrscheinlichkeit nach 1, 2 und 5 Jahren frei-von-Operation und frei-von-kardiogenen-Versterben zu sein lediglich bei 80 %, 63 % sowie 25 %. Eine Symptomprogredienz imponierte wiederum in Abhängigkeit von der Klappenöffnungsfläche und der linksventrikulären Hypertrophie.

Eine Spitzengeschwindigkeit $\geq 4,5 \text{ m/s}$ war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Symptommanifestation, einer Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes oder einem kardiogenen Versterben assoziiert.⁶⁴ Wenn allerdings ein frühzeitiger elektiver AKE bei Patienten mit normaler Leistungsperformance aufgrund dieser Charakteristika in Erwägung gezogen wird, sollte das perioperative Risiko als gering eingeschätzt werden.

Bei Patienten ohne diese prädiktiven Merkmale stellt ein beobachtender Prozess eine sichere Option dar und sollte einer frühen Operation vorgezogen werden.⁷ Sobald sich jedoch Symptome manifestieren, ist die Prognose trotz der über die letzten Jahrzehnte erbrachten Verbesserungen in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie ohne Beseitigung der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOTO) durch einen Aortenklappenersatz progredient schlecht. Das mittlere Überleben vom Auftreten einer Herzinsuffizienz bzw. einer kardialen Dekompensation beträgt etwa 2 Jahre, bei Patienten mit Synkope 3 Jahre und bei Patienten mit Angina pectoris 5 Jahre.^{6,8,54-56,65} Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine isolierte symptomatische Aortenklappenstenose lediglich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 50 % ausweist.^{6,64} Kongruent dazu lagen die Sterblichkeitsraten nach Symptomanifestation bei medikamentös behandelter moderater bis schwerer AS nach einem Jahr bei etwa 25 % und nach 2 Jahren bei 50 %, wovon etwa 50 % der Todesfälle plötzlich auftraten.⁶⁶ Bei älteren Hochrisikopatienten, bei denen lediglich eine medikamentöse Therapie erfolgte, betrug das Überleben nach einem Jahr nur 50 %.^{6,22,64,65}

Dementsprechend empfehlen die gültigen Leitlinien den kardiochirurgischen Aortenklappenersatz bei klinisch symptomatischen Patienten mit einem (schwergradigen) Aortenklappenvitium in Abwesenheit prohibitiver Faktoren als Methode der Wahl.^{7,25,67,68}

1.2.5.2 Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose lässt sich echokardiographisch in verschiedene Schweregrade einteilen. Gemäß den einzelnen Gesellschaften bestehen wenige aberrierende Definitionen, bezüglich einer schwergradigen AS sind jedoch einheitlich (Tabelle 2).^{7,19,25}

Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose gemäß aktueller AHA/ACC-, EACVI/ASE- und ESC/EACTS-Richtlinien ^{7,19,25}				
Echokardiographische Faktoren				
	mittlerer systolischer Druckgradient in mmHg (Bernulli-Gleichung)	Klappenöffnungsfläche in cm ² (Kontinuitätsgleichung)	maximale Flussgeschwindigkeit in m/s (CW-Doppler)	Symptome
Gradeinteilung				
normal	2 - 4	3 - 4	< 2,0 ²⁵ / 2,6 ¹⁹	asymptomatisch
leicht	< 20 ^{19,25} / 25	1,5 - 2	2,0 ²⁵ / 2,6 ¹⁹ - 2,9	asymptomatisch
mittel	20 ^{19,25} / 25 - 39 ²⁵ / 40 ¹⁹	1,0 - 1,5	3,0 - 3,9 ²⁵ / 4,0	meist asymptomatisch
schwer	≥ 40	< 1,0	≥ 4,0	eventuell asymptomatisch
sehr kritisch	≥ 60 ²⁵ / 70	< 0,6	≥ 4,0 / 5,0 ²⁵ / 5,5 ⁷	symptomatisch

Tabelle 2: Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose; abweichende Grenzwerte gemäß den einzelnen Gesellschaften: American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC)²⁵, European Association of Cardiovascular Imaging bzw. American Society of Echocardiography (EACVI/ASE)¹⁹ und European Society of Cardiology bzw. European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS)⁷; CW-Doppler=Continuous-Wave-Doppler

1.2.5.3 Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose

Die Identifikation des Krankheitsstadiums der AS basiert im Wesentlichen auf der Beurteilung des Schweregrads, der LVEF und dem symptomatischen Status des Patienten.^{7,19,25} Eine AS lässt sich gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC) in folgende Stadien einteilen:

Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose gemäß AHA/ACC ²⁵	
Stadieneinteilung	
Stadium A	Patienten mit Risikofaktoren für eine Aortenklappenstenose (BAV oder andere kongenitale Klappenpathologien, Aortenklappensklerose)
Stadium B	progrediente hämodynamische Obstruktion (Leichtgradige bis moderate Klappentaschenkalzifikation/-fibrose einer bikuspiden oder trikuspiden AK mit geringer Reduktion der systolischen Funktion, rheumatisch bedingte Klappenpathologien mit kommissuraler Fusion)
Stadium C	schwere asymptomatische Aortenklappenstenose (Schwere Klappentaschenkalzifikation/-fibrose oder angeborene AS mit schwergradig reduzierter Klappenöffnung)
Stadium D	Schwere symptomatische Aortenklappenstenose (Schwere Klappentaschenkalzifikation/-fibrose (oder angeborene AS) mit schwergradig reduzierter Klappenöffnung)

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC); AK=Aortenklappe; AS=Aortenklappenstenose; BAV=bikuspide Aortenklappe

Bei Patienten, die zusätzlich unter einer Herzinsuffizienz leiden, können die maximale Flussgeschwindigkeit und der mittlere Druckgradient trotz hochgradiger Stenosierung noch relativ niedrig sein (sogenannte Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenklappenstenose; LF-/LG-AS).^{19,57,58,61,69}

Als Konsequenz haben AHA und ACC ein differenziertes Konzept zur Klassifizierung der (schwergradigen) Aortenklappenstenose zur besseren Charakterisierung der klinischen Resultate von Patienten mit (asymptomatischer) schwerer AS eingeführt, das neben der Klappenöffnungsfläche auch Fluss-Gradienten-Muster integriert.^{58,70,71}

Das symptomatische schwere Stadium (D) umfasst Patienten, welche aufgrund einer (echokardiographisch) nachgewiesenen schweren AS Symptome entwickelt haben, und lässt sich erneut anhand der transvalvulären Flussraten und Druckgradienten in drei Stadien subklassifizieren (D1, D2 und D3).^{57,58,70}

Patienten mit LF-/LG-AS und erhaltener LVEF (D3) lassen sich anhand des Flusses und des mittleren Gradienten wiederum in vier Gruppen unterscheiden.^{25,71} So wird ein niedriger Fluss (Low Flow; LF) durch ein reduziertes Schlagvolumen (< 35 ml/m²) gegenüber einem normalen Fluss (Normal Flow; NF) mit normalem Schlagvolumen (> 35 ml/m²) definiert, während der mittlere Druckgradient in niedrig (Low Gradient (LG); < 40 mmHg) und hoch (High Gradient (HG); ≥ 40 mmHg) eingeteilt werden kann.

Die vier Gruppen sind somit NF-HG-AS (am häufigsten), LF-HG-AS, NF-LG-AS (entsprechend D4) und LF-LG-AS.^{19,25,58,70-72} Gemäß Heart Valve Clinic International Database (HAVEC-Gruppe) wurden die Stadien C und D jeweils um zwei Subgruppen bzw. eine Subgruppe ergänzt, wie in Tabelle 4 aufgeführt.⁷⁰

Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose gemäß AHA/ACC und HAVEC-Gruppe (*)^{25,70}	
Krankheitsstadium der Aortenklappenstenose	
Stadium A	Patienten mit dem Risiko eine Aortenklappenstenose zu entwickeln
Stadium B	Progrediente milde bis moderate Aortenklappenstenose
Stadium C1	Asymptomatische schwere NF/LF-HG-Aortenklappenstenose
Stadium C2	Asymptomatische schwere NF/LF-HG-Aortenklappenstenose mit reduzierter LVEF (< 50 %)
Stadium C3*	Asymptomatische LF-/LG-Aortenklappenstenose mit erhaltener LVEF
Stadium C4*	Asymptomatische NF-/LG-Aortenklappenstenose mit erhaltener LVEF
Stadium D1	Symptomatische schwere NF/LF-HG-Aortenklappenstenose mit erhaltener LVEF
Stadium D2	Symptomatische schwere LF-/LG-Aortenklappenstenose mit reduzierter LVEF
Stadium D3	Symptomatische schwere LF-/LG-Aortenklappenstenose mit erhaltener LVEF
Stadium D4*	Symptomatische schwere NF-/LG-Aortenklappenstenose mit erhaltener LVEF

Tabelle 4: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC) und Heart Valve Clinic International Database (HAVEC-Gruppe); HF=High Flow; LF=Low Flow; LG=Low Gradient; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NF=Normal Flow

1.2.6 Aortenklappeninsuffizienz

Eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) beschreibt eine diastolische Schlussunfähigkeit der Klappe mit Regurgitation in den linken Ventrikel mit konsekutiver Volumenbelastung, die sich sowohl akut als auch mit chronischem Verlauf präsentieren kann. Sie manifestiert sich entweder aufgrund einer Deformierung, Veränderung oder Destruktion der Klappentaschen, einem Prolaps oder Einriss der Klappentaschen und/oder einer pathologischen Geometrie bzw. Dilatation des Klappenrings, der Sinus aortae bzw. der Aortenwurzel selbst, zum Beispiel im Rahmen einer Dilatation oder aneurysmatischen Aufweitung der Aorta ascendens (AAA).^{6,25,48,73}

Eine akute AI kann infektiös (meist aufgrund einer bakteriellen Endokarditis) oder traumatisch bedingt sein oder im Rahmen einer Typ-A-Aortendissektion (AD) in Form einer akuten kardialen Dekompensation klinisch präsent werden.⁶ Faktoren für eine chronische AI lassen sich ebenso wie die der AS ebenso als angeboren (z. B. BAV) oder erworben klassifizieren. In der industrialisierten Welt stellen die häufigsten Ätiologien einer chronischen AI hauptsächlich eine kongenitale oder degenerative Genese dar oder sind auf Pathologien der Aorta ascendens zurückzuführen.^{7,10-13,25} Zudem manifestiert sich eine begleitende milde bis moderate aortale Regurgitation immer häufiger aufgrund der steigenden Prävalenz einer degenerativ bedingten (kalzifizierenden) AS.^{19,25}

Weiterhin sind Bindegewebserkrankungen zu nennen. Aufgrund einer defekten Mikrofibrillen-Synthese manifestiert sich das Marfan-Syndrom meist in Form von Hochwuchs, einer erhöhten Laxizität des Bindegewebes mit Hyperelastizität der Gelenke sowie aufgrund einer progredienten Mediadegeneration in Form von Fehlbildungen von Herz und Aorta (Ektasie der Aortenwurzel, AAA, AD, Aortenruptur). Beim Ehlers-Danlos-Syndrom kommt es zu einer fehlerhaften Bindegewebssynthese, welche zu einer Hyperelastizität von Haut und Gelenken sowie zu Fehlbildungen des Herz-Kreislauf-Systems führt. Beide Krankheitsbilder lassen sich lediglich symptomatisch behandeln, eine kausale Therapie existiert nicht.⁶

Ferner kann eine Klappeninsuffizienz der Aortenklappe ebenso infektiöser Ursache sein, insbesondere durch eine anhaltende bakterielle Infektion mit *Treponema pallidum*, dem Erreger der Syphilis (im Sinne einer kardiovaskulären Syphilis; ab dem Tertiärstadium). Unter anderem manifestiert sich die Reaktion auf das Pathogen bei bis zu 10 % der Patienten in Form einer Gefäßentzündung der großen Gefäße mit Plaquebildung, von welcher vor allem die Aorta und damit auch die Aortenklappe betroffen ist.⁶

1.2.6.1 Pathophysiologische Konsequenzen und Prognose der Aortenklappeninsuffizienz

Bei den meisten Patienten verbleibt der Krankheitsprozess chronisch und ist nur langsam progredient, wodurch eine AI häufig lange kompensiert werden kann, sodass Patienten mitunter bei erhaltener LVEF über keine Beschwerden klagen.

Dennoch resultiert die kontinuierliche Funktionseinschränkung bei einer AI durch das zurückströmende Schlag- und Pendelvolumen im weiteren Verlauf letztendlich in einer teilweise über ein langes Intervall zunehmenden chronischen Überlastung des Myokards.⁶ Pathophysiologisch passen sich die Dimensionen und die Druckverhältnisse im LV und im Körperkreislauf im Rahmen eines Adaptationsprozesses an und versuchen das bestehende Vitium zu kompensieren, woraus ein Remodelling der Herzhöhlen resultiert.^{6,12,25}

In Abgrenzung zur (konzentrischen) LV-Hypertrophie bei einer AS steht die progressive LV-Dilatation mit erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischem Durchmesser (LVEDD) mit korrelierender exzentrischer Hypertrophie, bei welcher eine Symptomatik einer Herzinsuffizienz zunehmend an Bedeutung gewinnt.^{6,8} So kommt es aufgrund des oben beschriebenen Rückwärtsversagens zu Belastungsdyspnoe, nächtlichen Hustenanfällen (Asthma cardiale), pulmonaler Stauung mit etwaigen Pleuraergüssen und Zyanose, während sich das Vorwärtsversagen in einer Minderperfusion der Peripherie äußert und Leistungsabnahme sowie ein allgemeines Schwächegefühl erklären. Bedingt durch die verhältnismäßig große Blutdruckamplitude sind Kopfdrehen oder ein pulssynchrones Kopfnicken (Musset-Zeichen) beschrieben.

Als potentielle Konsequenz einer fortgeschrittenen Linksherzinsuffizienz ist zudem eine renale Perfusionseinschränkung (kardiorenales Syndrom bei Low-Output) zu nennen.⁶ Diese Symptome sowie ein plötzlicher Herztod manifestieren sich im Vergleich zur AS jedoch deutlich seltener.^{6,59}

Im asymptomatischen Stadium haben Patienten mit (schwergradiger) AI (und erhaltener LVEF) prinzipiell eine gute Prognose, sodass die 10-Jahres-Überlebensrate bei leicht- bis mittelgradiger bzw. bei hochgradiger AI 90 % bzw. 50 % beträgt.^{74,75} Wie oben beschrieben, kann das Schlagvolumen ab einer gewissen Herzgröße langfristig nicht mehr aufrechterhalten werden, wodurch die ventrikuläre Compliance sinkt und konsekutiv der enddiastolische Ventrikeldruck und das endsystolische Volumen steigen. Eine progrediente linkskardiale Dilatation (LVEDD \geq 50 mm) ist folglich mit einer erhöhten Letalität und einer symptomatischen linksventrikulären Dysfunktion assoziiert.^{6,59,73}

Symptomatische Patienten haben demnach eine deutlich ungünstigere Prognose; so liegt das mittlere Überleben nach Manifestation einer Angina pectoris bei 5 Jahren bzw. nach Auftreten einer Herzinsuffizienz bei 2 Jahren.^{6,48,59} Ohne operativen Ersatz der Aortenklappe, jedoch nach Symptommanifestation bei chronischer schwergradiger AI steigen Morbidität und Letalität abermals erheblich an. Dujardin et al. beschrieben beispielsweise trotz verbesserter systolischer Funktion in Folge der konservativen Therapie eine jährliche Sterblichkeitsrate von 24,6 %.^{59,75} Zeitgleich sind das Überleben und der postinterventionelle funktionelle Status von Ausprägung der präoperativen Symptome abhängig. Diesbezüglich stellt die systolische LV-Funktion eine wichtige Determinante des Überlebens und des funktionellen Status nach AKE dar.^{25,47,75}

1.2.6.2 Stadieneinteilung der Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz lässt sich gemäß AHA-/ACC in folgende Stadien einteilen:

Stadieneinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß AHA/ACC²⁵	
Stadieneinteilung	
Stadium A	Patienten mit Risikofaktoren für eine Aortenklappeninsuffizienz (BAV oder andere kongenitale Klappenpathologien, Aortenklappensklerose, Erkrankung der Sinus aortae oder der Aorta ascendens, Anamnese von rheumatischem Fieber, bekannte rheumatische Herzerkrankung, infektiöse Endokarditis)
Stadium B	progrediente milde bis moderate Aortenklappeninsuffizienz (Leichtgradige bis moderate Klappentaschenkalzifikation einer bikuspiden oder trikuspiden AK, kongenitale Klappen-pathologie, Dilatation der Sinus aortae, rheumatisch bedingte Klappenveränderungen, vorherige infektiöse Endokarditis)
Stadium C	schwere asymptomatische Aortenklappeninsuffizienz (Kalzifizierte Aortenklappenerkrankung, BAV, kongenitale Klappenpathologie, Dilatation der Sinus aortae oder der Aorta ascendens, rheumatisch bedingte Klappenveränderungen, infektiöse Endokarditis mit abnormalem Klappenschluss oder Perforation)
Stadium D	schwere symptomatische Aortenklappeninsuffizienz (Kalzifizierte Aortenklappenerkrankung, BAV, kongenitale Klappenpathologie, Dilatation der Sinus aortae oder der Aorta ascendens, rheumatisch bedingte Klappenveränderungen, infektiöse Endokarditis mit abnormalem Klappenschluss oder Perforation)

Tabelle 5: Stadieneinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC); AK=Aortenklappe; BAV=bikuspide Aortenklappe

Die US-amerikanischen Leitlinien haben die asymptomatische AI (Stadium C) zusätzlich anhand echokardiographischer Parameter unterteilt:

Echokardiographische Stadieneinteilung der asymptomatischen Aortenklappeninsuffizienz gemäß AHA/ACC²⁵	
Krankheitsstadium der Aortenklappeninsuffizienz	
Stadium C1	Asymptomatische schwere Aortenklappeninsuffizienz mit erhaltener LVEF (> 55 %) mit milder bis moderater LV-Dilatation (LVESD < 50 mm)
Stadium C2	Asymptomatische schwere Aortenklappeninsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion mit reduzierter LVEF (≤ 55 %) oder schwerer LV-Dilatation (LVESD > 50 mm oder Index-LVESD > 25 mm/m ²)

Tabelle 6: Stadieneinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC); LV=Linker Ventrikel; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV=LVESD=linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

1.2.6.3 Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz

Echokardiographisch können die Klappenleckgröße (ERO) bzw. Klappenleckgrößenfläche (EROA) bestimmt sowie Regurgitationsvolumen und -fraktion ermittelt werden. Überdies kann der kleinste Durchmesser an der engsten Stelle des Regurgitationsjets in den LV während der Diastole auf Klappenebene (Vena contracta) zur Quantifizierung einer aortalen Regurgitation gemessen werden, auf dessen Höhe das zurückfließende Blut seine maximale Flussgeschwindigkeit erreicht. Eine Semiquantifizierung des Ausmaßes der Regurgitation über der Aortenklappe lässt beispielsweise die proximale Jetbreite, -höhe, -länge und -fläche im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) zu.^{6,25,48,51}

Echokardiographische /Angiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß AHA/ACC-, EACVI/ASE- und ESC/EACTS-Richtlinien^{7,19,25}					
Echokardio-/Angiographische Faktoren					
	Kontrastmittelreflux (KM-Reflux) im Lävokardio- und Aortogramm	Regurgitationsvolumen in ml/Schlag Regurgitationsfraktion in %	Klappenleckgröße in cm ²	Semiquantifizierung über proximale Jetbreite des LVOT in % Vena contracta in cm	Symptome
Gradeinteilung					
normal	keine oder nur Spur einer Aortenklappeninsuffizienz				asymptomatisch
leicht	Geringe KM-Menge erreicht diastolisch den LVOT und wird systolisch wieder vollständig ausgeworfen Angiographie Grad 1	< 30 < 20 / 30	< 0,1	< 25 < 0,3	asymptomatisch
mittel	Gesamtes Cavum füllt sich schwach mit KM Angiographie Grad 2	30-59 30-49	0,10-0,29	25-64 0,3-0,6	meist asymptomatisch
schwer	Gesamtes Cavum füllt sich deutlich mit KM, KM-Dichte wie in der Aorta ascendens Angiographie Grad 3-4	≥ 60 ≥ 50	≥ 0,3	≥ 65 > 0,6 holodiastolische Flussumkehr in die proximale Aorta abdominalis	eventuell asymptomatisch
sehr kritisch	Gesamtes Cavum füllt sich schon während des ersten Herzzyklus komplett mit KM, KM-Dichte übersteigt die der Aorta ascendens Angiographie Grad 3-4	≥ 60 ≥ 50	≥ 0,3	≥ 65 > 0,6 holodiastolische Flussumkehr in die proximale Aorta abdominalis	symptomatisch

Tabelle 7: Echokardiographische/Angiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz gemäß American Heart Association bzw. American College of Cardiology (AHA/ACC), European Association of Cardiovascular Imaging bzw. American Society of Echocardiography (EACVI/ASE) und European Society of Cardiology bzw. European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS); KM=Kontrastmittel; LVOT=linksventrikulärer Ausflusstrakt

1.2.7 Therapie von Aortenklappenerkrankungen

Prinzipiell werden gering- bis mittelgradige Aortenklappenvitien primär konservativ medikamentös therapiert, während symptomatische Patienten mit einem schwergradigen Aortenklappenvitium je nach perioperativem Risiko, begleitenden Komorbiditäten und Patientenwünschen möglichst einer operativen Therapie zugeführt werden sollten.

Bei asymptomatischen Patienten mit AS wiederum steht eine Behandlung der Begleiterkrankungen im Vordergrund. Ebenso wird bei Kontraindikationen für einen chirurgischen Eingriff eine konservative Therapie angestrebt. Ziel ist stets die Behandlung der Herzinsuffizienz, indem die Nachlast und konsekutiv das Regurgitationsvolumen gesenkt werden. Darüber hinaus schließt die medikamentöse Therapie unter gewissen Bedingungen eine Endokarditis-Prophylaxe im Rahmen von diagnostischen/therapeutischen Eingriffen sowie auf Grundlage des CHA₂DS₂-VASc-Scores eine Thromboembolieprophylaxe ein.^{6,21,25,47,76-85}

Zudem ist auch bei asymptomatischen Patienten unter gewissen Voraussetzungen ein früher prophylaktischer Aortenklappenersatz möglich (siehe 1.3.2.1.1.3/1.3.2.1.2.2).^{7,25,71}

1.3 Chirurgische und alternative interventionelle Therapiemöglichkeiten

Als kausale Therapie unter den kardiochirurgischen Therapiealternativen steht neben einer Aortenklappenrekonstruktion (AKR) der prothetische Aortenklappenersatz (AKE) am ruhenden Herzen mittels Thorakotomie bzw. medianer Sternotomie und Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine nach kardiopulmonalem Bypass zur Verfügung.^{7,47,86,87}

Als alternatives Verfahren findet der pulmonale Autograft (Ross-Operation) insbesondere bei jungen Erwachsenen und Kindern Anwendung, bei welchem die patienteneigene Pulmonalklappe an die Aortenklappenposition transferiert und aufgrund der niedrigeren rechtskardialen hämodynamischen Belastung durch einen Xenograft (bzw. Homograft) ersetzt wird.⁸⁸⁻⁹² Allgemein existieren minimalinvasive chirurgische Zugangswege (z. B. partielle Sternotomie, links-anterolateraler Zugang über den 2. oder 3. Intercostalraum).⁶³

Interventionell können insbesondere Stenosierungen der Aortenklappe mittels eines perkutanen kathetergestützten (transarteriellen) Aortenklappenersatzes (TAVI) oder z. B. bei pädiatrischen Patienten ohne Kalzifizierung der Aortenklappe oder als Überbrückung zum kardiochirurgischen oder interventionellen Eingriff bei hämodynamisch instabilen Patienten durch eine (Ballon-)Valvuloplastie therapiert werden.

Hier existieren verschiedene Zugangswege: transaortal, transapikal, transfemoral (Zugangsweg über die Arteria femoralis) oder über die Arteria subclavia.^{7,47,86,87}

Oben genannte alternative Behandlungsmethoden eignen sich vor allem bei Hochrisikopatienten, welche sich aufgrund diverser Kontraindikationen nicht einem chirurgischem AKE unterziehen können.⁶³ Jüngste Fortschritte in der Klappentechnologie konnten eine TAVI als eine berechtigte und erfolgsversprechende Alternative herausstellen.⁶⁸

So ergeben sich bezüglich der Operationsmodalitäten eines kardiochirurgischen Aortenklappenersatzes und einer TAVI in der Regel keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der frühen oder späten Mortalität sowie der Häufigkeiten cerebrovaskulärer Ereignisse und eines Myokardinfarkts. Allerdings werden ein akutes Nierenversagen, schwere Blutung und neu aufgetretenes VHF beim chirurgischen AKE häufiger beobachtet, während sich vaskuläre Komplikationen, eine Schrittmachernotwendigkeit und paravalvuläre Insuffizienzen häufiger nach einer TAVI manifestieren.^{69,93-96}

Grundsätzlich wird der chirurgische AKE bei Patienten < 65 Jahre mit symptomatischer aber auch unter gewissen Voraussetzungen bei asymptomatischer schwergradiger Aortenklappenerkrankung oder bei einer Lebenserwartung > 20 Jahre bei niedrigem chirurgischem Risiko (STS-Score oder EuroSCORE II < 4 % oder logistischer EuroSCORE I < 10 %) in Abwesenheit von Gebrechlichkeit, einer Porzellanaorta oder Spätkomplikationen nach thorakaler Radiatio empfohlen.^{7,25,47} Allerdings beinhaltet ein fortgeschrittenes Alter allein keine Kontraindikation, auch da diverse Studien bewiesen haben, dass ein AKE bei älteren Patientengruppen zwar ein chirurgisches Risiko birgt, jedoch mit akzeptabler Mortalität, Morbidität und postoperativer Lebensqualität durchgeführt werden kann.^{7,25,43,47,97} Bei allen Patienten über 75 Jahre und/oder mit zusätzlichen Komorbiditäten, welche das chirurgische Risiko kritisch erhöhen, bzw. bei welchen ein chirurgischer AKE unter anderem aufgrund zu hoher vorhergesagter Letalitäts- und Morbiditätsraten als kontraindiziert angesehen wird, wird eine Empfehlung zur TAVI ausgesprochen, wenn ein transfemorale Zugang möglich ist.^{7,47,63,67-69,86}

Die Auswahl des Verfahrens sollte demnach grundsätzlich stets auf einem gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozess gründen, welcher sowohl die Lebenszeitrisiken als auch die Haltbarkeit und Langzeitkomplikationen und die Art des Ansatzes berücksichtigen sollte.^{7,25,47} Daher sollte eine konsequente Begutachtung aller Patienten durch ein interdisziplinäres Herz-Team auf Basis der individuellen Patientencharakteristika und anhand einer sorgfältigen Abwägung der prozeduralen Risiken und Nutzen der Therapieoptionen sowie lokaler Expertise und Ergebnisdaten erfolgen.^{7,25,47,69}

1.3.1 Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) stellt ein relativ neuwertiges sowie innovatives kathetergestütztes Verfahren zur minimalinvasiven Implantation (perkutaner AKE; PAVR) von biologischen Aortenklappenprothesen dar, welches erstmals im Jahr 2002 angewandt wurde. Im Gegensatz zum konventionellen AKE wird die erkrankte Klappe bei diesem Eingriff nicht entfernt. Stattdessen wird die Prothese entweder mittels Ballondilatation (Ballon-Valvuloplastie) eingesetzt oder über einen endovaskulären Katheter mittels eines arteriellen – idealerweise transfemoralen – Zugangsweges in der Aortenklappenposition verankert.^{7,63,65,86,93-95,98-102} Zwar wurde die TAVI initial zur Behandlung einer Aortenklappenstenose entwickelt, kann inzwischen jedoch auch unter gewissen Voraussetzungen bei Patienten mit AI durchgeführt werden.^{59,103}

Während die TAVI anfänglich insbesondere bei älteren Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko oder Inoperabilität verwendet wurde, kommt sie mittlerweile auch bei Patienten mit intermediärem chirurgischem Risiko zur Anwendung und stellt somit einen enormen Fortschritt in der Patientenversorgung dar.^{7,22,47,54,63,65,86,96,102}

Auch als Folge mehrerer randomisierter Studien, welche einen Vergleich zwischen einem perkutanen und einem chirurgischen AKE zogen, steigen die Indikationen für eine TAVI zusehends.^{25,34,47,54,63} Außerdem besteht bei stark symptomatischen Patienten mit bioprothetischer Aortenklappenstenose – auch um das erhöhte mit einer Reintervention einhergehende Risiko zu umgehen – eine zusätzliche Therapiemöglichkeit mittels katheterinterventioneller Klappe-in-Klappe-Aortenklappenimplantation (Valve-in-Valve-TAVI; ViV-TAVI), bei welcher eine biologische Prothese in die vorherig implantierte Bioprothese positioniert wird.^{7,25,47,59,69,104} So ist auch bei Vorliegen einer strukturellen Degeneration im Sinne einer schwergradigen bioprothetischen Klappeninsuffizienz oder einer paravalvulären Leckage bei ausgewählten Patienten in Abwesenheit einer aktiven Infektion eine katheterbasierte Intervention sinnvoll.^{25,47,69}

Wenn allerdings ein transfemoraler Ansatz nicht durchführbar sein sollte, müssen andere Faktoren, wie z. B. ein alternativer Gefäßzugang, kardiale und nicht-kardiale Komorbiditäten, der erwartete funktionelle Status sowie das Überleben nach AKE und die Patientenwerte und -vorlieben idealerweise im Rahmen einer Vorstellung im Herz-Team berücksichtigt werden. Die spezifische Auswahl einer ballonexpandierbaren oder selbstexpandierenden Prothese hängt zudem von der Anatomie des Patienten und weiteren Überlegungen ab.^{25,47}

1.3.2 Der chirurgische Aortenklappenersatz

Der kardiochirurgische Aortenklappenersatz gehört zu den Standardeingriffen in der Herzchirurgie und stellt ein etabliertes Verfahren zur Behandlung einer AS und/oder AI dar.^{7,25,47} Unter den Klappenoperationen machte der Ersatz einer stenosierten bzw. insuffizienten Aortenklappe 2011 das häufigste Verfahren aus.¹⁰⁵ Kongruent dazu betrafen mehr als die Hälfte (53 %) von 29.672 im Jahr 2013 in Deutschland erfolgten isolierten Herzklappenoperationen die Aortenklappe.¹⁰⁶

Gemäß Deutschem Aortenklappenregister wurde in Deutschland in den Jahren 2011 bis 2013 ferner bei 34.063 Patienten in 95 Zentren einen chirurgischen Eingriff (isoliert vs. kombiniert: n=22.107 vs. n=11.956) durchgeführt, wodurch in Deutschland jährlich circa 11.500 Patienten einen kardiochirurgischen AKE erhalten.¹⁰¹

Prinzipiell existieren verschiedene Implantationstechniken während des konventionellen Aortenklappenersatzes: So erfolgt die Implantation der Aortenklappenprothese hauptsächlich auf subkoronare Weise oder mittels Aortenwurzelersatz (Root Replacement). Die weiterhin verbreitete Inclusion Cylinder-Technik wird überwiegend angewandt, um Blutungen aus den Suturen am aortalen Annulus zu vermeiden.⁶⁸ Der bedeutende Vorteil der subkoronaren Implantationsweise stellt wiederum die ausbleibende Manipulation an den Koronarostien dar; zeitgleich können sich Schwierigkeiten bei einem kleinen Aortenannulus oder einer kalzifizierten Aortenwurzel aufzeigen, da sich hier – auch in Hinblick auf die langfristigen Folgen nach Implantation einer biologischen gerüstlosen Aortenklappenprothese (sAVR) aufgrund des fehlenden Stents – Formveränderungen einhergehend mit einem paravalvulären Leck manifestieren können.⁶⁸

Vorteilhaft bei einem Aortenwurzelersatz ergeben sich eine größere KÖF insbesondere bei kleinem Aortenannulus, und die Rekonstruktion der physiologischen Funktion der Sinus aortae bzw. Vasalvae und des sinutubulären Übergangs. Als Nachteile stellen sich hingegen die Notwendigkeit eines komplexeren Implantationsvorgangs, bedingt durch eine Koronararterienreimplantation, sowie eine möglicherweise erschwerte Reoperation dar, falls es zu einer Kalzifizierung der gerüstlosen Prothese gekommen sein sollte.⁶⁸

Überdies berichteten Holzhey und Kollegen über die präoperativen Charakteristika von Patienten, welche zwischen 2011 und 2013 in Deutschland einen operativen AKE erhielten: Fast 40 % der Operationen wurde bei Frauen durchgeführt (39,3 bis 39,7 %). Das durchschnittliche Alter lag bei 68,1 bis 68,5 ± 11,0 Jahren, lediglich etwa ein Drittel der Patienten (31,7 bis 33,4 %) war über 75 Jahre alt. Der logistische EuroSCORE des ausgewählten Patientenkollektivs wurde mit 7,0 bis 7,7 ± 6,6 bis 7,6 berechnet, während sich präprozedural 57,4 bis 60,1 % der Studienteilnehmer in den NYHA-Klassen III-IV einordnen ließ. Bei etwa 7 % (7,0 bis 7,9 %) war ein vorheriger kardiochirurgischer Eingriff durchgeführt worden.¹⁰¹

Das perioperative Risiko der Aortenklappenchirurgie ist bei Patienten mit schwergradiger AS über die Jahre deutlich zurückgegangen. So ist seither die frühe Sterblichkeit bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (LVEF) und ohne schwerwiegende Komorbidität in den meisten Zentren auf 1 bis 4 % gesunken.

Hinsichtlich eines isolierten Aortenklappenersatzes wurde wiederum für einen ähnlichen Zeitraum der vorliegenden Studienarbeit für die Jahre 1995 bis 2000 bzw. 2000 bis 2003 eine intrahospitalen Sterblichkeit von 4,9 % bzw. 3,7 % sowie im Rahmen eines kombinierten Verfahren mit begleitenden CABG von 7,9 % bzw. 7,1 % berichtet.¹⁰⁷

Darüber hinaus konnte in der Euro Heart Survey gezeigt werden, dass bei lediglich 77,7 % der Patienten mit schwergradiger symptomatischer AS sowie bei 70,6 % der Patienten mit schwergradiger symptomatischer AI die operative Versorgung erfolgte.¹⁰ Zusätzlich wurde mit steigendem Alter signifikant seltener die Entscheidung zum chirurgischen AKE bezüglich der Studienteilnehmer mit Aortenklappenstenose gestellt (82,7 % vs. 68,5 % bei Patienten < 75 Jahre vs. > 75 Jahre).¹⁰

Übereinstimmend dazu berichteten Wenaweser et al., dass selbst bei Hochrisikopatienten trotz günstiger Ergebnisse bei bis zu einem Drittel der in Frage kommenden Patienten kein chirurgischer AKE aufgrund eines fortgeschrittenen Alters, früherer Herzoperationen, der Komorbiditäten, einer verminderten LVEF, einer einhergehenden Erkrankung der Koronararterien oder aufgrund einer Ablehnung durch den Patienten durchgeführt werde.^{11,43,87,108-111} In einer 2013 veröffentlichten Meta-Analyse waren sogar 40,5 % der Patienten mit schwerer symptomatischer AS nicht chirurgisch versorgt worden.¹⁵ Ebenfalls werden asymptotische Patienten mit schwerer AS in der klinischen Praxis häufig einem AKE verwiesen, sodass lediglich 53,6 % bzw. 40,4 % der asymptotischen Studienteilnehmer mit schwerer AS bzw. AI in der Euro Heart Survey operativ versorgt worden sind.^{10,62}

Der orthotope Aortenklappenersatz wurde im Jahr 1960 vorgestellt und mittels einer mechanischen Prothese (mAVR) realisiert.¹¹² Seitdem kam es zu verschiedenen Neuerungen und Modifikationen, sodass neben älteren Prothesentypen wie beispielsweise Kugel-Käfig-Prothesen und Kippscheibenprothesen aktuell mechanische Doppelflügelprothesen die weltweit am häufigsten implantierten mechanischen Prothesen darstellen. Diese bestehen aus zwei semizirkulären Flügeln, welche wiederum bei Öffnung und Schluss eine zentrale und zwei periphere Klappenöffnungen kreieren.¹¹³ Bezüglich mechanischer Aortenklappenprothesen führten die Adaptationen zu einem optimierten transvalvulären Blutfluss mit im Vergleich zu biologischen Prothesen sehr guten hämodynamischen Bedingungen, hoher Klappenhaltbarkeit mit reduzierter Prothesendysfunktion und Inzidenz thromboembolischer Ereignisse.^{59,114-116}

Die Limitationen der mechanischen Prothesenmodelle initiierte die Suche nach einer Aortenklappenprothese aus passendem biologischem Material, welche keine langfristige Gerinnungshemmung erfordert, um potentielle Langzeitauswirkungen einer notwendigen antikoagulatorische Therapie mit deren assoziierten Risiken zu vermeiden. Dies führte zu einer Vielzahl von verschiedenen Näherungsversuchen. Autologe Klappen bestehen aus patienteneigenem Gewebe (z. B. Fascia lata oder Perikard).¹¹³ Eine z. B. im Rahmen einer Ross-Operation an eine andere Position transferierte patienteneigene Herzklappe wird als Autograft bezeichnet.⁹² Die seit den 1970er Jahren verwendeten Homografts bzw. Allografts stellen eine von einem anderen Menschen gespendete Herzklappe dar. Diese ersetzt nach Sterilisierung mittels antibiotischer Lösung und Fixierung oder Kryokonservierung die vorherige Aortenklappe, während Heterografts bzw. Xenografts von einer anderen Spezies (Schwein; porcine biologische Prothesen) stammen oder aus deren Gewebe hergestellt werden (Rinderperikard, das auf einen rigiden Gerüststrahmen montiert wird; bovine biologische Prothesen).¹¹³

Diese Art der herkömmlichen Bioprothesen (bAVR) erfahren häufig eine Behandlung mit Formaldehyd oder Glutaraldehyd, wodurch das Klappengewebe einerseits sterilisiert und andererseits die immunologische Reaktivität herabgesetzt wird. Durch die Aufbringung auf den Stent sollte eine Stabilisierung der Prothese erreicht sowie eine erleichterte Implantation gewährleistet werden, wodurch die perioperativen Zeiten (inklusive Aortenabklemmung und kardiopulmonalem Bypass) verkürzt werden sollten.^{59,113,117-119}

Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Prothesenhaltbarkeit stark vom Alter abhängig ist, sodass insbesondere bei jüngeren Patienten eine verfrühte strukturelle Degeneration beobachtet wurde.^{59,116,118,120,121}

Anfänglich kam es seit Entwicklung von biologischen Aortenklappenprothesen zu vielen prothetischen klappenbezogenen Komplikationen bedingt sowohl durch eine strukturelle als auch durch eine nicht-strukturelle Klappendysfunktion, welche eine Reoperation bei vielen Prothesenmodellen der ersten Generation bereits innerhalb der ersten 10 Jahre notwendig machte. Als Konsequenz wurden biologische Klappenmodelle weiterhin hinsichtlich ihrer Gewebeverarbeitung und des Klappenengineering modifiziert, um deren Langzeitperformance zu optimieren.^{59,118,121,122}

In den 1990er Jahren schloss sich somit eine bedeutende Entwicklung im Bereich der biologischen Prothesenmodelle an – der Aortenklappenersatz mittels einer (porcinen) gerüstlosen Aortenklappenprothese (sAVR). Ohne das Gerüst der bis dahin herkömmlichen Bioprothesen sollte durch Eliminierung des Nahtrings eine größere Klappenöffnungsfläche mit geringerer Obstruktion des Blutflusses ermöglicht und ein Prothesen-Patienten-Mismatch vermieden werden. Zudem wurde ein reduzierter transvalvulärer Gradient mit korrelierender linksventrikulärer Massenregression mit assoziierten Vorteilen wie einem verbesserten linksventrikulären Remodeling mit einhergehendem Überlebensvorteil angestrebt. Zeitgleich wurde durch die verbesserte Hämodynamik eine geringere mechanische Abnutzung der Klappentaschen mit einhergehender erniedrigter Kalzifizierungsrate prognostiziert.^{1,59,68,118,120,121,123-128}

Dementsprechend war die Intention durch optimierte physiologischere Flusseigenschaften zeitgleich eine verlängerte Klappenhaltbarkeit im Vergleich zu gestenteten Bioprothesen zu ermöglichen, von welcher insbesondere jüngere Patienten profitieren würden, bei welchen eine beobachtete vorzeitige strukturelle Degeneration gerüsthaltiger Prothesen einen erheblichen klinischen Stellenwert ausmacht.^{1,59,116,117,120,121}

Somit sind mit der Absicht einer erhöhten Klappenhaltbarkeit vermehrt biologische gerüstfreie Aortenklappenprothesen (sAVR) auch bei jungen Patienten implantiert worden.^{1,59,68,116-118,120,121,125,126,129-131}

Diverse Studien brachten vergleichbare (Langzeit-)Ergebnisse nach Implantation gerüstloser Bioprothesen – auch hinsichtlich der operativen Mortalität und Morbidität – im Vergleich zu den herkömmlichen gerüsthaltigen biologischen Prothesen hervor.

Im mittelfristigen Vergleich hatte sich neben einer zufriedenstellenden Haltbarkeit teilweise sogar ein verbessertes Überleben darstellen lassen.^{2,59,118,123-125,132-134} Obwohl die vergleichsweise komplexere Implantationstechnik einer gerüstlosen Bioprothese eine signifikant längere Aortenabklemmung und einen längeren kardiopulmonalen Bypass erfordert, beeinträchtigen diese die postoperativen Ergebnisse nicht.^{1,59,68,118,133,135,136}

Zwar konnten kurz-, mittel- und langfristige Resultate die intendierte verbesserte Hämodynamik nach sAVR bestätigen (u. a. vergrößerte KÖF, niedrigerer transvalvulärer Druckgradient, linksventrikuläre Massenreduktion), allerdings ging diese nicht mit der erhofften erhöhten Klappenhaltbarkeit einher.^{1,2,59,68,118,119,121,123-125,132-143}

Aufgrund der Notwendigkeit einer lebenslangen Behandlung mit oralen Antikoagulantien mit deren assoziierten Nebenwirkungen und Risiken hat die Verwendung mechanischer Klappen folglich über die Jahre abgenommen, wodurch biologische Prothesenmodelle vermehrt präferiert werden.⁶⁷ So waren laut Deutschem Aortenklappenregister in den Jahren 2011, 2012, 2013 in Deutschland lediglich 13,7 bis 15,8 % der kardiochirurgisch implantierten Prothesen mechanisch, wogegen der Hauptteil mit steigendem Anteil (82,9 %, 83,2 %, 85,9 %) biologische Klappenmodelle ausmachte.

Hier wurden vorwiegend gerüsthaltige Prothesen (bAVR) verwendet (74,9 bis 76,5 % aller implantierten Prothesen), wie auch bereits in weiteren Quellen beschrieben.^{101,126,144} Biologische gerüstlose Aortenklappenprothesenmodelle (sAVR) waren allerdings lediglich in 6,7 bis 7,4 % der Fälle implantiert worden.¹⁰¹

Im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie konnte aufgezeigt werden, dass der kardiochirurgische Aortenklappenersatz insbesondere bei symptomatischer Aortenklappenerkrankung das Überleben verbessert, die Morbidität und Letalität reduziert und die Beschwerdesymptomatik lindert.⁸⁷

Weiterhin konnte herausgestellt werden, dass ein AKE bei symptomatischen Patienten mit schwerer LVEF-Reduktion (< 35 %) zwar auch zu einer verbesserten Überlebensrate führt, während jedoch optimale postoperative Ergebnisse erzielt werden können, wenn der Eingriff durchgeführt wird, bevor die LVEF unter 55 % fällt.^{25,47,75} Damit vereinbar fielen die postoperativen Resultate bei asymptomatischen Patienten mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion besser aus, wenn der AKE bereits vor Symptommanifestation (in prophylaktischer Intention) erfolgt war.^{25,47}

Zusammenfassend stellt der kardiochirurgische Aortenklappenersatz insbesondere bei Patienten mit niedrigem bzw. moderatem perioperativem Risiko (STS-Score < 8 %) mit schwerer symptomatischer AS und/oder AI mit niedriger assoziierter Sterblichkeits- und Komplikationsrate das Verfahren der Wahl dar.^{7,25,47,67,72,87,101}

Gleichzeitig ist bei Patienten mit signifikanter proximaler KHK (≥ 70 % Verringerung des Lumendurchmessers der größeren Koronararterien oder ≥ 50 % Reduktion des Lumendurchmessers der linken Koronararterie (LCA)) ein begleitender CABG angemessen.^{25,47}

1.3.2.1 Indikationen für den Aortenklappenersatz

1.3.2.1.1 Aortenklappenstenose

1.3.2.1.1.1 Symptomatische Aortenklappenstenose

Gemäß den offiziellen Richtlinien ist ein kardiochirurgischer Aortenklappenersatz bei symptomatischen Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose (mittlerer Druckgradient ≥ 40 mmHg oder einer Spitzengeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s) indiziert.^{7,25}

Bei allen symptomatischen Patienten sollte dringend eine frühzeitige Therapie aufgrund der schlechten Prognose empfohlen werden. Die einzigen Ausnahmen stellen Patienten dar, welche aufgrund ihrer schweren Komorbiditäten ein geschätztes Überleben von < 1 Jahr aufweisen oder bei denen es aufgrund ihres Allgemeinzustandes und/oder aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters unwahrscheinlich erscheint, dass eine Intervention die Lebensqualität oder das Überleben verbessert. Solange der mittlere Gradient bei > 40 mmHg verbleibt, schließt keine untere Ejektionsfraktionsgrenze einen Eingriff aus, unabhängig von kardiochirurgischer oder perkutaner Implantationstechnik.⁷

1.3.2.1.1.2 Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenklappenstenose

Bei symptomatischen Patienten mit einer LF-/LG-Aortenklappenstenose (mittlerer Druckgradient < 40 mmHg) mit reduzierter EF und nachgewiesener (kontraktiler) Flussreserve – eine pseudoschwere AS ausschließend – wird ebenfalls ein chirurgischer AKE empfohlen. Konträr dazu stellen Patienten mit LF-/LG-AS und erhaltener LVEF die anspruchsvollste Subgruppe dar; hier sollte eine Intervention erst bei vorliegenden Symptomen erfolgen und wenn eine umfassende Bewertung eine signifikante Klappenobstruktion nachweisen konnte. Bei Patienten mit NF-/LG-AS und erhaltener LVEF sollten die erhobenen Daten reevaluiert werden. Bei Bestätigung eines normalen Flusses und eines niedrigen Flussgradienten liegt üblicherweise keine schwergradige AS vor, sodass Patienten in der Regel nicht von einer Intervention profitieren.⁷

1.3.2.1.1.3 Asymptomatische Aortenklappenstenose

Das Management einer asymptomatischen schweren AS bleibt umstritten. Gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien besteht für Patienten mit einer asymptomatischen schwergradigen AS keine allgemeingültige Indikation für einen frühzeitigen AKE; auch hier müssen sorgfältig Nutzen gegen Risiken gegeneinander abgewogen werden.⁷

Erst bei nicht durch eine andere Genese erklärbarer erniedrigter LVEF (< 50 %) oder im Rahmen eines aufgrund einer anderen Grunderkrankung durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffs wird die Indikation für einen AKE gestellt.⁷

Unabhängig von der Symptomausprägung kann ein Aortenklappenersatz auch bei begleitendem CABG, Eingriff an der Aorta (z. B. AAE) oder im Rahmen eines aufgrund einer anderen Grunderkrankung durchgeführten kardiochirurgischen Eingriffs, wie z. B. einem weiteren Klappeneingriff, erfolgen bzw. bei moderater AS erwogen werden.^{7,25}

Ein chirurgischer Ersatz der Aortenklappe wird darüber hinaus als begründet erachtet, insofern bei Patienten mit asymptomatischer schwergradiger AS ein abnormaler Belastungstest mit Symptommanifestation erfolgte. Ein chirurgischer Eingriff kann weiterhin bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS bei in der Belastungstestung beobachtetem Abfall des Blutdrucks unter den Ausgangswert in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich wird bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und erhaltener LVEF mit unauffälliger Belastungsechokardiographie ein AKE bei niedrigem operativem Risiko als gerechtfertigt angesehen, wenn entweder eine sehr schwere AS ($V_{\max} > 5,5$ m/s) oder eine schwere Klappenkalzifikation mit Zunahme der Spitzengeschwindigkeit $\geq 0,3$ m/s/Jahr vorliegt oder bei in der invasiven Diagnostik nachgewiesener schwergradiger systolischer pulmonaler Hypertonie (> 60 mmHg) oder wenn der alters- und geschlechtskorrigierte BNP- bzw. NTproBNP-Normalwert um mehr als das Dreifache überschritten wird, ohne dass eine andere Erklärung gegeben ist.^{7,19,69}

Bei Patienten im symptomatischen Stadium mit HG-AS und erhaltener LVEF wird eine TTE zur Diagnosestellung als ausreichend suffizient ohne weitere Notwendigkeit einer multimodalen Bildgebung eingeschätzt, während in Hinblick auf Patienten mit asymptomatischer schwerer HG-AS jedoch die Herausforderung besteht, diejenigen zu identifizieren, welche von einem frühzeitigen prophylaktischen AKE profitieren, während bei den übrigen Patienten (auch aufgrund des perioperativen Risikos) bedenkenlos eine beobachtende Haltung eingenommen werden kann, ohne dass sie schlechtere Ergebnisse davontragen.⁷⁰

In Bezug auf das Management asymptomatischer Patienten mit einer (schwergradigen) Aortenklappenstenose sind routinemäßige echokardiographische Kontrollen umso mehr von Bedeutung. Folgende prognostische Kriterien sind auch bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS als wegweisende Faktoren hinsichtlich des Entscheidungsfindungsprozesses für einen Aortenklappenersatz vorgeschlagen worden:

Spitzengeschwindigkeit (V_{\max}) $> 5,5$ m/s oder Kombination einer schwergradigen Aortenklappenkalzifikation mit schneller Zunahme der transvalvulären Spitzengeschwindigkeit $\geq 0,3$ m/s/Jahr oder eine Zunahme des mittleren Druckgradienten bei körperlicher Belastung > 20 mmHg.¹⁹

Kang und Kollegen hatten hinsichtlich des Managements einer asymptomatischen AS Langzeitresultate von 197 asymptomatischen Patienten (63 ± 12 Jahre) mit sehr schwerer AS (hier $KÖF \leq 0,75$ cm², $V_{\max} \geq 4,5$ m/s oder $\Delta p \geq 50$ mmHg) mit einer LVEF > 50 % publiziert. Bei 102 Patienten wurde eine frühzeitige Operation (1996 bis 2006) durchgeführt, während 95 Patienten konventionell therapiert wurden. Die intrahospitale und die kardiogene Sterblichkeit im Follow-Up lagen bei 0,00 % bezüglich der Studienteilnehmer, welche sich einem AKE unterzogen. Nach 6 Jahren war die errechnete kardiogene und Gesamtsterblichkeit hinsichtlich der operierten Patienten deutlich niedriger ausgefallen ($0,00$ % und $2,00 \pm 1,00$ % vs. 24 ± 5 % und 32 ± 6 %), wodurch die Autoren nachweisen konnten, dass eine frühzeitige Intervention im Sinne eines kardiochirurgischen AKE im Vergleich zur alleinig medikamentösen asymptomatischen AS mit einem verbesserten Langzeitüberleben und reduzierter kardiogener Sterblichkeit und plötzlichem Herztod assoziiert ist.

Zum Follow-Up-Zeitpunkt ließen sich eine linksventrikuläre Massenreduktion und eine Zunahme der LVEF bei den Patienten mit frühem AKE nachweisen. Aufgrund der Regression der linksventrikulären Hypertrophie und der erhaltenen LVEF ließ sich zudem ableiten, dass die Operation vor einer irreversiblen Myokardschädigung und -fibrose erfolgte und letztendlich einen plötzlichen Herztod vermeiden konnte.⁶²

Zusammenfassend bleiben Management und Timing eines kardiochirurgischen Eingriffs von asymptomatischen Patienten mit schwergradiger Aortenklappenstenose umstritten, auch da das perioperative Risiko sowie die potentiellen Langzeitfolgen und prothetischen Komplikationen nach AKE gegenüber einem plötzlichen Herztod und der Möglichkeit, die kardiogene Sterblichkeit zu senken, abgewogen werden müssen.^{25,62}

1.3.2.1.2 Aortenklappeninsuffizienz

1.3.2.1.2.1 Symptomatische Aortenklappeninsuffizienz

Gemäß ESC/EACTS-Richtlinien wird die Indikation für einen kardiochirurgischen Klappenersatz bei symptomatischen Patienten mit schwergradiger AI unabhängig der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) gestellt.⁷

1.3.2.1.2.2. Asymptomatische Aortenklappeninsuffizienz

Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AI und linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF \leq 50 %) besteht ebenso die Indikation zum AKE, insofern keine weitere Ursache für eine systolische Dysfunktion identifiziert werden konnte.⁷

Weiterhin spiegelt der LVESD den Schweregrad der linksventrikulären Volumenüberlastung wider. So ist ein erhöhter LVESD mit einer systolischen Dysfunktion mit eingeschränkter LVEF assoziiert, während ein erhöhter LVESD bei erhaltener LVEF als Indikator für ein signifikantes Ausmaß eines linksventrikulären Remodelings spricht und häufig mit einer zeitnahen konsekutiven Symptommanifestation und/oder systolischer LV-Dysfunktion und einer erhöhten Sterblichkeitsrate nach AKE einhergeht.²⁵

Dementsprechend ist ein Aortenklappenersatz gemäß den europäischen Leitlinien auch bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz bei noch normaler LVEF ($>$ 50 %) bei signifikanter linksventrikulärer Dilatation (LVEDD $>$ 70 mm, LVESD $>$ 50 mm oder Index-LVESD $>$ 25 mm/m²) indiziert.^{7,25,47} Bei Patienten, welche diese Grenzwerte nicht überschreiten, sollte ein engmaschiges Follow-Up erfolgen und eine Belastungstestung durchgeführt werden, um diejenigen Patienten rechtzeitig zu identifizieren, welche von einem AKE profitieren könnten.⁷

Bei asymptomatischen Patienten mit schwergradiger AI kann ein Aortenklappenersatz ebenso bei progredienter Abnahme der LVEF in der seriellen Testung oder fortschreitender schwergradiger Zunahme der linksventrikulären Dimensionen erwogen werden. Ähnlich der Empfehlungen hinsichtlich der AS besteht auch bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AI, welche sich aufgrund einer weiteren Ursache einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen, die Indikation für den begleitenden AKE.^{7,25,47}

Ein prophylaktischer AKE ist gemäß ESC/EACTS weiterhin bei Marfan-Patienten mit dilatierter Aorta ascendens \geq 45 mm, bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe und einem Durchmesser der Aorta ascendens \geq 50 mm (auch ohne signifikante Klappeninsuffizienz) oder bei sonstigen Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens \geq 55 mm auch unabhängig vom Schweregrad der AI bzw. bei Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens \geq 50 mm bei vorliegenden zusätzlichen Risikofaktoren oder einer Aortenisthmusstenose indiziert.⁷

Prinzipiell sollte bei Aortenwurzelaneurysmen ein Aortenwurzelersatz mit Reimplantation der Koronarien mit/ohne Erhalt der nativen Aortenklappe durchgeführt werden.⁷

1.3.2.2 Indikationen für eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Im Fall von symptomatischen Patienten mit schwerer AS zwischen 65 und 80 Jahren, bei denen keine anatomische Kontraindikation für eine transfemorale Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) besteht, kann gemäß AHA/ACC nach gemeinsamer Entscheidungsfindung nach Abwägung der Lebenserwartung und Klappenhaltbarkeit gleichberechtigt ein chirurgischer oder transfemoraler AKE erfolgen.^{47,63}

Die durch das interdisziplinäre Team zu evaluierende Patientengruppe umfasst demnach nicht nur Patienten mit erhöhtem Risikoscore, sondern vielmehr auch Patienten mit relevanten Nebenerkrankungen, die in den jeweiligen Scores nicht ausreichend abgebildet werden, allerdings zu einer TAVI tendieren lassen. Bei Kontraindikationen für einen transfemorale Zugang sollte ein chirurgischer AKE gegenüber einem transapikalen Zugangsweg vorgezogen werden, insofern keine Kontraindikationen für ein invasives Verfahren vorliegen.⁶³ Bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS > 80 Jahre oder bei einer Lebenserwartung < 10 Jahre und in Abwesenheit anatomischer Kontraindikationen für eine transfemorale TAVI, wird diese gegenüber einem kardiochirurgischen AKE vorgezogen.^{47,63,86}

Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS (\leq 80 Jahre) und einer LVEF < 50 %, bei welchen keine anatomischen Kontraindikationen hinsichtlich einer transfemorale TAVI bestehen, sollte laut den AHA-/ACC-Leitlinien die Entscheidungsfindung oben genannten Regeln folgen, während bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS mit abnormalem Belastungstest, sehr schwerer AS, bei schnellem Fortschreiten oder einem erhöhten BNP ein chirurgischer Ersatz bevorzugt wird. Gleiches gilt für Patienten, bei welchen zwar eine bioprothetische Klappe vorgezogen wird, jedoch die Klappen- oder Gefäßanatomie als ungeeignet für eine transfemorale TAVI einzuschätzen sind.⁴⁷

Allgemein ist symptomatischen Patienten (mit zusätzlichen Komorbiditäten) jeden Alters mit schwerer AS und hohem bzw. extrem hohem, unüberbrückbarem chirurgischen Risiko prinzipiell nach gemeinsamer Begutachtung und Entscheidung durch das Herz-Team die Durchführung einer TAVI nahelegen, insofern postinterventionell ein Überleben mit einer akzeptablen Lebensqualität für mehr als 12 Monate prognostiziert werden kann.^{7,25,47,69,86} Konträr dazu sollte bei Patienten mit schwerer AS, bei welchen das Überleben < 12 Monate eingeschätzt wird oder bei denen lediglich eine minimale Verbesserung der Lebensqualität prognostiziert wird, ein palliativmedizinisches Pflegekonzept initiiert werden.⁴⁷

1.3.3 Auswahl des Klappentyps

Der 1960 vorgestellte kardiochirurgische Aortenklappenersatz hat über die Jahrzehnte unzählige Neuerungen, Innovationen und Fortentwicklungen verschiedener Prothesen erfahren.^{14,112,122} So wurden sowohl zahlreiche unterschiedliche mechanische als auch biologische Prothesenmodelle entwickelt und produziert. Dennoch bestehen sowohl die allgemeinen Gesichtspunkte, Voraussetzungen als auch Limitationen mechanischer und biologischer Prothesen ungeachtet der stetigen Modifikationen und kontinuierlichen Verbesserungen der Klappeneigenschaften fort. Grundsätzlich haben mechanische Aortenklappenprothesen (mAVR) den Vorteil einer hohen Klappenhaltbarkeit, bedürfen jedoch einer permanenten Antikoagulation mit assoziierter Blutungsgefahr, um das fortwährende Risiko thromboembolischer Ereignisse zu reduzieren. Konträr dazu besteht bei biologischen Prothesen (bAVR) keine Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulation mit konsekutiv geringerem Risiko Blutungskomplikationen zu entwickeln. Hingegen degenerieren sie aufgrund ihrer Konstruktion im Vergleich zu mechanischen Prothesen schneller und neigen dementsprechend zu einer begrenzten Klappenhaltbarkeit.^{7,31,47,67,116,126,131,145,146} Daher verbleibt die Implantation biologischer Aortenklappenmodelle bei jüngeren Patienten weiterhin umstritten.

Aufgrund der mit den oben benannten Aspekten einhergehenden Merkmale biologischer und mechanischer Aortenklappenprothesen wurden über die letzten Jahrzehnte verschiedene Richtlinien veröffentlicht, welche überwiegend mechanische Prothesen für jüngere Patienten und biologische Prothesen für ältere Patienten favorisieren, insofern keine Kontraindikationen bestehen.^{7,25,42,53,60,72,147} In den europäischen Leitlinien wurden überdies mechanische Klappenmodelle als Orientierungshilfe bei Patienten < 60 Jahre und biologische Prothesen bei Patienten > 65 Jahre empfohlen, wodurch ein Graubereich zwischen 60 und 65 Jahren verbleibt.⁷ Gemäß den US-amerikanischen Leitlinien wiederum besteht die Empfehlung für mechanische Prothesen für Patienten < 50 Jahre und biologische Prothesen > 65 Jahre. Für Patienten in der Altersspanne zwischen 50 und 65 Jahren sollte die Entscheidung hinsichtlich der Auswahl einer mechanischen oder biologischen Prothese nach Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren auf Basis einer gemeinsamen Entscheidungsfindung erfolgen.^{25,47} Weiterhin sollten den variablen anatomischen sowie technischen Überlegungen, dem Patientenwunsch und der Lebenserwartung sowie der individuellen Risikobewertung in der Entscheidungsfindung Rechnung getragen werden.^{7,25,47}

Abgesehen vom Alter bestehen gemäß ESC/EACTS bzw. AHA/ACC diverse weitere bedeutungsvolle Faktoren, die es bei der Auswahl des Klappentyps zu beachten gilt:

1.3.3.1 Auswahl einer biologischen Aortenklappenprothese

Die Auswahl einer biologischen Aortenklappenprothese ist generell bei Wunsch des aufgeklärten Patienten berechtigt. Ferner wird bei Patienten jeglichen Alters, bei welchen eine Kontraindikation (vorheriges relevantes Blutungsereignis, Komorbiditäten) für eine orale Antikoagulation besteht, diese als unwahrscheinlich einzuschätzen ist oder diese nicht adäquat erfolgen kann (kein Zugang, Complianceprobleme, Lebensstil, Tätigkeit) oder abgelehnt wird, eine Empfehlung für eine biologische Aortenklappenprothese ausgesprochen.^{7,25,47} Zudem ist eine biologische Prothese sinnvoll, wenn eine geringe Wahrscheinlichkeit und/oder ein niedriges operatives Risiko einer potentiellen Reoperation besteht.⁷

Des Weiteren sollte bei jungen Frauen, welche eine Schwangerschaft beabsichtigen, trotz der deutlich häufigeren bzw. früheren Manifestation einer strukturellen Klappen-degeneration nach Abwägung des hohen Risikos thromboembolischer Komplikationen nach mAVR während der Schwangerschaft und des niedrigen Risikos einer elektiven Reoperation eine Bioprothese vorgezogen werden.⁷

Bei Patienten mit einer niedrigeren Lebenserwartung als die angenommene Klappen-haltbarkeit einer biologischen Prothese oder bei erhöhtem Blutungsrisiko, sollte ein bAVR gegenüber einem mAVR bevorzugt werden – insbesondere, wenn Komorbiditäten weitere notwendige chirurgische Prozeduren erforderlich machen.⁷

1.3.3.2 Auswahl einer mechanischen Aortenklappenprothese

Gleichberechtigt wird eine mechanische Aortenklappenprothese bei Wunsch des aufgeklärten Patienten empfohlen, insofern keine Kontraindikationen gegenüber einer langfristigen Antikoagulation bestehen.^{7,25,47} Eine mechanische Aortenklappenprothese sollte ferner bei Patienten mit bereits etablierter antikoagulatorischer Medikation erwogen werden.⁷ Weiterhin ist eine mechanische Prothese bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine beschleunigte strukturelle Klappendegeneration gerechtfertigt. Ein mAVR sollte darüber hinaus in Erwägung gezogen werden, wenn die Patienten eine entsprechend hohe Lebenserwartung haben, bei welchen eine zukünftige Reoperation ein erhöhtes chirurgischen Risiko beinhalten würde.⁷

1.3.4 Postoperatives antithrombotisches Management

Nach Aortenklappenersatz ist je nach Aortenklappenprothesentyp eine lebenslange oder unter gewissen Bedingungen auch eine temporäre antithrombotische Therapie indiziert, um eine Klappenthrombose zu verhindern und folglich die Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen zu senken. Grundsätzlich sollte jede Form der antithrombotischen Medikation stets gegenüber der allgemeinen Blutungsgefahr abgewogen und modifizierbare Risikofaktoren thromboembolischer Ereignisse ermittelt werden.^{7,25,47}

Gemäß den aktuellen Leitlinien der AHA/ACC- und der ESC/EACTS verbleiben Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie beispielsweise die Cumarinderivate Phenprocoumon (z. B. Marcumar®/Falithrom®) und Warfarin (Coumadin®) bei Patienten mit einer mechanischen Aortenklappenprothese grundsätzlich die Eckpfeiler der lebenslangen gerinnungshemmenden Medikation.^{7,25,47,76}

Der diesbezüglich angestrebte Zielwert der internationalen normalisierten Ratio (INR) richtet sich nach dem Prothesentyp und ist ebenso von den Patientencharakteristika und der Thrombogenität der Klappenprothese abhängig:

Hier bestehen gemäß ESC/EACTS unterschiedliche Zielwerte der INR zwischen 2,5 und 4,0. Bei niedrigem Thrombogenitätsrisiko (z. B. Carbomedics® Prothese, Medtronic Hall® Prothese, ATS® Prothese, Medtronic Open-Pivot® Prothese, St. Jude Medical® Prothese, On-X® Prothese, Sorin Bicarbon® Prothese) bzw. hohem Thrombogenitätsrisiko (Lillehei-Kaster® Prothese, Omniscience® Prothese, Starr-Edwards® (Kugel-)Prothese, Björk-Shiley® Prothese und andere Kippscheibenprothesen) wird bei fehlenden Risikofaktoren eine Ziel-INR von 2,5 bzw. 3,5 angestrebt, während bei anderen Doppelflügelprothesen mit unzureichenden Daten ein moderates Thrombogenitätsrisiko angenommen werden kann, bei welchem eine Ziel-INR von 3,0 verfolgt werden sollte.

Bei begleitendem Mitral- oder Trikuspidalklappenersatz, VHF, vorherigem thromboembolischen Ereignis, einer begleitenden Mitralklappenstenose jeglichen Grades oder einer LVEF < 35 % sollte eine Anpassung der Ziel-INR um 0,5 erfolgen, sodass hinsichtlich eines niedrigen, moderaten bzw. hohen Thrombogenitätsrisikos eine Ziel-INR von 3,0, 3,5 bzw. 4,0 besteht.⁷

Eine additive Thrombozytenaggregationshemmung mittels Aspirins® sollte nur bei ausgewählten Patienten nach thromboembolischem Ereignis trotz adäquater INR oder bei begleitender Atherosklerose erwogen werden, insofern das Blutungsrisiko als gering eingeschätzt wird.^{7,25,47,69}

Nach Implantation einer biologischen Prothese (nach TAVI, nach bAVR bzw. sAVR) ist gemäß den AHA/ACC- bzw. ESC/EACTS-Leitlinien eine niedrigdosierte Einnahme von ASS (Aspirin®; 75 bis 100 mg täglich) sinnvoll, insofern keine andere Indikation für eine orale Antikoagulation besteht.^{7,25,47} Laut den europäischen Richtlinien besteht nach dem 3. postoperativen Monat nach bAVR (konträr zum Prozedere nach TAVI) bei fehlender anderweitiger Indikation keine Notwendigkeit einer weiteren Thrombozytenaggregation.⁷ Weiterhin kann bei einem geringen Blutungsrisiko laut AHA/ACC anstelle der antithrombozytären Therapie eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonist (VKA) mit einer Ziel-INR von 2,5 für mindestens 3 bis zu maximal 6 Monate nach chirurgischem bAVR erfolgen.^{25,47} Gemäß ESC/EACTS wird die Erwägung einer oralen Antikoagulation mit einem VKA für einen Zeitraum von 3 Monaten empfohlen.⁷

Wenn Patienten nach bAVR nach einem abwägenden Entscheidungsfindungsprozess auf Basis des CHA₂DS₂-VASc-Scores einer kontinuierlichen Antikoagulation bedürfen, sollte prinzipiell ein Vitamin-K-Antagonist bevorzugt werden. Allerdings kann alternativ sowohl bei Patienten nach bAVR, bei welchen ein VHF vorbestand und bei denen der AKE vor mehr als 3 Monaten erfolgte, als auch bei Patienten, bei welchen sich postoperativ ein VHF manifestierte, alternativ nach 3 Monaten nach Implantation eine Therapie mit einem Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NVKA) bzw. einem direkten/neuen oralen Antikoagulans (DOAK/NOAK) erfolgen.^{7,11,25,47,76,77,148,149}

1.4 Konsequenzen für den jüngeren Patienten

Die Auswahl einer optimalen Aortenklappenprothese bei jungen Patienten wird immer noch kontrovers diskutiert.^{1,2,59,131,150}

Ungeachtet der seit der Vorstellung des orthotopen chirurgischen Aortenklappenersatzes im Jahr 1960 fortwährenden Modifikationen und kontinuierlichen Verbesserungen der Prothesenmodelle bestehen die grundsätzlichen Gesichtspunkte, Voraussetzungen sowie Limitationen mechanischer und biologischer Klappenprothesen fort, sodass noch keine optimale Aortenklappenprothese für jüngere Patienten existiert.

Wie oben zusammengefasst, zeichnen sich mechanische Aortenklappenprothesen aufgrund ihrer Konstruktion durch eine theoretisch unbegrenzte Klappenhaltbarkeit aus. Allerdings resultiert die erhöhte Thrombogenität an der künstlichen Klappenoberfläche in einer lebenslangen Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation mit Cumarinderivaten mit assoziierten Blutungskomplikationen, welche bei biologischen Prothesen insbesondere in Abwesenheit weiterer Komorbiditäten nicht indiziert ist.^{1,7,25,47,59,151}

Konträr zur ausgezeichneten Klappenhaltbarkeit nach mAVR ist die Lebensdauer biologischer Prothesen auf einen durchschnittlichen Zeitraum zwischen 10 und 20 Jahren beschränkt, sodass sich hier eine potentielle Reoperation oder Reintervention anschließt. Zudem ist die Degenerationstendenz biologischer Prothesen erfahrungsgemäß mit zunehmendem Alter geringer, woraus im Umkehrschluss eine deutlich reduzierte Klappenhaltbarkeit bei jungen Patienten zu folgern ist.^{1,116,126,131,146,150,152}

Als Konsequenz dieser Aspekte erfolgte eine stetige Aktualisierung der jeweiligen Leitlinien zum Management von Patienten mit Herzklappenerkrankungen, sodass mechanische Klappenmodelle insbesondere für jüngere Patienten und biologische Prothesen für ältere Patienten empfohlen werden.^{1,7,25,42,53,59,60,72,147}

Als Grundlage dieser Studienarbeit dienen insbesondere die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) bzw. der Europäischen Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie (EACTS), in welcher mechanische Klappenmodelle orientierend bei Patienten < 60 Jahre und biologische Prothesen bei Patienten > 65 Jahre empfohlen werden. Aufgrund dieser Orientierungshilfen verbleibt allerdings auch ein Graubereich für Patienten zwischen 60 und 65 Jahren. Nicht zuletzt betonen die europäischen Leitlinien jedoch grundsätzlich eine patientenbasierte Entscheidungsfindung nach ausführlicher Aufklärung des Patienten über eventuelle Risiken bzw. Komplikationen unter Abwägen der Vor- und Nachteile mechanischer und biologischer Prothesenmodelle. Zudem sollten neben der Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren gemeinsam den Patientenpräferenzen, deren Lebensstil und Begleiterkrankungen oder einer eingeschränkten Lebenserwartung Rechnung getragen werden.^{1,7}

Dementsprechend sollten alle möglichen chirurgischen und interventionellen Therapiekonzepte mit den oben genannten Indikationen und Kontraindikationen bzw. Vor- und Nachteilen stets bei der Therapieplanung von (jungen) Patienten mit (schwergradiger) Aortenklappenerkrankung Beachtung finden. Weiterhin müssen, wie oben beschrieben, potentielle Begleiterkrankungen und die Lebenserwartung neben den Patientenwerten und -wünschen sowie der individuellen Risikobewertung in die Entscheidungsfindung involviert werden, sodass (insbesondere bei komplexen Fällen) eine Vorstellung im interdisziplinären Herz-Team anzuraten ist.^{1,7,25,47,59}

Zudem steht die Lebensqualität junger Patienten nach Aortenklappenersatz einer bedeutend schweren Herausforderung mit der Notwendigkeit gegenüber, einen aktiven Lebensstil – inklusive der Fähigkeit am Arbeitsleben teilzunehmen und sich regelrecht körperlich zu belasten – sowie ein soziales Leben führen zu können.¹⁵⁰

Folglich ist insbesondere bei jüngeren Patienten eine intensive Auseinandersetzung mit den jeweiligen Therapieprinzipien notwendig, auch da deren antizipierte längere Lebenserwartung eine höhere Wahrscheinlichkeit für potentielle prothesen- oder antikoagulationsassoziierte Komplikationen mit sich bringt.⁵⁹

Die interventionelle Transkatheter-Aortenklappenimplantation wird als Alternative zum chirurgischen Eingriff zurzeit insbesondere bei älteren Patienten mit hohem chirurgischem Risiko oder Inoperabilität indiziert (siehe 1.3.1). Bei geringerem Risikoprofil und höheren Lebenserwartung ist sie bei jüngeren Patienten (und isoliertem schwergradigen Aortenklappenvitium) daher nur unwesentlich von Bedeutung.^{7,25,47,59,153} Langzeitdaten bei jüngeren Patienten oder bei niedrigem operativem Risiko stehen zurzeit noch aus.⁵⁹

Aktuell existieren nur wenige prospektive randomisierte Studien, welche sich mit dem Langzeitüberleben und den klappen- bzw. antikoagulationsassoziierten Komplikationen nach mAVR und bAVR beschäftigen. So berichteten Hammermeister und Kollegen nach 15 Jahren nach isoliertem AKE (Operationszeitraum: 1977-1982) über eine höhere Sterblichkeit nach bAVR ($79 \pm 3 \%$ vs. $66 \pm 3 \%$), auch da insbesondere Patienten < 65 Jahre nach vorheriger bioprothetischer Versorgung signifikant häufiger ein primäres Klappenversagen ($26 \pm 6 \%$ vs. 0%) mit signifikant erhöhter Reoperationsnotwendigkeit ($29 \pm 5 \%$ vs. $10 \pm 3 \%$) entwickelten. Allerdings manifestierten sich Blutungsereignisse häufiger bei Patienten nach mAVR ($51 \pm 4 \%$ vs. $30 \pm 4 \%$).^{59,116}

Oxenham et al. demonstrierten keinen Unterschied im Langzeitüberleben nach 20 Jahren (Operationszeitraum: 1975-1979) nach Implantation einer mechanischen Björk-Shiley® Prothese ($28,4 \pm 4,4 \%$ vs. $31,3 \pm 4,7 \%$). Allerdings hatte sich aufgrund der im Follow-Up-Zeitraum zunehmenden Notwendigkeit einer Reoperation nach bAVR mittels diverser gestenteter Prothesen ($56,2 \pm 8,4 \%$ vs. $7,4 \pm 3,0 \%$) in der kombinierten statistischen Analyse von Versterben und Reoperation für Patienten nach mAVR eine höhere Überlebenschance mit intakter Prothese eruieren lassen ($27,5 \pm 4,3 \%$ vs. $13,7 \pm 3,6 \%$). Auch hier bestätigte sich eine höhere Inzidenz von Blutungsereignissen in der Gruppe mit mechanischer Prothesenversorgung ($55,6 \pm 5,5 \%$ vs. $43,6 \pm 8,6 \%$).^{59,154} Weitere Unterschiede in Bezug auf thromboembolische Ereignisse oder klappenbezogene Komplikationen sowie Endokarditiden hatten sich zwischen den Gruppen nicht ergeben.^{116,154} Die Erkenntnisse dieser Arbeiten können allerdings aufgrund des früheren Operationszeitraums nicht uneingeschränkt in die heutige Zeit übernommen werden.⁵⁹

Darüber hinaus hatten Stassano et al. Daten von Patienten zwischen 55 und 70 Jahren nach einem Zeitraum von 13 Jahren veröffentlicht (Operationszeitraum: 1995-2003). Die Autoren hatten keinen Unterschied im Überleben (bAVR: 30,6 % vs. mAVR: 27,5 %) oder den Häufigkeiten einer Thromboembolie, eines Blutungsereignisses, einer Endokarditis oder relevanter prothesenbezogener Ereignisse eruieren können.^{59,155} Ebenso war in der Gruppe mit bioprothetischer Versorgung häufiger ein Klappenversagen eingetreten sowie eine Reoperation notwendig geworden.^{59,155}

Aktuellere Arbeiten zwischen mAVR und bAVR mit retrospektivem Studiendesign fanden ebenfalls keinen statistischen Unterschied im Langzeitüberleben nach 15 bzw. 20 Jahren.^{131,150,152} Ruel und Kollegen hatten bei einer unter 60-jährigen Studienpopulation bzw. bei Patienten zwischen 18 und 50 Jahren keinen Überlebensvorteil nach einem Zeitraum von 15. bzw. 20 Jahren für einen jeweiligen Aortenklappentyp nachweisen können.^{150,152} Hinsichtlich einer 50- bis 69-jährigen Studienkohorte, bei welcher ein isolierter AKE im Zeitraum von 1997 bis 2004 durchgeführt worden war, hatte sich weiterhin für Patienten mit biologischem Aortenklappenersatz mittels einer gerüsthaltigen Prothese nach 15 Jahren eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Reoperation (12,1 % vs. 6,9 %) bei demgegenüber signifikant niedriger Wahrscheinlichkeit eines größeren Blutungsereignisses demonstrieren lassen (6,6, % vs. 13,0 %).¹³¹ In zwei Studien ließ sich nach 10 bzw. 15 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich eines (ischämischen) Strokes belegen.^{131,150} Allerdings wurden mechanische Prothesen durch Ruel et al. auch als signifikanter Risikofaktor für ein schlaganfallassoziertes Versterben herausgestellt.¹⁵²

In einer Meta-Analyse resümierten Lund et al., dass die Auswahl der Klappenprothese nicht alleinig nach dem Patientenalter erfolgen sollte, da sich zwischen mechanischen oder bioprothetischen gerüsthaltigen Aortenklappen kein altersabhängiger Unterschied in der Risikofaktor-korrigierten Gesamtsterblichkeitsrate hatte zeigen lassen.^{59,156}

Zusammenfassend hatte sich in Bezug auf das Langzeitüberleben aktueller Studien zwischen Patienten mit mAVR und bAVR kein wesentlicher Unterschied in den oben genannten Studien ergeben. Dennoch gingen mit Implantation einer biologischen Prothese eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Klappendysfunktion mit notwendiger Reoperation einher, während sich bezüglich der Patienten mit mechanischer Prothese mitunter häufiger Blutungskomplikationen manifestierten.

Allerdings wurden in all diesen Studien herkömmliche auf einen Stent aufgebrachte biologische Aortenklappenprothesen verwendet. Ein langfristiger Vergleich gerüstloser biologischer Prothesen (sAVR) mit mechanischen Aortenklappenprothesen (mAVR) bei jungen Patienten steht aktuell noch aus und ist dementsprechend umso mehr Bedeutung beizumessen.

1.5 Gegenstand, Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Als Alternative zu biologischen gestenteten Prothesen wurde in den 1990er Jahren der biologische gerüstlose Aortenklappenersatz (sAVR) mit Intention einer modifizierten hämodynamischen Dynamik mit erhoffter verbesserter Klappenhaltbarkeit vorgestellt. In der Zwischenzeit zogen verschiedene Studien kontroverse Rückschlüsse hinsichtlich der Langzeitergebnisse von gerüstlosen Aortenklappenprothesen.^{1,68,120,121,137-140,157,158}

Zwar konnten, wie oben beschrieben, Langzeituntersuchungen inklusive einer Meta-Analyse verbesserte hämodynamische Flusseigenschaften und eine vergrößerte Klappenöffnungsfläche nach sAVR mit mittelfristigem Überlebensvorteil gegenüber konventioneller gerüsthaltiger Bioprothesen belegen, allerdings konnte die erwartete verbesserte Langzeitklappenhaltbarkeit im Vergleich zum Aortenklappenersatz mit gerüsthaltigen biologischen Prothesen nicht bestätigt werden, sodass die Verwendung ungestenteter Bioprothesen immer noch umstritten ist.^{1,59,68,118,121,125,128,132}

Zudem konzentriert sich die Vielzahl an bestehender Literatur zwischen mechanischen und biologischen Aortenklappenprothesen auf die herkömmlichen gerüsthaltigen Prothesen.

Nun sollen in der vorliegenden klinischen Studie mittels retrospektiver Analyse sowohl die kurzfristigen intrahospitalen Ergebnisse inklusive einer Manifestation von Komorbiditäten und der intrahospitalen Mortalität als auch nach telefonischem und/oder postalischem Follow-Up die Langzeitergebnisse inklusive der Morbidität und Mortalität nach Implantation biologischer gerüstloser Aortenklappenprothesen (sAVR) als Alternative zu mechanischen Modellen bei Propensity Score gematchten jungen Patienten (< 60 Jahre) herausgestellt werden, bei welchen der mechanische Aortenklappenersatz gemäß den gültigen Leitlinien prinzipiell die Erstlinientherapie darstellt, solange keine Kontraindikationen bestehen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit stellt eine Langzeitanalyse einer Patientenkohorte dar, welche zwischen Januar 1993 und Dezember 2002 einen chirurgischen Aortenklappenersatz in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhalten hat und deren Alter zum Operationszeitpunkt ≤ 60 Jahre betrug.

Als Ausschlusskriterien galten kongenitale Herzdefekte, ein vorheriger Ersatz einer der vier Herzklappen inklusive einer Ross-Operation, ein zeitgleicher Eingriff an einer anderen Herzklappe (hier vor allem eine simultane Mitralklappenrekonstruktion bzw. ein Mitralklappenersatz) während des durchgeführten Aortenklappenersatzes sowie Notfallereignisse wie eine Aortenruptur oder eine Typ-A-Aortendissektion. Die kurz- und langfristigen Ergebnisse der Studienkohorte wurden durch die Recherche krankenhauserinterner Protokollierungsprogramme, durch ein telefonisches und/oder postalisches Follow-Up sowie durch Kontaktaufnahme mit dem Einwohnermeldeamt ermittelt.

2.2 Satzung der Grundsätze zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis

Bei der Erstellung dieser klinischen Studie wurde stets die Satzung der Charité zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis beachtet. Alle Patientendaten wurden anonymisiert. Die gesamte Datenakquise erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Protokollnummer EA1/252/13 vom 26.09.2013).

2.3 Studienendpunkte

Primärer Studienendpunkt: *Versterben jeglicher Ursache*

Sekundäre Studienendpunkte:

- *Reoperation bzw. Reintervention*

oder Ereignisse wie

- *ein Schlaganfall (Stroke),*
- *eine operationsbedürftige Endokarditis oder*
- *ein schwerwiegendes Blutungsereignis*

Als *30-Tages-Krankenhaussterblichkeit* (intra-hospitale Mortalität innerhalb von 30 Tagen; prozedurale Letalität) wurden alle intra-hospitalen Todesereignisse innerhalb von 30 Tagen nach primärem Aortenklappenersatz definiert, während ein Versterben aufgrund jeglicher Ursache sowie nach jeglichem Zeitintervall nach Operation als *intra-hospitale Mortalität* verstanden wurde, insofern der Studienteilnehmer nicht bereits aus dem Krankenhaus entlassen worden war.^{146,159} Die *unmittelbar prozedurale Sterblichkeit* sollte intra-prozedurale Ereignisse erfassen, welche zu einem sofortigen oder nachfolgenden Tod innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff führten.¹⁴⁶

Bei Versterben der Studienteilnehmer wurde – sofern möglich – die Todesursache ermittelt, präzise charakterisiert sowie klassifiziert, ob diese als *kardial* bzw. *kardiovaskulär* oder *nicht-kardial* bzw. *nicht-kardiovaskulär* einzuschätzen war.

Unter einem *kardiovaskulären Versterben* wurde sowohl ein Tod unmittelbar kardialer Genese (z. B. Myokardinfarkt, Herzbeutelamponade, Verschlechterung der Herzinsuffizienz) sowie ein Tod durch nicht-koronare Gefäßerkrankungen wie neurologische Ereignisse, eine Lungenarterienembolie (LAE), ein rupturiertes Aortenaneurysma, eine Aortendissektion oder andere Gefäßerkrankungen als auch alle verfahrensbedingten Todesfälle, einschließlich der Todesfälle im Zusammenhang einer potentiellen Komplikation des Verfahrens oder einer Behandlung einer manifestierten Komplikation und alle klappenbedingten Todesfälle, einschließlich struktureller oder nicht-struktureller valvulärer Funktionsstörungen oder andere (klappenbedingte) unerwünschte Ereignisse zusammengefasst.¹⁴⁶

Zusätzlich wurde im Falle einer kardialen bzw. kardiovaskulären Genese geprüft, ob das Versterben als *klappenbedingt* oder *nicht-klappenbedingt* zu interpretieren war.¹⁴⁶

Als *kardiale klappenbedingte Todesursache* wurden alle Todesereignisse definiert, bei welchen aufgrund einer strukturellen Klappenschädigung oder aufgrund einer nicht-strukturellen Klappenfunktionsstörung ein Versterben eintrat. Unter diese Definition fielen Krankheitsbilder wie eine Klappenthrombose, eine klappenbedingte Thromboembolie, ein klappenbedingtes Blutungsereignis, eine Klappenendokarditis oder ein in Folge einer Reoperation oder Reintervention manifestiertes Todesereignis.^{145,159}

Unter einem *kardialen nicht-klappenbedingten Versterben* wurden beispielsweise ein Congestive Heart Failure (CHF) im Sinne einer Herzinsuffizienz, eine akute myokardiale Infarzierung oder dokumentierte Arrhythmien zusammengefasst.¹⁵⁹

Als *Klappenthrombose* wurde eine nicht infektiös bedingte behandlungsbedürftige Thrombusformation bezeichnet, welche sich an bzw. nahe der operierten Aortenklappenprothese manifestierte, die Klappenfunktionsfähigkeit beeinträchtigte, somit (zumindest teilweise) zu einer Okklusion des Ausflusstraktes führte und dessen Größe als ausreichend groß eingeschätzt wurde, um eine Behandlung zu rechtfertigen.^{145,146,159}

Als *nicht-kardiovaskuläres Versterben* war jedes Todesereignis zu verstehen, bei welchem die hauptsächliche Todesursache eindeutig nachvollzogen werden konnte und auf eine andere Erkrankung zurückzuführen war (z. B. Trauma, Krebs, Suizid).¹⁴⁶

Ein *unbekanntes Todesereignis* stellten alle Todesereignisse dar, deren Ursache und deren Einfluss auf die operierte Aortenklappe unbekannt waren.^{145,146,159}

Eine *Reoperation* bzw. *Reintervention* wurde als erneuter chirurgischer Eingriff bzw. eine mittels eines interventionellen Verfahrens durchgeführte Implantation inklusive einer Reparatur, Rekonstruktion, Adjustierung oder eines Ersatzes der Aortenklappenprothese definiert, während anderweitige thoraxchirurgische bzw. kardiovaskuläre Eingriffe (auch an anderen Herzklappen) nicht als erneute Operation gewertet wurden.^{145,159}

Zusätzlich zur chirurgischen Reoperation wurden eine enzymatische- sowie eine Ballondilatation im Rahmen einer aortalen Ballonvalvuloplastie, eine interventionelle Manipulation, Repositionierung oder andere katheterbasierte Interventionen bezüglich klappenbezogener Komplikationen ebenfalls als Reintervention charakterisiert.¹⁴⁵

Eine *strukturelle Klappendegeneration* beschrieb alle Funktionsänderungen einer Aortenklappenprothese (Abnahme der funktionellen Klasse nach NYHA), welche auf eine intrinsische Abnormalität zurückzuführen waren, welche in einer Aortenklappenprothesenstenose oder -insuffizienz resultierten.¹⁵⁹ Dies umfasste unter anderem einen Verschleiß, einen Bruch, eine Verkalkung, eine Ruptur eines Klappensegels, (im Falle herkömmlicher Bioprothesen eine Stentmigration) oder eine Zersprengung der Naht von Klappenbestandteilen einer Aortenklappenprothese.^{145,159}

Konträr dazu wurde eine *nicht-strukturelle Klappendegeneration* als eine Dysfunktion aufgrund einer Abnormalität gewertet, welche eine Stenosierung oder Regurgitation über der Aortenklappenprothese bedingte und nicht intrinsischer Genese war.

Beispiele umfassten den Einschluss von Pannus, Gewebe oder Nahtmaterial, ein paravalvuläres Leck, eine unangemessene Größenauswahl oder Positionierung der Prothese, ein Restleck oder eine Obstruktion aufgrund des Implantationsprozesses und das Auftreten einer klinisch wichtigen hämolytischen Anämie.^{145,159}

Als *thromboembolisches Ereignis* wurde jedes Ereignis beschrieben, das durch einen embolischen Verschluss ein neurologisches Ereignis oder ein nicht-cerebrales embolisches Ereignis hervorrief.¹⁴⁵ Ein *neurologisches Ereignis* wiederum charakterisierte jedes zentrale neu eingetretene neurologische Defizit, ungeachtet einer temporären oder permanenten fokalen oder globalen Manifestation.¹⁴⁵

Ein *nicht-cerebrales embolisches Ereignis* stellte einen dokumentierten Embolus dar, welcher eine komplette oder partielle Obstruktion einer peripheren Arterie auslöste.¹⁴⁵

Als *neu aufgetretene neurologische Dysfunktion* wurden überdies alle neurologischen Ereignisse inklusive eines peripheren neurologischen Defizits benannt, welche sich postoperativ manifestierten. Eine postoperativ benannte neurologische Symptomatik, welche Resultat eines präoperativ ereigneten neurologischen Ereignisses war, wurde nicht als neu manifestiertes neurologisches Ereignis gewertet.¹⁴⁵

Ein *Schlaganfall (Stroke)* wurde als ein akutes hämorrhagisches oder ischämisches cerebrovasculäres Ereignis auf cerebraler, spinaler oder retinaler Ebene (Veränderung der Bewusstseinssebene, Hemiplegie, Hemiparese, Taubheitsgefühl oder sensorischer Verlust einer Körperseite, Dysphasie oder Aphasie, Hemianopsie, Amaurosis fugax) definiert, welches ein permanentes fokales oder globales neurologisches Defizit mit sich zog, welches länger als 24 Stunden fortbestand und üblicherweise mittels Neuroimaging (cerebrale Magnetresonanz- und/oder Computertomographie) darstellbar war oder kürzer als 24 Stunden andauerte oder unabhängig von der Dauer zum Versterben führte. Als *ischämischer Schlaganfall* wurde eine akute Episode einer fokalen cerebralen, spinalen oder retinalen Dysfunktion durch Infarzierung des zentralnervösen Gewebes definiert, während ein *hämorrhagischer Schlaganfall* durch eine intraparenchymale, intraventrikuläre oder subarachnoidale Blutung verursacht worden ist.^{145,146}

Eine *transiente ischämische Attacke (TIA)* mit einer vollständigen Reversibilität der Symptomatik üblicherweise innerhalb von 1 bis 2 Stunden aber grundsätzlich innerhalb von 24 Stunden bzw. eine lediglich kurzzeitige Dauer eines neurologischen Defizits als Hinweis auf eine vorübergehende cerebrale, spinale oder retinale Ischämie wurden bei fehlendem Nachweis einer akuten Infarzierung oder einer Hämorrhagie im Neuroimaging als neurologisches Ereignis ausgeschlossen bzw. von einem Stroke abgegrenzt.^{145,146,159}

Vorliegende Kriterien (absoluter Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/l}$), prozentualer Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 50 % (auf das 1,5-Fache des Ausgangswertes) oder Verminderung der Urin-Ausscheidung auf $< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 Stunden) konnten als *akutes Nierenversagen (ANV)* verstanden werden.^{146,160}

Alle Infektionen einer Aortenklappenprothese, welche einer Reoperation bedurften und bei welchen sich intraoperativ (im Rahmen einer Reoperation) ein Abszess, eine paravalvuläre Leckage, Pus und/oder Vegetationen an der jeweiligen Prothese und bei welchen sich anschließend durch eine histopathologische und/oder bakteriologische Befundung eine bakterielle Infektion hatte nachweisen lassen, wurden als *operationsbedürftige Endokarditis* benannt.^{145,146,159}

Als schwerwiegendes *Blutungseignis* wurde jede Episode einer internen oder externen Blutung benannt, entweder mit Abfall des Hämoglobinwertes ≥ 3 g/dl oder Erforderlichkeit einer Transfusion oder welche eine Hospitalisierung oder bleibende Verletzung verursachten oder aber eine Operation notwendig machten, unabhängig von der Einnahme einer antikoagulatorischen oder antithrombozytären Therapie.^{145,146,159,161,162}

Die aufgetretenen Komplikationen wurden im Falle einer Reoperation nur bis zu diesem operativen bzw. interventionellen Eingriff als Folge des initialen Eingriffs gewertet und dementsprechend in die Wertung aufgenommen. Reoperierte Patienten wurden fortlaufend nachverfolgt und in die Überlebensanalyse des primären Verfahrens integriert.

2.4 Literaturrecherche

Im Vorfeld der Datenakquise wurde ein Datenblatt mit zu erhebenden, im Rahmen eines Aortenklappenersatzes relevanten kardiovaskulären Einflussfaktoren sowie Gesichtspunkten angefertigt, um eine einheitliche und informative Ermittlung von patientenbezogenen Daten zu gewährleisten und die zu untersuchenden Parameter der Patientendaten adäquat und vergleichbar festzuhalten. Maßgeblich für die Auswahl dieser Faktoren war eine Literaturrecherche diverser Publikationen, die sich mit ähnlichen repräsentativen Patientenkohorten beschäftigten, welche einen operativen AKE verschiedener Typen von etablierten Aortenklappenprothesen erhalten haben, und deren Langzeitergebnisse sich hinsichtlich Überlebens- und Reoperationsraten ähnlich zur vorliegenden Studienarbeit darstellten.

2.5 Durchführung des kardiochirurgischen Aortenklappenersatzes

Der kardiochirurgische Aortenklappenersatz wurde gemäß dem institutionellen Protokoll der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. In Kürze: Nach kompletter bzw. partieller medianer Sternotomie konnte ein kardiopulmonaler Bypass durch Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Atriums initiiert werden. Durch Infusion einer hyperkaliämischen Lösung wurde ein kardioplegischer Arrest induziert.

Die Aorta ascendens wurde in etwa ein bis zwei Zentimeter oberhalb der Kommissuren mittels eines transversalen Schnitts eröffnet. Nach Resektion der strukturell veränderten Herzklappe und durch annuläre Dekalzifikation wurde die Größe des Annulus mithilfe von Ball-Sizern gemessen. Im Anschluss wurde die Aortenklappe mittels der jeweiligen Aortenklappenprothese ersetzt. Die Verteilung der implantierten Prothesenmodelle der Gesamt-Kohorte bzw. der Kohorte nach Propensity Score-Matching lässt sich den Tabellen 18 bzw. 34 entnehmen.

Die Implantationstechniken umfassten die subkoronare Technik, den Aortenwurzelersatz (Root-Replacement) und die Inclusion Cylinder-Technik, letztere wurde lediglich bei Patienten durchgeführt, welche einen sAVR erhielten.

Die Implantation aller gerüstlosen biologischen Prothesen wurde mittels fortlaufender Naht mit 4-0 Prolene in der annulären Nahtreihe, in der distalen Nahtreihe im Falle einer subkoronaren Implantation mittels fortlaufender Naht mit 5-0 Prolene bzw. im Falle eines Aortenwurzelersatzes oder einer Implantation mittels Inclusion Cylinder-Technik mit 4-0 Prolene realisiert, während alle mechanischen Aortenklappenprothesen mithilfe einer horizontalen Matratzennaht vernäht worden sind. Bei Notwendigkeit einer Reimplantation der Koronarien wurden diese mittels fortlaufender Naht mit 5-0 Prolene durchgeführt.

Bei allen Reoperationen wiederum ist der Zugangsweg eine mediane Sternotomie gewesen. Nach oben beschriebener Kanülierung und Initiierung eines kardioplegischen Arrests wurde die betroffene Prothese entweder debridiert oder durch eine weitere Prothese ersetzt.

Nachfolgend wurden potentielle Begleiteingriffe wie ein koronararterieller Bypass durchgeführt, welcher z. B. durch Mobilisation und Anastomosierung der linken Arteria thoracica interna (LIMA) oder alternativ mittels eines aortokoronaren Venenbypasses (ACVB) mit der Vena saphena magna mit dem stenosierten Bereich der jeweiligen Koronararterie realisiert wurde.⁶ Postoperativ wurde bei allen Patienten mit mAVR eine Antikoagulation mit Marcumar® bzw. Falithrom® initiiert.

2.6 Erfassung der Patientendaten

Nach Anforderung und Durchsicht der jeweiligen Patientenakten, Operationsberichte und Patientenkurven sowie der klinikinternen Protokollierungsprogramme konnten die jeweiligen präoperativen Komorbiditäten mit potentiellen Auswirkungen auf die (kardio-vaskuläre) Morbidität und Mortalität eruiert werden. Zudem wurden patientenbezogene Risikofaktoren und Laborparameter, operationsbezogene Angaben, Vorgehensweisen und Operationstechniken sowie intraoperative Problematiken und Komplikationen identifiziert und postoperative Komorbiditäten und Laborparameter erhoben; auch um eine Korrelation zwischen diesen und dem Status bei Entlassung ziehen zu können.

2.6.1 Durchführung des Propensity Score-Matchings

Nach Festlegung und Überprüfung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 384 Patienten in der *Gesamt-Kohorte*, von denen 158 Patienten (Gruppe B) einen biologischen gerüstfreien AKE (sAVR) und 226 Patienten (Gruppe M) einen mechanischen Aortenklappenersatz (mAVR) erhalten haben (siehe Tabelle 8).

Verteilung biologischer und mechanischer Aortenklappenprothesen						
	Anzahl vor Ausschluss (n=524)	%	Anzahl ausgeschlossen (n=140)	%	Anzahl nach Ausschluss (n=384)	%
Biologische Aortenklappenprothesen	217	41,41	59	42,14	158	41,15
Mechanische Aortenklappenprothesen	307	58,59	81	57,86	226	58,85
insgesamt	524	100	140	100	384	100

Tabelle 8: Verteilung der biologischen vs. mechanischen Aortenklappentypen vor und nach Ausschluss

Um einen repräsentativen Vergleich bezüglich der Langzeitkomplikationen bzw. der primären und sekundären Endpunkte von Mortalität und Reoperation bzw. Überleben und Freiheit-von-Reoperation am Follow-Up-Datum ziehen zu können und die Unterschiede zwischen beiden Gruppen auszugleichen, wurde ein statistisches Matching mittels SPSS – basierend auf der Erstellung eines Propensity Scores nach Rosenbaum – realisiert.¹⁶³

Dahingehend wurde – auf Basis einer 1:1 Zuteilung – ein bezüglich mechanischer bzw. biologischer Prothesentypen gleich verteiltes balanciertes Patientenkollektiv bestehend aus 132 Patienten generiert, die sogenannte *Kohorte nach Propensity Score-Matching*. Dementsprechend verteilten sich jeweils 66 Studienteilnehmer auf Gruppe B (sAVR) und Gruppe M (mAVR), wie in unten folgender Abbildung 1 visualisiert.

Die im Propensity Score-Matching relevante Kovariate war das Alter bei Operation zwischen der Kohorte mit biologischem und mit mechanischem AKE. Die während des Matchingprozesses als Faktoren verwendeten präoperativen Angaben, Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten umfassten darüber hinaus das Operationsjahr, das Geschlecht, Krankheitsbilder wie die arterielle und pulmonale Hypertonie, das Vorliegen einer Endokarditis, eines Diabetes mellitus, einer KHK, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), einer Dilatation der Aorta ascendens, eines permanenten Vorhofflimmerns, einer chronischen Erkrankung der Nieren oder der Leber, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), einer chronischen neurologischen Erkrankung, einer Störung der Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktion oder einer malignen Erkrankung in der Patientenanamnese.

Nebst dem wurden die Klassifikation der Herzinsuffizienz gemäß NYHA sowie die Gradeinteilung der LVEF (normal: > 50 %; moderat eingeschränkt: ≤ 50 % sowie > 30 %; ausgeprägt eingeschränkt: < 30 %) und die Ausprägung der führenden Aortenklappen-erkrankungen (AS vs. AI) in das Matching involviert.

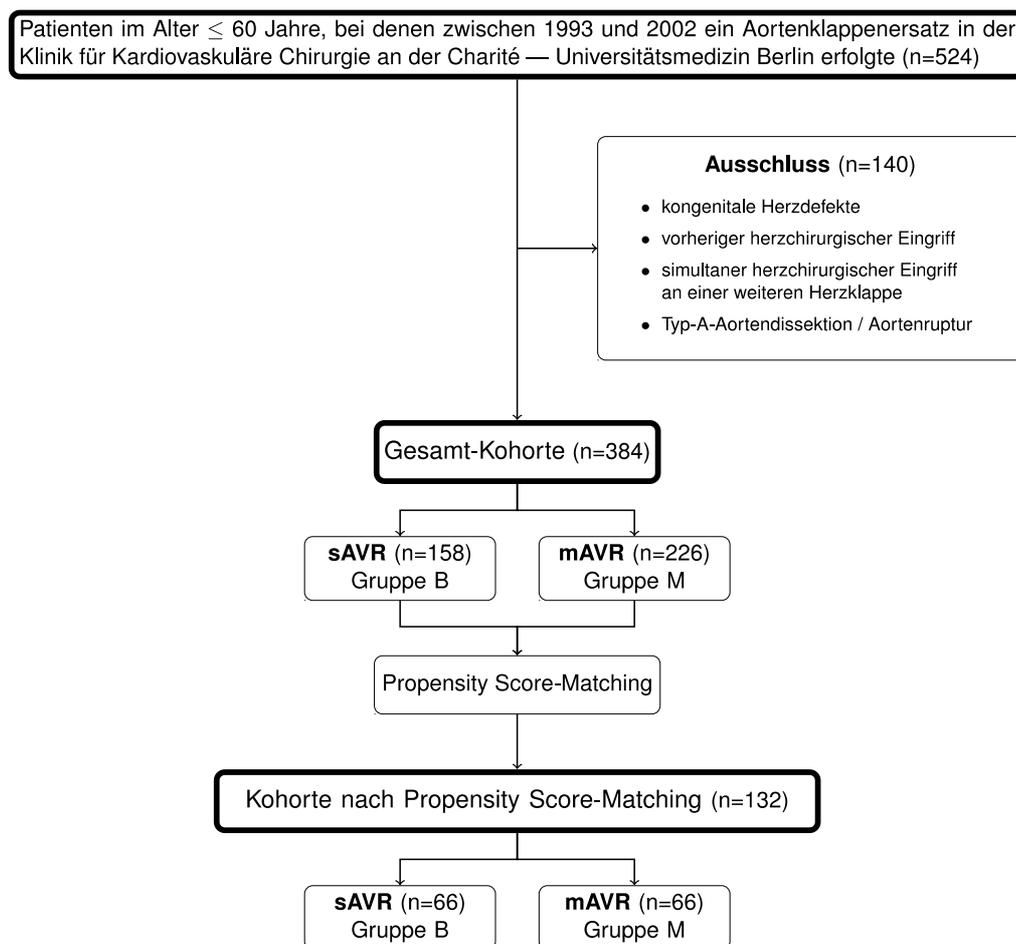


Abbildung 1: Flussdiagramm: **Erstellung der Kohorte nach Propensity Score-Matching** nach Ausschluss und Propensity Score-Matching

Um die Sensitivität und Spezifität des Matchingprozesses einschätzen zu können bzw. dessen Vorhersagefähigkeit zu überprüfen, wurde eine Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve) erstellt; die Fläche unter der Kurve für das Modell betrug 0,92.

2.6.2 Erfassung der Langzeitergebnisse

Als Zeitpunkt des Follow-Ups wurde der 28. Mai 2018 festgelegt, anhand dessen alle Berechnungen zu den Zeiträumen von Sterblichkeit und Reoperation nach AKE durchgeführt sowie das Vorliegen von sekundären Studienendpunkten (schwerwiegende Blutungsereignisse, Schlaganfall (Stroke) oder Endokarditiden) abgefragt worden sind. Für die Kohorte nach Propensity Score-Matching konnten im Rahmen des Follow-Ups durch eine telefonische und/oder postalische Kontaktaufnahme der verbliebenen Studienteilnehmer mittels eines einheitlichen klinischen Fragebogens sowie durch Zugriff auf digitalisierte Patientendaten über krankenhauserne Protokollierungsprogramme studienrelevante Faktoren ermittelt werden.

Diesbezüglich konnte nachvollzogen werden, ob sich spezifische kardiovaskuläre Komorbiditäten oder Langzeitkomplikationen wie Blutungsereignisse, Endokarditiden und Schlaganfälle manifestierten, die mit einem AKE bzw. der spezifischen Auswahl des Prothesentyps und der potentiellen damit einhergehenden Notwendigkeit einer antithrombozytären bzw. antikoagulatorischen Therapie – auch unter Berücksichtigung vorliegender begleitender Komorbiditäten – gehäuft aufgetreten sein können. Weiterhin konnten ein eventuelles Todesereignis, die aktuelle antikoagulative bzw. antithrombozytäre Medikation oder eine etwaige Reoperation oder Reintervention inklusive deren Zeitpunkt, Indikation sowie der Auswahl der neu implantierten Prothese erfasst werden.

Um den primären Studienendpunkt des Versterbens exakt beantworten zu können, musste registriert werden, ob die jeweiligen Patienten an einem spezifischen Datum lebten oder bereits verstorben waren. Dementsprechend wurde ferner das Berliner Einwohnermeldeamt bzw. bei Wohnsitz außerhalb Berlins das jeweilig zuständige Einwohnermeldeamt zu Hilfe gezogen, um aktualisierte Anschriften oder ein exaktes Todesdatum zu erhalten.

Reoperation, Morbidität und Mortalität wurden gemäß den aktuellen Leitlinien nach Akins und den aktuellen VARC-2-Kriterien sowie BARC-Kriterien beschrieben.^{145,146,161}

2.7 Statistische Analyse

Es erfolgte die Erstellung einer übersichtlichen Datenbank mit allen studienrelevanten Variablen und Parametern der präoperativ erhobenen Komorbiditäten, Risikofaktoren und Organfunktionen, um diese zur Einfluss- und Risikostratifizierung im Zuge des Follow-Ups hinsichtlich eines potentiellen statistisch signifikanten Einwirkens auf die intrahospitale Mortalität sowie im Langzeitverlauf sowohl auf das Langzeitüberleben als auch auf die Langzeit-Freiheit-von-Reoperation zu untersuchen.

Die Durchführung der deskriptiven Statistik wurde mittels des Programms SPSS (Version 24.0) realisiert. Bei den durch SPSS errechneten Werten der deskriptiven Statistik handelte es sich das arithmetische Mittel, den Mittelwert, das Maximum und Minimum inklusive der Spanne der Daten. In ihrer Gesamtheit wurde die deskriptive Statistik für metrische Variablen in Form des Mittelwertes \pm Standardabweichung als Maß der Streuung sowie für kategoriale Variablen als absolute Häufigkeiten der jeweiligen Parameter mit prozentualem Anteil wiedergegeben.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit, die Freiheit-von-Reoperation sowie die Freiheit-von-reoperationsbedürftiger-Endokarditis wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse errechnet. Weiterhin gelang die Errechnung der (totalen, medianen und durchschnittlichen) Follow-Up-Zeit und der Prothesenhaltbarkeit (Klappenjahre).

Des Weiteren wurde für die Berechnungen der Langzeitanalysen bis zu einem spezifischen Zeitpunkt angenommen, dass ein gewisses Ereignis nicht eingetreten ist, falls entweder der Follow-Up-Zeitpunkt erreicht wurde oder der Patient bis zum Follow-Up-Zeitpunkt bereits verstorben war, ohne dass sich das jeweilige Ereignis manifestierte. Auf diese Weise wurde ermittelt, bis zu welchem sicheren Zeitpunkt die Patienten definitiv nicht reoperiert worden waren bzw. noch lebten. In diesem Patientenkollektiv von 132 Patienten konnten jedoch alle notwendigen Informationen in Bezug auf den primären Endpunkt eruiert werden, sodass die Completeness of Follow-Up 100 % beträgt.

Hinsichtlich der Freiheit-von-Reoperation war aufgrund eines frühzeitigen Versterbens im Follow-Up-Zeitraum oder einer nicht möglichen Kontaktaufnahme bei 21,21 % des Patientenkollektivs eine sichere Aussage bezüglich des Reoperationsstatus zum Zeitpunkt des Follow-Ups nicht möglich, wodurch der zuletzt sicher benennbare Zeitpunkt ohne Reoperation unter Zuhilfenahme bereits vorliegender Daten ermittelt wurde.

Der Vergleich von Überlebensraten oder das Eintreten eines Ereignisses in zwei Stichproben bzw. beiden Behandlungsgruppen wurde in ein Diagramm abgetragen und anschließend mittels des Log-Rank-Tests geprüft, bei welchem die ereignisfreien Zeiten inferenzstatistisch miteinander verglichen wurden.

Das Überleben nach 5, 10, 15 und 20 Jahren sowie zum Follow-Up-Zeitpunkt wurde anhand der Überlebensstabelle abgelesen. Es erfolgte ein kongruentes Vorgehen hinsichtlich der Ereignisse für die Berechnung der Freiheit-von-Reoperation und Freiheit-von-reoperationsbedürftiger-Endokarditis. Es schloss sich eine graphische Darstellung des Langzeitüberlebens und der Freiheit-von-Reoperation der Studienpopulation an.

Das Überleben der deutschen Gesamtbevölkerung mit identischer geschlechtlicher- und Altersverteilung wie die Studienkohorte wurde diesbezüglich mithilfe der zugehörigen Sterbetafel des Statistischen Bundesamtes (1997-1999) errechnet, indem jeweils ein Ein-Jahres-Intervall verwendet wurde, welches dem Alters- und Geschlechtsverhältnis der Studienpopulation entsprach.

Nach Propensity Score-Matching wurde für die gesamte Kohorte nach Propensity Score-Matching als auch gesondert für die jeweiligen Patientengruppen mit sAVR vs. mAVR ein univarieller Kurvenvergleich für Überleben und Freiheit-von-Reoperation für folgende präoperative Variablen bzw. Komorbiditäten mittels Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt: Geschlecht, Alter, Body-Maß-Index (BMI), isoliertes bzw. kombiniertes Vitium, führende Aortenklappenerkrankung, präoperativ vorliegende Endokarditis innerhalb von 30 Tagen, Einteilung gemäß NYHA, Congestive Heart Failure (CHF), Einteilung der LVEF, präoperativer Herzrhythmus (Sinusrhythmus vs. VHF), präoperative Herzschrittmacherimplantation, KHK oder Myokardinfarkt innerhalb 90 Tagen präoperativ, Dilatation oder Aneurysma der Aorta ascendens (AAA), arterieller bzw. pulmonaler Hypertonus, instabile Angina, COPD, chronische Leber- oder Nierenerkrankung, Einteilung der Nierenfunktion gemäß GFR, präoperative Dialyse, Diabetes mellitus, extrakardiale Gefäßerkrankung inklusive pAVK, neurologische Dysfunktion bzw. cerebrovaskuläre Erkrankung, thromboembolisches Ereignis, malige Erkrankung und Gerinnungs- und Thrombozytenfunktionsstörung. Ebenso erfolgte der Kurvenvergleich für intraoperative Einflussfaktoren wie Operationsindikation und -zeitpunkt, Sternotomie, Implantationsart und Klappengröße, Begleiteingriff und postoperativ aufgetretene Komplikationen.

Univarielle Kurvenvergleiche wurden für Merkmale mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % der absoluten Fälle bei Vorliegen eines p-Wertes $\leq 0,05$ mittels des Log-Rank-Tests im Rahmen der Langzeitanalyse durch Kaplan-Meier als signifikant bewertet.^{145,159}

Aufgrund der niedrigen Fallzahl der Ereignisse pro Variable, welche mindestens 10 betragen sollte, um eine valide statistische Aussage (re-)konstruieren zu können, und aufgrund der vorherigen Auswahl und Zuteilung der Studienteilnehmer in ein gematchtes Studienkollektiv, wurde auf eine multivarielle Risikostratifizierung mittels Cox-Regression mit proportionalem Hazard-Modell verzichtet.^{145,164,165}

Die sonstigen Gruppenvergleiche bezüglich unabhängiger intervallskalierter Variablen der Gesamt-Kohorte wurden nach Testung auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests und Kolmogorov-Smirnov-Tests mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Hier musste bei p-Werten unterhalb des vorgegebenen Signifikanzniveaus $\leq 0,05$ die Nullhypothese einer nicht-normalverteilten Variable abgelehnt und dahingehend eine Normalverteilung angenommen bzw. bei p-Werten $\geq 0,05$ eine Normalverteilung abgelehnt werden. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde alternativ auf den nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen. Im Gegensatz dazu erfolgte die Berechnung abhängiger gepaarter Variablen der Kohorte nach Propensity Score-Matching aufgrund der durch das Propensity Score-Matching generierten Patientenpaarung mithilfe des T-Tests für abhängige Stichproben. Der Vergleich metrischer Variablen zwischen prä-, peri- und postoperativen Komorbiditäten, Risikofaktoren und Organfunktionen ist ebenfalls aufgrund der zeitlichen Abhängigkeit mittels des T-Tests für abhängige Stichproben erfolgt. Bei nicht-normalverteilter, jedoch abhängiger Variable wurde stattdessen der nicht-parametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet.

Ansonsten wurden Unterschiede bezüglich nominalskalierter bzw. ordinaler Variablen beider Gruppen innerhalb der Gesamt-Kohorte bzw. bezüglich ordinaler Variablen der Kohorte nach Propensity Score-Matching mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson angeführt. Falls hier die erwartete Häufigkeit ≤ 5 ausfiel und der Chi-Quadrat-Test für zwei dichotome Variablen durchgeführt worden ist, wurde an dieser Stelle die Berechnung durch den exakten Test nach Fisher angegeben. Nominalskalierte dichotome Variablen der Kohorte nach Propensity Score-Matching wurden analog aufgrund der durch das Matching erzeugten Abhängigkeit mittels des McNemar-Tests in Hinsicht auf einen signifikanten Einfluss getestet.

Die durchgeführten Tests waren stets zweiseitig. Bei der Bestimmung des Signifikanzniveaus wurde allseits grundsätzlich ein p-Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angenommen. Eine Tendenz beschrieb einen p-Wert $\leq 0,10$.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.2. Daten der Gesamt-Kohorte

Die grundlegenden und präoperativen Patientencharakteristika der Gesamt-Kohorte sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt; hier ergaben sich vor dem Matching noch einige statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Studienpopulation.

Grundlegende Charakteristika der Gesamt-Kohorte				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) (± Standardabweichung)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Demographische Daten				
Durchschnittliches Alter in Jahren (Spanne)	52,02 (24,21 - 60,99)	53,94 (24,44 - 60,92)	50,68 (24,21 - 60,99)	0,000
Alter > 55 Jahren	175 (45,57)	92 (58,23)	83 (36,73)	0,000
Geschlecht				
männlich	298 (77,60)	125 (79,11)	173 (76,55)	0,553
weiblich	86 (22,40)	33 (20,89)	53 (23,45)	
Durchschnittliche Körpergröße in Metern	1,72 (± 0,09)	1,73 (± 0,08)	1,72 (± 0,09)	0,191
Durchschnittliches Körpergewicht in Kilogramm	77,65 (± 14,37)	77,29 (± 14,24)	77,90 (± 14,48)	0,684
Durchschnittlicher BMI (kg/m ²)	26,13 (± 4,06)	25,82 (± 4,06)	26,35 (± 4,05)	0,450
Einteilung Body Maß Index (BMI)				
BMI < 25,00	150 (39,37)	62 (40,00)	88 (38,94)	0,835
BMI 25,00 - 29,99	173 (45,41)	73 (47,10)	100 (44,25)	0,583
BMI 30,00 - 34,99	47 (12,34)	18 (11,61)	29 (12,83)	0,722
BMI 35,00 - 39,99	10 (2,62)	2 (1,29)	8 (3,54)	0,211
BMI > 39,99	1 (0,26)	0 (0,00)	1 (0,44)	1,000
insgesamt	381 (100,00)	155 (100,00)	226 (100,00)	0,599
Operationsjahr				
1993	41 (10,68)	2 (1,27)	39 (17,26)	0,000
1994	52 (13,54)	13 (8,23)	39 (17,26)	
1995	35 (9,11)	18 (11,39)	17 (7,52)	
1996	39 (10,16)	30 (18,99)	9 (3,98)	
1997	38 (9,90)	19 (12,03)	19 (8,41)	
1998	48 (12,50)	29 (18,35)	19 (8,41)	
1999	45 (11,72)	17 (10,76)	28 (12,39)	
2000	32 (8,33)	14 (8,86)	18 (7,96)	
2001	32 (8,33)	11 (6,96)	21 (9,29)	
2002	22 (5,73)	5 (3,16)	17 (7,52)	

Tabelle 9: Basis-Charakteristika und Operationsjahr der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert¹

3.2.1 Präoperative Daten der Gesamt-Kohorte

Eine Darstellung der Verteilung der präoperativen Komorbiditäten gelang in Tabelle 10.

Präoperative Daten der Gesamt-Kohorte				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Kardiale Präsentation				
Führende Aortenklappenerkrankung				
Aortenklappenstenose	203 (52,86)	80 (50,63)	123 (54,42)	0,464
Aortenklappeninsuffizienz	181 (47,14)	78 (49,37)	103 (45,58)	
Einteilung gemäß New York Heart Association				
I	53 (14,10)	16 (10,13)	37 (16,97)	0,001
II	115 (30,59)	36 (22,78)	79 (36,24)	
III	157 (41,76)	76 (48,10)	81 (37,16)	
IV	51 (13,56)	30 (18,99)	21 (9,63)	
Congestive Heart Failure	323 (85,90)	142 (89,87)	181 (83,03)	0,060
Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion				
> 50 %	256 (66,67)	104 (65,82)	152 (67,26)	0,949
30-50 %	105 (27,34)	44 (27,85)	61 (26,99)	
< 30 %	23 (5,99)	10 (6,33)	13 (5,75)	
Komorbiditäten				
Diabetes mellitus	54 (14,06)	22 (13,92)	32 (14,16)	0,948
Arterieller Hypertonus	233 (60,68)	112 (70,89)	121 (53,54)	0,001
Koronare Herzerkrankung	87 (22,66)	42 (26,58)	45 (19,91)	0,124
Instabile Angina	4 (1,04)	2 (1,27)	2 (0,88)	1,000
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	11 (2,86)	3 (1,90)	8 (3,54)	0,536
Präoperative Endokarditis	21 (5,47)	12 (7,59)	9 (3,98)	0,125
Präoperativer Myokardinfarkt	5 (1,30)	4 (2,53)	1 (0,44)	0,164
Präoperativer Herzrhythmus				
Sinusrhythmus	358 (93,23)	151 (95,57)	207 (91,59)	0,127
Vorhofflimmern	26 (6,77)	7 (4,43)	19 (8,41)	
Präoperative Herzschrittmacherimplantation	9 (2,34)	3 (1,90)	6 (2,65)	0,742
Dilatation der Aorta ascendens	110 (29,73)	57 (36,31)	53 (24,88)	0,018
Aneurysma der Aorta ascendens	38 (9,90)	22 (13,92)	16 (7,08)	0,027
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	28 (7,29)	15 (9,49)	13 (5,75)	0,165
Pulmonaler Hypertonus	33 (8,59)	12 (7,59)	21 (9,29)	0,559
Chronische Lebererkrankung	25 (6,51)	10 (6,33)	15 (6,64)	0,904
Chronische Nierenerkrankung	176 (45,83)	71 (44,94)	105 (46,46)	0,768
Cerebrovaskuläre Erkrankung	16 (4,17)	6 (3,80)	10 (4,42)	0,762
Thrombembolisches Ereignis in der Anamnese	15 (3,91)	7 (4,43)	8 (3,54)	0,658
Gerinnungs- / Thrombozytenfunktionsstörung	5 (1,30)	3 (1,90)	2 (0,88)	0,406
Maligne Erkrankung	11 (2,86)	4 (2,53)	7 (3,10)	1,000

Tabelle 10: Präoperative Komorbiditäten der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert¹

Eine Gruppierung bezugnehmend zur präoperativen Nierenfunktion gemäß der glomerulären Filtrationsrate (GFR) der Gesamt-Kohorte zeigt Tabelle 11.

Präoperative Nierenfunktion der Gesamt-Kohorte				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Komorbiditäten				
Einteilung der präoperativen Nierenfunktion gemäß der glomerulären Filtrationsrate				
≥ 90 ml/min (Grad I)	210 (54,69)	88 (55,70)	122 (53,98)	0,289
60-90 ml/min (Grad II)	140 (36,46)	61 (38,61)	79 (34,96)	
30-60 ml/min (Grad III)	22 (5,73)	6 (3,80)	16 (7,08)	
15-30 ml/min (Grad IV)	4 (1,04)	2 (1,27)	2 (0,88)	
< 15 ml/min (Grad V)	8 (2,08)	1 (0,63)	7 (3,10)	
Chronische Niereninsuffizienz (Grad II-V)	174 (45,31)	70 (44,30)	104 (46,02)	0,740
Dialyse	10 (2,60)	2 (1,27)	8 (3,54)	0,207
Präoperative Nierenfunktion gemäß der glomerulären Filtrationsrate				
> 60 ml/min (Grad I-II)	350 (91,15)	149 (94,30)	201 (88,94)	0,069
< 60 ml/min (Grad III-V)	34 (8,85)	9 (5,70)	25 (11,06)	

Tabelle 11: Einteilung der präoperativen Nierenfunktion der Gesamt-Kohorte

Um das perioperative Risiko abschätzen zu können, wurde der EuroSCORE I bzw. II errechnet. Hier ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienteilnehmern mit sAVR gegenüber mAVR für den EuroSCORE II demonstrieren. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle 12 visualisiert.

Präoperative Risikostratifizierung der Gesamt-Kohorte				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) (± Standardabweichung)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Perioperative Risikostratifizierung gemäß EuroSCORE				
EuroSCORE I	4,23 (± 4,58)	4,59 (± 5,33)	3,98 (± 3,96)	0,255
EuroSCORE II	1,64 (± 1,61)	1,87 (± 1,90)	1,47 (± 1,35)	0,021

Tabelle 12: Perioperative Risikostratifizierung der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert¹

3.2.2 Intraoperative Daten der Gesamt-Kohorte

Die Operationsindikationen und intraoperativen Charakteristika der Gesamt-Kohorte sind in Tabelle 13 präsentiert. Auch hier unterschieden sich die Gruppen vor dem Propensity Score-Matching statistisch signifikant bezüglich einiger Merkmale (Tabelle 13).

Intraoperative Daten der Gesamt-Kohorte				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) ± Standardabweichung			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Operationsbezogene Daten				
Vorheriger herzoperativer Eingriff	9 (2,34)	5 (3,16)	4 (1,77)	0,497
Akuität des operativen Eingriffs				
elektiv	347 (90,36)	146 (92,41)	201 (88,94)	0,098
dringlich	33 (8,59)	9 (5,70)	24 (10,62)	
Notfall	4 (1,04)	3 (1,90)	1 (0,44)	
Operationsindikation				
führende Aortenklappenstenose	197 (51,30)	78 (49,37)	119 (52,65)	0,299
führende Aortenklappeninsuffizienz	166 (43,23)	68 (43,04)	98 (43,36)	
Aortenklappenvitium bei Endokarditis	21 (5,47)	12 (7,59)	9 (3,98)	
Sternotomie				
partiell	30 (7,81)	21 (13,29)	9 (3,98)	0,001
komplett	354 (92,19)	137 (86,71)	217 (96,02)	
Implantationsart				
subkoronare Implantation	330 (85,94)	106 (67,09)	224 (99,12)	0,000
Root-Replacement	16 (4,17)	14 (8,86)	2 (0,88)	
Inclusion Cylinder-Technik	38 (9,90)	38 (24,05)	0 (0,00)	
Kombinationseingriff				
Koronararterieller Bypass	46 (11,98)	18 (11,39)	28 (12,39)	0,767
Ersatz der oder Eingriff an der Aorta ascendens	38 (9,90)	22 (13,92)	16 (7,08)	0,027
sonstiger Eingriff	8 (2,08)	6 (3,80)	2 (0,88)	0,069
insgesamt	89 (23,18)	44 (27,85)	45 (19,91)	0,070
Klappengröße in Millimetern				
19	5 (1,30)	0 (0,00)	5 (2,21)	0,000
21	23 (5,99)	1 (0,63)	22 (9,73)	
23	46 (11,98)	1 (0,63)	45 (19,91)	
25	107 (27,86)	28 (17,72)	79 (34,96)	
27	112 (29,17)	69 (43,67)	43 (19,03)	
29	88 (22,92)	59 (37,34)	29 (12,83)	
31	3 (0,78)	0 (0,00)	3 (1,33)	
Operationszeiten in Minuten				
Durchschnittliche Operationsdauer	193,38 ± 52,81	211,00 ± 55,40	181,42 ± 47,47	0,000
Durchschnittliche Dauer des Kardiopulmonalen Bypasses	100,44 ± 35,15	110,17 ± 36,61	93,61 ± 32,46	0,000
Durchschnittliche Aortenabklemmdauer	71,96 ± 24,58	81,45 ± 24,16	65,37 ± 22,68	0,000

Tabelle 13: Operationsbezogene Daten der Gesamt-Kohorte; eigenständig modifiziert¹

Der Verteilung der Begleiteingriffe lässt sich Tabelle 14 entnehmen; ein Patient (0,26 %) aus der bioprothetischen Subgruppe (0,63 %) erhielt einen kombinierten Ersatz der Aorta ascendens und koronararteriellen Bypass während des Aortenklappenersatzes.

Verteilung der Begleiteingriffe der Gesamt-Kohorte				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Operationsbezogene Daten				
Kombinationseingriff				
Koronararterieller Bypass	45 (11,72)	17 (10,76)	28 (12,39)	0,189
Ersatz der Aorta ascendens	14 (3,65)	9 (5,70)	5 (2,21)	
Koronararterieller Bypass und Ersatz der Aorta ascendens	1 (0,26)	1 (0,63)	0 (0,00)	
Eingriff an der Aorta ascendens	21 (5,47)	11 (6,96)	10 (4,42)	
Mitralklappenrekonstruktion	1 (0,26)	1 (0,63)	0 (0,00)	
Ventrikelseptumdefekt-Verschluss	2 (0,52)	1 (0,63)	1 (0,44)	
Myektomie	2 (0,52)	2 (1,27)	0 (0,00)	
Myektomie und Eingriff an der Aorta ascendens	2 (0,52)	1 (0,63)	1 (0,44)	
ACORN	1 (0,26)	1 (0,63)	0 (0,00)	
insgesamt	89 (23,18)	44 (27,85)	45 (19,91)	0,070

Tabelle 14: Intraoperative Begleiteingriffe der Gesamt-Kohorte

Eine exakte Verteilung der jeweiligen implantierten biologischen bzw. mechanischen Prothesenmodelle ist in Tabelle 15 ersichtlich.

Verteilung der Prothesenmodelle der Gesamt-Kohorte					
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl				p-Wert
	biologisch	%	mechanisch	%	
Operationsbezogene Daten					
Implantierter Prothesentyp					
Edwards Prima Plus® (Edwards Lifescience, Irvine, USA)	103	65,19			0,000
St. Jude Medical Toronto® (SJM, Saint Paul, USA)	45	28,48			
Freestyle® (Medtronic, Dublin, Irland)	6	3,80			
Elan® (Vascutek, Inchinnan, Schottland, Großbritannien)	4	2,53			
Carbomedics Standard® (CarboMedics Inc., Austin, Texas, USA)			92	40,71	
St. Jude Medical® (SJM, Saint Paul, USA)			76	33,63	
Medtronic Open Pivot® (Medtronic, Dublin, Irland)			39	17,26	
On-X® (Medical Carbon Research Institute, Austin, Texas, USA)			17	7,52	
Sorin® (Sorin Group, Sallugia, Italien)			2	0,88	
insgesamt	158	100,00	226	100,00	

Tabelle 15: Verteilung der implantierten Prothesenmodelle der Gesamt-Kohorte

3.2.3 Intrahospitale Ergebnisse der Gesamt-Kohorte

3.2.3.1 Intrahospitale Komplikationen der Gesamt-Kohorte

Intraoperativ ist kein Patient der Studienpopulation verstorben. Allerdings wurde bei insgesamt 8 Patienten (2,08 %) die Implantation eines Assistdevices (LVAD; RVAD) oder einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) erforderlich, siehe Tabelle 16.

Intraoperative Komplikationen der Gesamt-Kohorte				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Operationsbezogene Daten				
Intraoperative Komplikationen				
Intraaortale Ballonpumpe	2 (0,52)	1 (0,63)	1 (0,44)	0,593
Linksventrikuläres Assistdevice	1 (0,26)	0 (0,00)	1 (0,44)	
Rechtsventrikuläres Assistdevice	1 (0,26)	1 (0,63)	0 (0,00)	
Intraaortale Ballonpumpe und Linksventrikuläres Assistdevice	3 (0,78)	2 (1,27)	1 (0,44)	
Biventrikuläres Assistdevice	1 (0,26)	0 (0,00)	1 (0,44)	
insgesamt	8 (2,08)	4 (2,53)	4 (1,77)	0,722

Tabelle 16: Intraoperative Komplikationen der Gesamt-Kohorte

3.2.3.2 Intrahospitales Versterben der Gesamt-Kohorte

Absolut sind 12 Patienten (3,13 %) im postoperativen Zeitraum verstorben (jeweils n=6; sAVR: 3,80 %, mAVR: 2,65 %). Die Häufigkeiten der Todesereignisse im postoperativen Zeitraum bzw. innerhalb von 30 Tagen und 72 Stunden sowie eine Übersicht der Todesursachen sind in folgender Tabelle 17 gegeben. Es ergab sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Gemäß den VARC-2-Kriterien sind jeweils 4 Patienten und damit zwei Drittel in beiden Gruppen formell aufgrund kardiovaskulärer Genese verstorben, da ein Versterben unbekannter Genese auch als kardiovaskulären Ursprungs zu erachten ist (p=0,722).

3.2.3.2.1 Potentielle Risikofaktoren für eine erhöhte intrahospitale Mortalität

Es schloss sich eine statistische Analyse hinsichtlich eines potentiellen Einwirkens der prä- und intraoperativen Daten an. So demonstrierte die Testung einerseits bei Vorliegen einer KHK eine statistisch signifikant höhere Sterblichkeit (n=12; p=0,033) bzw. eine Tendenz für eine erhöhte 30-Tages-Krankenhauserblichkeit (n=10; p=0,051).

Andererseits stellte sich eine präoperative Dialysetherapie ebenfalls als statistisch signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich der intrahospitalen Mortalität ($p=0,035$) bzw. eines perioperativen Todesereignisses innerhalb von 30 Tagen ($p=0,025$) heraus.

Intrahospitale Ergebnisse Gesamt-Kohorte				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Intrahospitale Mortalität				
Intrahospitale Mortalität				
ja	12 (3,13)	6 (3,80)	6 (2,65)	0,562
nein	372 (97,66)	152 (96,20)	220 (97,35)	
Intrahospitale Todesursache				
kardial	2 (0,52)	0 (0,00)	2 (0,88)	0,514
Blutung	2 (0,52)	2 (1,27)	0 (0,00)	0,169
HerzKreislaufversagen	5 (1,30)	4 (2,53)	1 (0,44)	0,164
Multiorganversagen	2 (0,52)	0 (0,00)	2 (0,88)	0,514
unbekannt	1 (0,26)	0 (0,00)	1 (0,44)	1,000
Intrahospitale Mortalität innerhalb von 30 Tagen				
ja	10 (2,60)	4 (2,53)	6 (2,65)	1,000
nein	374 (97,40)	154 (97,47)	220 (97,35)	
Intrahospitale Mortalität innerhalb von 72 Stunden				
ja	5 (1,30)	3 (1,90)	2 (0,88)	0,406
nein	379 (98,70)	155 (98,10)	224 (99,12)	
Perioperative Komplikationen				
Neuaufgetretenes Vorhofflimmern	33 (8,64)	10 (6,33)	23 (10,27)	0,177
Postoperative Herzschrittmacherimplantation	11 (2,88)	4 (2,53)	7 (3,13)	1,000
Postoperatives Nierenversagen	19 (4,97)	7 (4,46)	12 (5,33)	0,699
Langzeitbeatmung oder Tracheotomie	19 (4,96)	13 (8,28)	6 (2,65)	0,013
Thrombembolisches Ereignis	12 (3,13)	6 (3,82)	6 (2,65)	0,560
Neuaufgetretene neurologische Dysfunktion	16 (4,18)	7 (4,46)	9 (3,98)	0,819
Schlaganfall	8 (2,09)	4 (2,55)	4 (1,77)	0,721
Wundinfektion oder Wundheilungsstörung	11 (2,87)	4 (2,55)	7 (3,10)	1,000
Rethorakotomie				
ja	23 (6,01)	11 (7,01)	12 (5,31)	0,461
nein	360 (93,99)	146 (92,99)	214 (94,69)	
Antithrombotisches Management				
Antithrombozytäre Medikation und Antikoagulation				
Marcumar	214 (57,22)	7 (4,55)	207 (94,09)	0,000
ASS	139 (37,17)	139 (90,26)	0 (0,00)	0,000
Marcumar und ASS	19 (5,08)	6 (3,90)	13 (5,91)	0,383
kein antithrombotisches Management	2 (0,53)	2 (1,30)	0 (0,00)	0,169

Tabelle 17: Intrahospitale Ergebnisse der Gesamt-Kohorte

Die separate Gruppenanalyse bestätigte den Einfluss einer KHK für Patienten nach sAVR für die generelle intrahospitale Sterblichkeit ($p=0,043$), jedoch nicht innerhalb von 30 Tagen ($p=0,058$). Für Patienten nach mAVR bestand kein Einfluss (jeweils $p=0,342$). Bezüglich einer Nierenerkrankung ($p=0,769$ vs. $p=0,523$) oder der Gradeinteilung der renalen Funktion ($p=0,237$ vs. $p=0,118$) ergab sich kein signifikanter Einfluss in Hinblick auf die intrahospitale Mortalität bzw. die 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit. Allerdings ließ sich eine statistische Signifikanz bezüglich der 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit hinsichtlich einer GFR < 60 ml/Minute ($p=0,050$) feststellen, welche für den gesamten perioperativen Zeitraum nicht bestand ($p=0,080$). Diesbezüglich ergab sich in der bioprothetischen Gruppe keine statistische Signifikanz (jeweils $p=1,000$), während eine GFR < 60 ml/min die intrahospitale Sterblichkeit in der mechanischen Subgruppe negativ beeinflusste (jeweils $p=0,019$).

Ansonsten hatte sich für die weiteren Basis-Charakteristika und präoperativen Komorbiditäten kein Einfluss auf die intrahospitale Sterblichkeit sowohl für den gesamten perioperativen Zeitraum als auch innerhalb von 30 Tagen herausstellen lassen. Hierüber hinaus präsentierte sich allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied für das Operationsjahr bei einem p-Wert von 0,001 bzw. 0,013 für die intrahospitale Mortalität bzw. 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit, da im Jahr 1995 vier Patienten intrahospital gestorben waren. Die weitere Analyse erbrachte für die sonstigen intraoperativen Merkmale keine statistische Signifikanz.

3.2.3.2.2 Intrahospitales Versterben der Gesamt-Kohorte nach isoliertem AKE

Jeweils 5 Patienten nach isoliertem AKE ($n=295$, entsprechend 3,39 %) verstarben im gesamten perioperativen Zeitraum (sAVR: 4,38 %, mAVR: 2,76 %). Für den isolierten Klappenersatz wiederum lag die 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit bei 2,71 % ($n=8$). 3 von 114 Patienten mit biologischer gerüstfreier Aortenklappenprothese (2,63 %) bzw. 5 von 181 Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese (2,76 %) waren innerhalb von 30 Tagen im Rahmen eines isolierten Aortenklappenersatzes verstorben ($p=1,000$). Dementsprechend verstarb in beiden Gruppierungen jeweils ein Patient (sAVR: 2,27 %; CABG, mAVR: 2,22 %; Eingriff an der Aorta mit Myektomie) in Folge eines kombinierten Verfahrens im Sinne eines Aortenklappenersatzes mit Begleiteingriff (sAVR: $n=44$, mAVR $n=45$) innerhalb von 30 Tagen ($p=1,000$). Hinsichtlich eines isolierten Verfahrens waren jeweils 2 Patienten (sAVR: 1,75 %, mAVR: 1,10 %) innerhalb von 72 Stunden nach dem AKE verstorben ($p=0,642$).

3.2.3.3 Intrahospitale Komorbiditäten und Komplikationen der Gesamt-Kohorte

Postoperativ ereigneten sich die in obenstehender Tabelle 17 dargestellten Komplikationen. Hier ist ausdrücklich ein postoperativer Schlaganfall (Stroke) zu nennen; ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit biologischer gerüstfreier gegenüber mechanischer Prothese ergab sich nicht ($p=0,721$).

Anlässlich eines Blutungsereignisses im Rahmen einer arteriellen Blutung oder einer Herzbeuteltamponade war bei 23 Patienten der Gesamt-Kohorte die Indikation zur Rethorakotomie gestellt worden. Auch hier ließ sich in der statistischen Testung kein Unterschied innerhalb der Studienpopulation aufzeigen ($p=0,461$).

Die postoperative Einteilung der LVEF, die postoperativen Komorbiditäten sowie eine potentielle Prothesenfehlfunktion sind nachfolgender Tabelle 18 zu entnehmen.

Postoperative Komorbiditäten der Gesamt-Kohorte				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) (± Standardabweichung)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Kardiale Präsentation				
Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfunktion (LVEF)				
> 50 %	192 (59,26)	81 (57,86)	111 (60,33)	0,549
30-50 %	120 (37,04)	52 (37,14)	68 (36,96)	
< 30 %	12 (3,70)	7 (5,00)	5 (2,72)	
insgesamt	324 (100,00)	140 (100,00)	184 (100,00)	0,549
Durchschnittliche LVEF in %	52,41 (± 11,01)	52,25 (± 11,21)	52,55 (± 10,89)	0,768
Komorbiditäten				
Postoperativer Herzrhythmus				
Sinusrhythmus	320 (83,77)	138 (87,34)	182 (81,25)	0,386
Vorhofflimmern	50 (13,09)	16 (10,13)	34 (15,18)	
Atrioventrikulärer Block III*	11 (2,88)	4 (2,53)	7 (3,13)	
Kammerflimmern	1 (0,26)	0 (0,00)	1 (0,45)	
total	382 (100,00)	158 (100,00)	224 (100,00)	0,386
Postoperativ neuauftretendes Vorhofflimmern	33 (8,64)	10 (6,33)	23 (10,27)	0,177
Postoperative Herzschrittmacherimplantation	11 (2,88)	4 (2,53)	7 (3,13)	1,000
Prothesendysfunktion				
Prothesenstenose	7 (2,05)	4 (2,78)	3 (1,52)	0,059
Protheseninsuffizienz	33 (9,68)	22 (15,28)	11 (5,58)	0,000
Prothesenstenose und Protheseninsuffizienz	4 (1,17)	4 (2,78)	0 (0,00)	0,031
insgesamt	44 (12,90)	30 (20,83)	14 (7,11)	0,000

Tabelle 18: Postoperative Komorbiditäten der Gesamt-Kohorte; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Eine postoperative laborchemische Kontrolle der Kreatininwerte ergab eine Einteilung in folgende Nierenfunktionsgrade. Postoperativ entwickelten 19 Patienten der Studienpopulation (4,97 %) ein akutes Nierenversagen ($p=0,699$), von welchen 15 Patienten (3,93 % des Kollektivs) temporär dialysiert werden mussten ($p=0,636$), siehe Tabelle 19.

Postoperative Nierenfunktion der Gesamt-Kohorte				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Komorbiditäten				
Einteilung der postoperativen Nierenfunktion gemäß der glomerulären Filtrationsrate				
≥ 90 ml/min (Grad I)	198 (51,97)	89 (56,33)	109 (48,88)	0,000
60-90 ml/min (Grad II)	126 (33,07)	59 (37,34)	67 (30,04)	
30-60 ml/min (Grad III)	38 (9,97)	5 (3,16)	33 (14,80)	
15-30 ml/min (Grad IV)	10 (2,62)	5 (3,16)	5 (2,24)	
< 15 ml/min (Grad V)	9 (2,36)	0 (0,00)	9 (4,04)	
postoperatives Nierenversagen	19 (4,97)	7 (4,46)	12 (5,33)	0,699
postoperative Dialyse	25 (6,54)	9 (5,73)	16 (7,11)	0,592
postoperativ aufgetretene Indikation zur Dialyse	15 (3,93)	7 (4,46)	8 (3,56)	0,790

Tabelle 19: Einteilung der **postoperativen Nierenfunktion** inklusive Dialyse der **Gesamt-Kohorte**

3.2.3.4 Antithrombotisches Management der Gesamt-Kohorte

Eine übersichtliche Darstellung des postoperativen antithrombotischen Managements wurde in Tabelle 17 realisiert. 2 Patienten (0,53 %) haben einerseits bei fraglicher ASS-Allergie und andererseits bei progredienter Leberzirrhose mit konsekutiver Störung der Blutgerinnung keine antithrombotische Medikation erhalten ($p=0,169$).

3.2.3.5 Intrahospitale Behandlungsdauer der Gesamt-Kohorte

Die durchschnittlich intrahospital verbrachten Zeiträume sind in Tabelle 20 dargestellt.

Behandlungsbezogene Zeiten der Gesamt-Kohorte				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl ± Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen				
präoperativ	4,81 ± 4,75	4,47 ± 4,00	5,05 ± 5,22	0,530
intensivstationär	4,50 ± 5,31	5,15 ± 7,68	4,04 ± 2,52	0,430
postoperativ	10,71 ± 11,12	11,63 ± 14,43	10,06 ± 7,98	0,465
insgesamt	16,50 ± 12,71	17,11 ± 15,65	16,08 ± 10,16	0,223

Tabelle 20: Behandlungsbezogene **stationäre Zeiten** der **Gesamt-Kohorte**

3.3 Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Nach Propensity Score-Matching unterschieden sich beide Behandlungsgruppen bezüglich grundlegender präoperativer Charakteristika mit Ausnahme der Einteilung nach NYHA bzw. hinsichtlich eines vorliegenden Congestive Heart Failures sowie bezüglich einer Dilatation der Aorta ascendens nicht mehr signifikant, wie in den nachfolgenden Tabellen 21 und 22 nachvollziehbar. Die Basis-Charakteristika lassen sich nachfolgender Tabelle 21 entnehmen.

Grundlegende Charakteristika der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) (± Standardabweichung)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Demographische Daten				
Durchschnittliches Alter in Jahren	51,86 (± 8,41)	52,38 (± 8,95)	51,34 (± 7,87)	0,222
Alter > 55 Jahre	63 (47,73)	36 (54,55)	27 (40,91)	0,118
Geschlecht				
männlich	105 (79,55)	50 (75,76)	55 (83,33)	0,359
weiblich	27 (20,45)	16 (24,24)	11 (16,67)	
Durchschnittliche Körpergröße in Metern	1,73 (± 0,09)	1,73 (± 0,09)	1,73 (± 0,09)	1,000
Durchschnittliches Körpergewicht in Kilogramm	77,41 (± 14,35)	77,02 (± 15,42)	77,80 (± 13,31)	0,792
Durchschnittlicher BMI (kg/m ²)	25,92 (± 4,05)	25,78 (± 4,46)	26,05 (± 3,65)	0,740
Einteilung Body-Maß-Index (BMI)				
BMI < 25,00	56 (42,75)	30 (46,15)	26 (39,39)	0,597
BMI 25,00 - 29,99	54 (41,22)	25 (38,46)	29 (43,94)	0,720
BMI 30,00 - 34,99	17 (12,98)	8 (12,31)	9 (13,64)	1,000
BMI 35,00 - 39,99	4 (3,05)	2 (3,08)	2 (3,03)	1,000
insgesamt	131 (100,00)	65 (100,00)	66 (100,00)	0,889
Operationsjahr				
1993	4 (3,03)	2 (3,03)	2 (3,03)	0,749
1994	17 (12,88)	6 (9,09)	11 (16,67)	
1995	17 (12,88)	7 (10,61)	10 (15,15)	
1996	11 (8,33)	8 (12,12)	3 (4,55)	
1997	11 (8,33)	6 (9,09)	5 (7,58)	
1998	16 (12,12)	9 (13,64)	7 (10,61)	
1999	21 (15,91)	12 (18,18)	9 (13,64)	
2000	15 (11,36)	6 (9,09)	9 (13,64)	
2001	15 (11,36)	7 (10,61)	8 (12,12)	
2002	5 (3,79)	3 (4,55)	2 (3,03)	

Tabelle 21: Basis-Charakteristika und Operationsjahr der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert¹

3.3.1 Präoperative Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Eine Übersicht der Komorbiditäten des gematchten Studienkollektivs liefert Tabelle 22.

Präoperative Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Kardiale Präsentation				
Führende Aortenklappenerkrankung				
Aortenklappenstenose	62 (46,97)	27 (40,91)	35 (53,03)	0,229
Aortenklappeninsuffizienz	70 (53,03)	39 (59,09)	31 (46,97)	
Einteilung gemäß New York Heart Association				
I	37 (28,24)	7 (10,61)	30 (46,15)	0,000
II	25 (19,08)	11 (16,67)	14 (21,54)	
III	40 (30,53)	20 (30,30)	20 (30,77)	
IV	29 (22,14)	28 (42,42)	1 (1,54)	
Congestive Heart Failure	94 (71,76)	59 (89,39)	35 (53,85)	0,000
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion				
> 50%	90 (68,18)	45 (68,18)	45 (68,18)	0,291
30-50%	34 (25,76)	15 (22,73)	19 (28,79)	
< 30%	8 (6,06)	6 (9,09)	2 (3,03)	
Komorbiditäten				
Diabetes mellitus	19 (14,39)	9 (13,64)	10 (15,15)	1,000
Arterieller Hypertonus	82 (65,12)	43 (65,15)	39 (59,09)	0,607
Koronare Herzerkrankung	33 (25,00)	15 (22,73)	18 (27,27)	0,664
Instabile Angina	1 (0,76)	1 (1,52)	0 (0,00)	1,000
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6 (4,55)	3 (4,55)	3 (4,55)	1,000
Präoperative Endokarditis	4 (3,03)	2 (3,03)	2 (3,03)	1,000
Präoperativer Myokardinfarkt	4 (3,03)	4 (6,06)	0 (0,00)	0,125
Präoperativer Herzrhythmus				
Sinusrhythmus	120 (90,91)	61 (92,42)	59 (89,39)	0,754
Vorhofflimmern	12 (9,09)	5 (7,58)	7 (10,61)	
Präoperative Herzschrittmacherimplantation	5 (3,79)	1 (1,51)	4 (6,06)	0,375
Dilatation der Aorta ascendens	33 (25,00)	24 (36,36)	9 (13,64)	0,003
Aneurysma der Aorta ascendens	16 (12,12)	9 (13,64)	7 (10,61)	0,804
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	17 (12,88)	8 (12,12)	9 (13,64)	1,000
Pulmonaler Hypertonus	11 (8,33)	4 (6,06)	7 (10,61)	1,000
Chronische Lebererkrankung	9 (6,82)	7 (10,61)	2 (3,03)	0,180
Chronische Nierenerkrankung	51 (38,64)	25 (37,88)	26 (39,39)	1,000
Cerebrovaskuläre Erkrankung	4 (3,03)	2 (3,03)	2 (3,03)	1,000
Thrombembolisches Ereignis in der Anamnese	7 (5,30)	3 (4,55)	4 (6,06)	1,000
Gerinnungs- / Thrombozytenfunktionsstörung	4 (3,03)	2 (3,03)	2 (3,03)	1,000
Maligne Erkrankung	3 (2,27)	1 (1,52)	2 (3,03)	1,000

Tabelle 22: Präoperative Komorbiditäten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert¹

Die Verteilung der Aortenklappenvitien bzw. der Nierenfunktion folgt in Tabellen 23/24.

Schweregradeinteilung und Verteilung der Aortenklappenvitien der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Komorbiditäten				
Führende Aortenklappenerkrankung				
Aortenklappenstenose	62 (46,97)	27 (40,91)	35 (53,03)	0,163
Aortenklappeninsuffizienz	70 (53,03)	39 (59,09)	31 (46,97)	
Isoliertes Aortenklappenvitium				
Aortenklappenstenose	19 (14,39)	7 (10,61)	12 (18,18)	0,302
Aortenklappeninsuffizienz	36 (27,27)	22 (33,33)	12 (21,21)	0,152
insgesamt	55 (41,67)	29 (43,94)	26 (39,39)	0,728
Kombiniertes Aortenklappenvitium				
insgesamt	77 (58,33)	37 (56,06)	40 (60,61)	0,728
Schweregradeinteilung einer vorliegenden Aortenklappenstenose				
Grad I	13 (9,85)	6 (9,09)	7 (10,61)	0,239
Grad II	15 (11,36)	10 (15,15)	5 (7,58)	
Grad III	68 (51,52)	29 (43,94)	39 (59,09)	
insgesamt	96 (72,73)	45 (68,18)	51 (77,27)	0,307
Schweregradeinteilung einer vorliegenden Aortenklappeninsuffizienz				
Grad I	20 (15,27)	9 (13,85)	11 (16,67)	0,593
Grad II	26 (19,85)	12 (18,46)	14 (21,21)	
Grad III	65 (49,62)	36 (55,38)	29 (43,94)	
insgesamt	111 (84,73)	57 (87,69)	54 (81,82)	0,454

Tabelle 23: Verteilung der Aortenklappenvitien der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert¹

Präoperative Nierenfunktion der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Komorbiditäten				
Einteilung der präoperativen Nierenfunktion gemäß der glomerulären Filtrationsrate				
≥ 90 ml/min (Grad I)	83 (62,88)	41 (62,12)	42 (63,64)	0,598
60-90 ml/min (Grad II)	38 (28,79)	21 (31,82)	17 (25,76)	
30-60 ml/min (Grad III)	6 (4,55)	3 (4,55)	3 (4,55)	
15-30 ml/min (Grad IV)	2 (1,52)	0 (0,00)	2 (3,03)	
< 15 ml/min (Grad V)	3 (2,2,7)	1(1,52)	2 (3,03)	
Chronische Niereninsuffizienz (Grad II-V)	49 (37,12)	25 (37,88)	24 (36,36)	1,000
Dialyse	4 (3,03)	1 (0,63)	3 (1,31)	0,625
Präoperative Nierenfunktion gemäß der glomerulären Filtrationsrate				
> 60 ml/min (Grad I-II)	121 (91,67)	62 (93,94)	59 (89,39)	0,549
< 60 ml/min (Grad III-V)	11 (8,33)	4 (6,06)	7 (10,61)	

Tabelle 24: Einteilung der präoperativen Nierenfunktion der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die bis zum Operationszeitpunkt eingetretenen thromboembolischen Ereignisse der Studienpopulation lassen sich der nachstehenden Tabelle 25 entnehmen. Bei einem Patienten hatte sich in der Krankengeschichte simultan eine arterielle Thromboembolie und eine Lungenarterienembolie (LAE) manifestiert.

Thromboembolische Ereignisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Komorbiditäten				
Thromboembolisches Ereignis in der Anamnese				
Transitorische Ischämische Attacke	3 (2,27)	2 (3,03)	1 (1,52)	1,000
Apoplex	2 (1,52)	1 (1,52)	1 (1,52)	
Lungenarterienembolie	1 (0,76)	0 (0,00)	1 (1,52)	
arterielle Thromboembolie einer Extremität	2 (1,52)	0 (0,00)	2 (3,03)	
insgesamt	7 (5,30)	3 (4,55)	4 (6,06)	1,000

Tabelle 25: Thromboembolische Ereignisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Bezüglich des errechneten perioperativen Risikos ergab sich nach Matching kein statistisch signifikanter Unterschied mehr (Tabelle 26).

Perioperative Risikostratifizierung der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) (± Standardabweichung)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Perioperative Risikostratifizierung gemäß EuroSCORE				
EuroSCORE I	4,27 (± 4,35)	4,56 (± 5,10)	3,99 (± 3,45)	0,904
EuroSCORE II	1,75 (± 1,90)	2,11 (± 2,48)	1,40 (± 0,92)	0,392

Tabelle 26: Perioperative Risikostratifizierung der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert¹

3.3.2 Intraoperative Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die intraoperativen Charakteristika inklusive der Operationsindikationen, Implantationsart und potentiellen Begleiteingriffe sind in den Tabellen 27 und 28 dargestellt.

Intraoperative Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) ± Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Operationsbezogene Daten				
Vorheriger herzoperativer Eingriff	3 (2,27)	2 (3,03)	1 (1,52)	1,000
Akuität des operativen Eingriffs				
elektiv	122 (92,42)	63 (95,45)	59 (89,39)	0,142
dringlich	9 (6,82)	2 (3,03)	7 (10,61)	
Notfall	1 (0,76)	1 (1,52)	0 (0,00)	
Operationsindikation				
führende Aortenklappenstenose	60 (45,45)	27 (40,91)	33 (50,00)	0,569
führende Aortenklappeninsuffizienz	68 (51,52)	37 (56,06)	31 (46,97)	
Aortenklappenvitium bei Endokarditis	4 (3,03)	2 (3,03)	2 (3,03)	
Sternotomie				
partiell	8 (6,06)	6 (9,09)	2 (3,03)	0,289
komplett	124 (93,34)	60 (90,91)	64 (96,97)	
Implantationsart				
subkoronare Implantation	102 (77,27)	38 (57,58)	64 (96,97)	0,000
Root-Replacement	8 (6,06)	6 (9,09)	2 (3,03)	
Inclusion Cylinder-Technik	22 (16,67)	22 (33,33)	0 (0,00)	
Kombinationseingriff				
Koronararterieller Bypass	22 (16,67)	8 (12,12)	14 (21,21)	0,238
AAE / Eingriff an der Aorta ascendens	16 (12,12)	9 (13,64)	7 (10,61)	0,804
sonstiger Eingriff	4 (3,03)	4 (6,06)	0 (0,00)	0,125
insgesamt	42 (31,82)	21 (31,82)	21 (31,82)	1,000
Klappengröße in Millimetern				
19	2 (1,52)	0 (0,00)	2 (3,03)	0,000
21	5 (3,79)	1 (1,52)	4 (6,06)	
23	11 (8,33)	0 (0,00)	11 (16,67)	
25	33 (25,00)	12 (18,18)	21 (31,82)	
27	43 (32,58)	27 (40,91)	16 (24,24)	
29	37 (28,03)	26 (39,39)	11 (16,67)	
31	1 (0,76)	0 (0,00)	1 (1,52)	
Operationszeiten in Minuten				
Durchschnittliche Operationsdauer	199,54 ± 51,70	209,69 ± 49,52	189,55 ± 52,23	0,034
Durchschnittliche Dauer des Kardiopulmonalen Bypasses	104,14 ± 36,83	107,81 ± 35,19	100,52 ± 38,31	0,317
Durchschnittliche Aortenabklemmdauer	75,38 ± 26,60	79,13 ± 25,04	71,69 ± 27,74	0,077

Tabelle 27: Operationsbezogene Daten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; AAE=Aorta-ascendens-Ersatz; eigenständig modifiziert¹

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Begleiteingriffe lässt sich Tabelle 28 entnehmen.

Verteilung der Begleiteingriffe der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Operationsbezogene Daten				
Kombinationseingriff				
Koronararterieller Bypass	22 (16,67)	8 (12,12)	14 (21,21)	0,245
Ersatz der Aorta ascendens	6 (4,55)	2 (3,03)	4 (6,06)	
Eingriff an der Aorta ascendens	10 (7,56)	7 (10,61)	3 (4,55)	
Mitralklappenrekonstruktion	1 (0,76)	1 (1,52)	0 (0,00)	
Myektomie	2 (1,52)	2 (3,03)	0 (0,00)	
ACORN	1 (0,76)	1 (1,52)	0 (0,00)	
insgesamt	42 (31,82)	21 (31,82)	21 (31,82)	1,000

Tabelle 28: Intraoperative Begleiteingriffe der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die implantierten Prothesenmodelle verteilen sich nach dem Propensity Score-Matching wie in folgender Tabelle 29 veranschaulicht.

Verteilung der Prothesenmodelle der Kohorte nach Propensity Score-Matching					
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl				p-Wert
	biologisch	%	mechanisch	%	
Operationsbezogene Daten					
Implantierter Prothesentyp					
Edwards Prima Plus® (Edwards Lifescience, Irvine, USA)	56	84,85			0,000
St. Jude Medical Toronto® (SJM, Saint Paul, USA)	6	9,09			
Elan® (Vascutek, Inchinnan, Schottland, Großbritannien)	4	6,06			
Carbomedics Standard® (CarboMedics Inc., Austin, Texas, USA)			29	43,94	
St. Jude Medical® (SJM, Saint Paul, USA)			25	37,88	
Medtronic Open Pivot® (Medtronic, Dublin, Irland)			5	7,58	
On-X® (Medical Carbon Research Institute, Austin, Texas, USA)			7	10,61	
insgesamt	66	100,00	66	100,00	-

Tabelle 29: Verteilung der implantierten Prothesenmodelle der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.3.3 Intrahospitale Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.3.3.1 Intrahospitale Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Intraoperativ ist kein Patient der Studienpopulation verstorben. Bei 4 der 132 Patienten (3,03 %) kam es, wie in Tabelle 30 ersichtlich, zu einer Komplikation im Rahmen des operativen Eingriffs ($p=1,000$).

Intraoperative Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Operationsbezogene Daten				
Intraoperative Komplikationen				
Intraaortale Ballonpumpe	1 (0,76)	0 (0,00)	1 (1,52)	0,406
Linksventrikuläres Assistdevice	1 (0,76)	0 (0,00)	1 (1,52)	
Rechtsventrikuläres Assistdevice	1 (0,76)	1 (1,52)	0 (0,00)	
Intraaortale Ballonpumpe und Linksventrikuläres Assistdevice	1 (0,76)	1 (1,52)	0 (0,00)	
insgesamt	4 (3,03)	2 (3,03)	2 (3,03)	1,000

Tabelle 30: Intraoperative Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.3.3.2 Intrahospitaler Versterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Bei lediglich einem Patienten in Gruppe M (1,52 %) kam es nach 72 Stunden nach isoliertem Aortenklappenersatz im Rahmen eines Multiorganversagens zu einem intrahospitalen Todesereignis innerhalb von 30 Tagen. Hier brachte die statistische Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hervor (jeweils $p=1,000$). Die intrahospitale Mortalität bezüglich der Patienten mit sAVR betrug folglich 0,00 % (jeweils $p=1,000$), siehe Tabelle 31.

Intrahospitale Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Intrahospitale Mortalität				
Intrahospitaler Versterben / Perioperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen				
ja	1 (0,76)	0 (0,00)	1 (1,52)	1,000
nein	131 (99,24)	66 (100,00)	65 (98,48)	
Intrahospitale Todesursache				
Multiorganversagen	1 (0,76)	0 (0,00)	1 (1,52)	1,000
Perioperative Komplikationen				
Neuaufgetretenes Vorhofflimmern	9 (6,82)	4 (6,06)	5 (7,58)	1,000
Postoperative Herzschrittmacherimplantation	6 (4,55)	3 (4,55)	3 (4,55)	1,000
Postoperatives Nierenversagen	4 (3,03)	3 (4,55)	1 (1,52)	0,625
Langzeitbeatmung oder Tracheotomie	10 (7,58)	9 (13,64)	1 (1,52)	0,021
Thromboembolisches Ereignis	3 (2,27)	1 (1,52)	2 (3,03)	1,000
Neuaufgetretene neurologische Dysfunktion	5 (3,79)	3 (4,55)	2 (3,03)	1,000
Schlaganfall	2 (1,52)	1 (1,52)	1 (1,52)	1,000
Wundinfektion oder Wundheilungsstörung	3 (2,27)	2 (3,03)	1 (1,52)	1,000
Rethorakotomie				
ja	8 (6,06)	6 (9,09)	2 (3,03)	0,289
nein	124 (93,94)	60 (90,91)	64 (96,97)	
Rethorakotomieursache				
Herzbeuteltamponade	1 (0,76)	1 (1,52)	0 (0,00)	1,000
Arterielle Blutung	7 (5,30)	5 (7,58)	2 (3,03)	0,453
Antithrombotisches Management				
Antithrombozytäre Medikation und Antikoagulation				
Marcumar	63 (48,09)	4 (6,06)	59 (90,77)	0,000
ASS	59 (45,04)	59 (89,39)	0 (0,00)	0,000
Marcumar und ASS	7 (5,34)	1 (1,52)	6 (9,23)	0,125
kein antithrombotisches Management	2 (1,53)	2 (3,03)	0 (0,00)	0,500

Tabelle 31: Intrahospitale Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.3.3.3 Intrahospitale Komorbiditäten und Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Weiterhin traten postoperativ die in obenstehender Tabelle 31 aufgeführten Komplikationen auf. Einziger Unterschied war die Langzeitbeatmung. Hinsichtlich der gematchten Studienpopulation hatte sich bei 14,52 % (n=18) eine Prothesendysfunktion gezeigt, welche vorwiegend Patienten mit sAVR betraf, weswegen sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied errechnen ließ (p=0,031). Die Verteilung der Komorbiditäten, der LVEF und Prothesenfehlfunktionen sind in kommender Tabelle 32 aufgeführt.

Postoperative Komorbiditäten der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) (\pm Standardabweichung)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Kardiale Präsentation				
Linksventrikuläre Funktion (LVEF)				
> 50%	74 (62,18)	32 (56,14)	42 (67,74)	0,307
30-50%	41 (34,45)	22 (38,60)	19 (30,65)	
< 30%	4 (3,36)	3 (5,26)	1 (1,61)	
insgesamt	119 (100,00)	57 (100,00)	62 (100,00)	0,307
Durchschnittliche LVEF in %	53,01 (\pm 11,03)	51,61 (\pm 11,84)	54,29 (\pm 10,15)	0,479
Komorbiditäten				
Postoperativer Herzrhythmus				
Sinusrhythmus	109 (82,58)	54 (81,82)	55 (83,33)	0,967
Vorhofflimmern	17 (12,88)	9 (13,64)	8 (12,12)	
Atrioventrikulärer Block III°	6 (4,55)	3 (4,55)	3 (4,55)	
total	132 (100,00)	66 (100,00)	66 (100,00)	0,967
Postoperativ neuaufgetretenes Vorhofflimmern	9 (6,82)	4 (6,06)	5 (7,58)	1,000
Postoperative Herzschrittmacherimplantation	6 (4,55)	3 (1,90)	3 (1,32)	1,000
Prothesendysfunktion				
Prothesenstenose	4 (3,23)	2 (3,39)	2 (3,08)	1,000
Protheseninsuffizienz	13 (10,48)	11 (18,64)	2 (3,08)	0,022
Prothesenstenose und Protheseninsuffizienz	1 (0,81)	1 (1,69)	0 (0,00)	1,000
insgesamt	18 (14,52)	14 (23,73)	4 (6,15)	0,031

Tabelle 32: Postoperative Komorbiditäten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die postoperative renale Funktion der gematchten Kohorte ist in Tabelle 33 abgebildet.

Postoperative Nierenfunktion der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	384 (100,00)	158 (41,15)	226 (58,85)	
Komorbiditäten				
Einteilung der postoperativen Nierenfunktion gemäß der glomerulären Filtrationsrate				
≥ 90 ml/min (Grad I)	68 (51,52)	40 (60,61)	28 (42,42)	0,033
60-90 ml/min (Grad II)	44 (33,33)	22 (33,33)	22 (33,33)	
30-60 ml/min (Grad III)	15 (11,36)	3 (4,55)	12 (18,18)	
15-30 ml/min (Grad IV)	2 (1,52)	1 (1,52)	1 (1,52)	
< 15 ml/min (Grad V)	3 (2,27)	0 (0,00)	3 (4,55)	
postoperatives Nierenversagen	4 (3,03)	3 (4,55)	1 (1,52)	0,625
postoperative Dialyse	8 (6,06)	4 (6,06)	4 (6,06)	1,000
postoperativ aufgetretene Indikation zur Dialyse	4 (3,03)	3 (4,55)	1 (1,52)	0,625

Tabelle 33: Einteilung der postoperativen Nierenfunktion inklusive Dialyse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.2.3.4 Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die Verteilung der absoluten bzw. prozentualen Häufungen der antithrombotischen Medikation ist in obenstehender Tabelle 31 zusammengefasst. Auch in der Kohorte nach Propensity Score-Matching wurde bei zwei Patienten (1,53 %) bei einerseits fraglicher ASS-Allergie und andererseits bei progredienter Leberzirrhose mit konsekutiver Störung der Blutgerinnung keine langfristige antithrombotische Medikation etabliert ($p=0,500$).

3.3.3.5 Intrahospitale Behandlungsdauer der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die durchschnittliche Behandlungsdauer im Rahmen des Aortenklappenersatzes der verbundenen Kohorte ist in nachfolgender Tabelle 34 visualisiert.

Behandlungsbezogene Zeiten der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl \pm Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen				
präoperativ	4,80 \pm 4,40	4,76 \pm 4,30	4,83 \pm 4,53	0,922
intensivstationär	4,69 \pm 5,87	5,23 \pm 7,76	4,15 \pm 2,93	0,957
postoperativ	11,11 \pm 12,46	12,29 \pm 15,83	9,92 \pm 7,69	0,716
insgesamt	16,90 \pm 14,34	18,05 \pm 18,14	15,76 \pm 9,09	0,869

Tabelle 34: Behandlungsbezogene stationäre Zeiten der Kohorte nach Propensity Score-Matching; eigenständig modifiziert¹

3.3.4 Follow-Up-Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die mittlere Follow-Up-Zeit betrug $15,37 \pm 6,73$ Patientenjahre mit einer Spanne von 0,04 bis 25,00 Jahren (sAVR: $14,80 \pm 6,81$ vs. mAVR: $15,94 \pm 6,66$ Patientenjahre). Die totale Follow-Up-Zeit stellten 2029,12 Patientenjahre mit einer Vollständigkeit von 100,00 % dar. Diese gesammelten Patientenjahre setzten sich wie folgend zusammen: sAVR: 976,94 vs. mAVR: 1052,18 Patientenjahre ($p=0,288$).

Die Klappenjahre aller Studienteilnehmer, der Prothesenhaltbarkeit entsprechend, betragen 1518,19 Jahre (sAVR: 685,58 vs. mAVR: 832,61 Klappenjahre) mit ebenfalls einer Spanne von 0,04 bis 25,00 Jahren, während die durchschnittlich gesammelten Klappenjahre $11,50 \pm 7,71$ Jahre (sAVR: $10,39 \pm 6,13$ vs. mAVR: $12,62 \pm 8,93$ Klappenjahre) ausmachten ($p=0,075$).

3.3.4.1 Langzeitversterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die grundlegenden Follow-Up-Ergebnisse sind in folgender Tabelle 35 veranschaulicht.

Follow-Up-Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt – Versterben				
Versterben innerhalb des Follow-Up-Zeitraums				
ja	70 (53,03)	37 (56,06)	33 (50,00)	0,596
nein	62 (46,97)	29 (43,94)	33 (50,00)	
Kardiogene Todesursache				
klappenbedingt	1 (1,43)	1 (2,70)	0 (0,00)	1,000
nicht-klappenbedingt	5 (7,14)	3 (8,11)	2 (6,06)	1,000
insgesamt	6 (8,57)	4 (10,81)	2 (6,06)	1,000
Nicht-kardiogene Todesursache	25 (35,71)	14 (37,84)	11 (33,33)	1,000
Unbekannte Todesursache	39 (55,71)	19 (51,35)	20 (60,61)	1,000
Sekundärer Studienendpunkt – Reoperation				
Reoperation zum Follow-Up-Zeitpunkt				
ja	34 (25,76)	27 (40,91)	7 (10,61)	0,000
nein	70 (53,03)	29 (43,94)	41 (61,12)	
unbekannt	28 (21,21)	10 (15,15)	18 (27,27)	0,134
Reoperationsursache				
führende Aortenklappenprothesenstenose	2 (5,88)	1 (3,70)	1 (14,29)	1,000
führende Aortenklappenprotheseninsuffizienz	23 (67,65)	21 (77,78)	2 (28,57)	1,000
Aortenklappenvitium bei Endokarditis	7 (20,59)	5 (18,52)	2 (28,57)	1,000
unbekannt	2 (5,88)	0 (0,00)	2 (28,57)	1,000
Intrahospitales Versterben / Perioperative Mortalität bezüglich Reoperation innerhalb von 30 Tagen				
ja	2 (5,88)	2 (7,41)	0 (0,00)	1,000
nein	32 (94,12)	25 (92,59)	7 (100,00)	
insgesamt	34 (100,00)	27 (100,00)	7 (100,00)	1,000
Sekundäre Studienendpunkte – Komplikationen				
Schlaganfall				
ja	15 (15,15)	6 (11,11)	9 (20,00)	0,727
nein	84 (84,85)	48 (88,89)	36 (80,00)	
insgesamt	99 (100,00)	54 (100,00)	45 (100,00)	0,727
Blutungsereignis				
ja	9 (9,28)	4 (7,69)	5 (11,11)	1,000
nein	88 (90,72)	48 (92,31)	40 (88,89)	
insgesamt	97 (100,00)	52 (100,00)	45 (100,00)	1,000
Endokarditis				
ja	7 (6,86)	5 (8,93)	2 (4,35)	0,688
nein	95 (93,14)	51 (91,07)	44 (95,65)	
insgesamt	102 (100,00)	56 (100,00)	46 (100,00)	0,688

Tabelle 35: Follow-Up-Ergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Geringfügig mehr als die Hälfte der Studienpopulation war zum Zeitpunkt des Follow-Ups verstorben, wie in folgender Tabelle 35 dargestellt. Die Berechnungen der linearisierten Raten eines Todesereignisses pro Patientenjahr sind in unten folgender Tabelle 38 wiedergegeben. Bei einem p-Wert von 0,596 ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit biologischer gerüstloser oder mechanischer (Doppelflügel-)Aortenklappenprothese feststellen.

Eine umfassende Aufteilung der sicheren Todesursachen lässt sich nachfolgender Tabelle 36 entnehmen.

Verteilung der Todesursachen der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt - Versterben - total				
Todesursache				
Endokarditis	1 (1,43)	1 (2,70)	0 (0,00)	1,000
Herzinsuffizienz	4 (5,71)	2 (5,41)	2 (6,06)	1,000
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,43)	1 (2,70)	0 (0,00)	1,000
Aortenaneurysma	1 (1,43)	0 (0,00)	1 (3,03)	1,000
Nierenversagen	2 (2,86)	1 (2,70)	1 (3,03)	1,000
Sepsis	2 (2,86)	2 (5,41)	0 (0,00)	1,000
Multiorganversagen	2 (5,88)	4 (10,81)	3 (9,09)	0,500
Apoplex	3 (4,29)	2 (5,41)	1 (3,03)	1,000
Cerebrale Blutung	1 (1,43)	1 (2,70)	0 (0,00)	1,000
Gastrointestinale Blutung	1 (1,43)	0 (0,00)	1 (3,03)	1,000
Karzinom	7 (10,00)	3 (8,11)	4 (12,12)	1,000
Unfall	1 (1,43)	1 (2,70)	0 (0,00)	1,000
unbekannt	39 (55,71)	19 (51,35)	20 (60,61)	1,000
insgesamt	70 (100,00)	37 (100,00)	33 (100,00)	1,000

Tabelle 36: Todesursachen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Im Anschluss erfolgte für die 70 verstorbenen Studienteilnehmer nach Propensity Score-Matching zudem eine Unterteilung in eine kardiogene, eine nicht-kardiogene oder eine unbekannte Todesursache, ebenso in obenstehender Tabelle 35 ersichtlich. Absolut war lediglich ein Patient (2,70 %) in Gruppe B (1,43 % der 70 verstorbenen Patienten bzw. 16,67 % der 6 aufgrund einer kardiogenen Ursache verstorbenen Patienten) aufgrund einer klappenbedingten Genese im Rahmen einer Aortenklappenendokarditis verstorben (p=1,000), wie in den Tabellen 35 und 36 zu entnehmen.

Weiterhin waren zwei Patienten mit sAVR (7,41 % der in Gruppe B im Zusammenhang einer Reoperation/Reintervention verstorbenen Studienteilnehmer) im Rahmen eines Re-Aortenklappenersatzes in Folge eines Multiorganversagens verstorben (Tabelle 35), weshalb deren Versterben nach Akins und den VARC-2-Kriterien formal ebenfalls als klappenbedingt einzuschätzen ist.

Demnach ist gemäß diesen Kriterien bei 3 der 70 Verstorbenen der gematchten Kohorte bzw. bei 3 der 37 verstorbenen Studienteilnehmer in Gruppe B ein klappenbedingter Tod eingetreten (4,29 % vs. 8,11 %); hier ließ sich keine Signifikanz erweisen ($p=1,000$). In Tabelle 35 ist der oben benannte aufgrund einer Endokarditis verstorbene Studienteilnehmer davon getrennt als bekannte klappenbedingte Todesursache erfasst.

Gemäß den VARC-2-Kriterien sind im Follow-Up-Zeitraum insgesamt 6 Patienten aufgrund einer kardiogenen Ursache verstorben (siehe Tabelle 35). Zudem sind die Todesursachen eines Patienten in Gruppe M, welcher in Folge eines rupturierten Aortenaneurysmas verstarb, und der zwei im Rahmen des Re-Aortenklappenersatzes (Gruppe B) verstorbenen Studienteilnehmer ebenfalls als kardiovaskuläre Ursache zu werten. Ein in Folge eines Unfalls an einer cerebralen Blutung verstorbener Patient (Gruppe B) wurde aufgrund des traumatischen Zusammenhangs nicht als kardiovaskulär verstorben interpretiert.

Dementsprechend sind total 12,86 % ($n=9$) der Studienteilnehmer mit Todesereignis aufgrund einer (sicher) kardiovaskulären Todesursache verstorben, entsprechend 16,22 % ($n=6$ von 37 Verstorbenen) der Studienteilnehmer in Gruppe B bzw. 9,09 % ($n=3$ von 33 Verstorbenen) in Gruppe M. Auch hier ergab sich in der statistischen Testung kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$).

Des Weiteren war von den 70 verstorbenen Patienten bei 39 Studienteilnehmern (55,71 %) keine Todesursache (fehlende Obduktion, ungenaue oder keine Angaben) zu eruieren ($p=1,000$), wie in den Tabellen 35 und 36 wiedergegeben.

Da die Studienteilnehmer mit unbekannter Ursache gemäß den VARC-2-Kriterien formell auch unter ein Versterben kardiovaskulärer Genese fallen, wären 68,57 % der verstorbenen Studienkohorte ($n=48$ von 70 Verstorbenen) daher aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstorben (sAVR: $n=25$; 67,57 % vs. mAVR: $n=23$; 69,70 %); hier zeigte sich in der statistischen Analyse keine Differenz zwischen den Gruppen ($p=1,000$).

Die absoluten und prozentualen Häufungen der bis zum Follow-Up verstorbenen Patienten je nach implantiertem Prothesenmodell sind in Tabelle 37 aufgeschlüsselt.

Verteilung der Verstorbenen je implantierter Prothesenmodelle der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt - Versterben - total				
Implantierter Prothesentyp				
Edwards Prima Plus® (Edwards Lifescience, Irvine, USA)	31 (44,29)	31 (83,78)		0,975
St. Jude Medical Toronto® (SJM, Saint Paul, USA)	4 (5,71)	4 (10,81)		
Elan® (Vascutek, Inchinnan, Schottland, Großbritannien)	2 (2,86)	2 (5,41)		
Carbomedics Standard® (CarboMedics Inc., Austin, Texas, USA)	14 (20,00)		14 (42,42)	
St. Jude Medical® (SJM, Saint Paul, USA)	13 (18,57)		13 (39,39)	
Medtronic Open Pivot® (Medtronic, Dublin, Irland)	3 (4,29)		3 (9,09)	
On-X® (Medical Carbon Research Institute, Austin, Texas, USA)	3 (4,29)		3 (9,09)	
insgesamt	70 (100,00)	37 (100,00)	33 (100,00)	

Tabelle 37: Verteilung je implantierter Prothesenmodelle der verstorbenen Patienten der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die nachfolgende Tabelle 38 stellt die jeweiligen linearisierten Raten bezüglich der Studienendpunkte Versterben und Reoperation gegenüber.

Zusammenfassend konnte aufgezeigt werden, dass sich in der statistischen Langzeitanalyse kein signifikanter Unterschied bezüglich des Langzeitversterbens, jedoch hinsichtlich der Reoperationsrate detektieren ließ, da Studienteilnehmer mit biologischem gegenüber mechanischem Prothesenmodell aufgrund eingeschränkter bioprothetischer Klappenhaltbarkeit statistisch signifikant häufiger reoperiert wurden.

Linearisierte Raten der Kohorte nach Propensity Score-Matching Versterben und Reoperation				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt – Versterben				
Versterben in % / Patientenjahr				
Linearisierte Rate	3,45	3,79	3,14	0,596
Sekundärer Studienendpunkt – Reoperation				
Reoperation in % / Klappenjahr				
Linearisierte Rate	2,24	3,94	0,84	0,000

Tabelle 38: Linearisierte Raten Versterben und Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.3.4.1.1 Langzeitversterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE

Bezüglich des isolierten Aortenklappenersatzes (n=90) der Studienkohorte hatten sich in beiden Subgruppen 24 Todesereignisse ergeben (53,33 %). Daher unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch signifikant (p=1,000).

3.3.4.2 Langzeit-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Wie in obenstehender Tabelle 35 aufgeführt, war der Reoperationsstatus der durch das Matching gebildeten Kohorte zum Follow-Up-Zeitpunkt bei 28 Patienten (21,21 %) als unbekannt einzuschätzen.

Bezüglich der Patienten mit zum Follow-Up-Datum unbekanntem Operationsstatus wurde anschließend ermittelt, bis zu welchem Zeitpunkt sicher kein erneuter chirurgischer bzw. katheterinterventioneller Re-Aortenklappenersatz erfolgte, um eine Berechnung der Klappenjahre zu ermöglichen (siehe 3.3.4). Eine exakte Übersicht bezüglich des Reoperationsstatus der Kohorte nach Propensity Score-Matching ist in 5 Jahres-Intervallen in nachfolgender Tabelle 39 ausgearbeitet.

Unbekannter Reoperationsstatus der Kohorte nach Propensity Score-Matching in 5-Jahres-Intervallen							
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl						
Charakteristika	alle Patienten	%	biologisch	%	mechanisch	%	p-Wert
Sekundärer Studienendpunkt - Reoperation - Unbekannter Reoperationsstatus							
Reoperationsstatus nach 5 Jahren							
ja	3	2,27	2	3,03	1	1,52	0,013
nein	109	82,58	60	90,91	49	74,24	
unbekannt	20	15,15	4	6,06	16	24,24	
Reoperationsstatus nach 10 Jahren							
ja	11	8,33	10	15,15	1	1,52	0,003
nein	97	73,48	49	74,24	48	72,73	
unbekannt	24	18,18	7	10,61	17	25,76	
Reoperationsstatus nach 15 Jahren							
ja	28	21,21	23	34,85	5	7,58	0,001
nein	76	57,58	33	50,00	43	65,15	
unbekannt	28	21,21	10	15,15	18	27,27	
Reoperationsstatus nach 20 Jahren							
ja	30	22,73	25	37,88	5	7,58	0,000
nein	74	56,06	31	46,97	43	65,15	
unbekannt	28	21,21	10	15,15	18	27,27	

Tabelle 39: Unbekannter Reoperationsstatus in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Nachfolgende Tabelle 40 illustriert die kumulative Verteilung der Patienten mit einem unbekanntem Reoperationsstatus in 5-Jahres-Zeiträumen. Hier präsentierte sich für die ersten beiden Intervalle nach 5 bzw. 10 Jahren noch ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,008$ bzw. $p=0,031$), da zu diesen Zeitpunkten der Reoperationsstatus vorwiegend bei den Patienten in Gruppe M unbekannt ausfiel. Nach 15 Jahren glich sich die Verteilung zwischen den Gruppen jedoch so weit an, dass fortwährend keine statistisch signifikante Ungleichheit mehr bestand ($p=0,134$).

Unbekannter Reoperationsstatus der Kohorte nach Propensity Score-Matching Langzeitanalyse				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt – Reoperation				
Unbekannter Reoperationsstatus kumulativ				
nach 5 Jahren	20 (15,15)	4 (6,06)	16 (24,24)	0,008
nach 10 Jahren	24 (18,18)	7 (10,61)	17 (25,76)	0,031
nach 15 Jahren	28 (21,21)	10 (15,15)	18 (27,27)	0,134
nach 20 Jahren	28 (21,21)	10 (15,15)	18 (27,27)	0,134

Tabelle 40: Unbekannter Reoperationsstatus kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Im Anschluss wurde eine Berechnung der proportionalen Häufungen in Bezug auf eine Reoperation/Reintervention für die Patienten mit sicherem Reoperationsstatus zum Follow-Up-Zeitpunkt ($n=104$) durchgeführt (Tabelle 41).

Überwiegend Patienten mit Bioprothese sind reoperiert worden, in Relation zueinander 79,41 % vs. 20,59 % entsprechend. Von den 27 reoperierten Patienten nach sAVR wiederum wurde bei 88,88 % ($n=24$) eine kardiochirurgische Revision durchgeführt, während bei 11,11 % ($n=3$) ein interventioneller Ersatz erfolgte.

Sicherer Reoperationsstatus der Kohorte nach Propensity Score-Matching (8)						
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl					
Charakteristika	alle Patienten	%	biologisch	%	mechanisch	%
Sekundärer Studienendpunkt – Reoperation – Sicherer Reoperationsstatus						
Reoperation innerhalb des Follow-Up-Zeitraums						
ja	34	32,69	27	48,21	7	14,58
nein	70	67,31	29	51,79	41	85,42
insgesamt	104	100,00	56	100,00	48	100,00

Tabelle 41: Sicherer Reoperationsstatus der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die linearisierten Raten pro Klappenjahr hinsichtlich einer Reoperation sind oberstehender Tabelle 38 zu entnehmen. Durch Analyse eines p-Werts von 0,000 ließ sich die Hypothese eines statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich einer Reoperation zwischen den Patienten mit sAVR gegenüber mAVR stützen.

Die während des erneuten Aortenklappenersatzes durchgeführten Begleiteingriffe, die Verteilung des Aortenklappentyps bei erstmaliger Reoperation bzw. Reintervention und die Anzahl der Revisionseingriffe sind in nachkommender Tabelle 42 dargestellt.

Charakteristika der Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching							
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl						p-Wert
	alle Patienten	%	biologisch	%	mechanisch	%	
Sekundärer Studienendpunkt - Reoperation							
Kombinationseingriff bei Reoperation							
Koronararterieller Bypass	4	30,77	3	25,00	1	100,00	0,932
Koronararterieller Bypass und AAE	2	15,38	2	16,67	0	0,00	
Mitralklappenersatz und Koronararterieller Bypass	1	7,69	1	8,33	0	0,00	
Mitralklappenersatz	1	7,69	1	8,33	0	0,00	
VSD-Verschluss und Mitralklappenersatz	1	7,69	1	8,33	0	0,00	
Ersatz der Aorta ascendens	1	7,69	1	8,33	0	0,00	
Eingriff an der Aorta ascendens	1	7,69	1	8,33	0	0,00	
Trikuspidalklappenrekonstruktion	1	7,69	1	8,33	0	0,00	
Mitral- und Trikuspidalklappenrekonstruktion	1	7,69	1	8,33	0	0,00	
insgesamt	13	100,00	12	100,00	1	100,00	-
Aortenklappentyp bei Reoperation							
Biologische Aortenklappenprothese	26	76,47	22	81,48	4	57,14	0,002
Mechanische Aortenklappenprothese	5	14,71	4	14,81	1	14,29	
Operation nach Ross	2	5,88	1	3,70	1	14,29	
Apiko-aortales Conduit	1	2,94	0	0,00	1	14,29	
insgesamt	34	100,00	27	100,00	7	100,00	-
Reoperation innerhalb des Follow-Up-Zeitraums							
einfache Reoperation	25	73,53	19	70,37	6	85,71	0,001
zweifache Reoperation	7	20,59	7	25,93	0	0,00	
einfache Reoperation nach Ross	1	2,94	0	0,00	1	14,29	
zweifache Reoperation nach Ross	1	2,94	1	3,70	0	0,00	
insgesamt	34	100,00	27	100,00	7	100,00	-

Tabelle 42: Charakteristika der Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching; VSD=Ventrikelseptumdefekt

3.3.4.2.1 Langzeit-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE

Für den isolierten AKE (n=90, jeweils n=45) ließen sich 20 Reoperationen (44,44 %) in Gruppe B und 5 Reoperationen (11,11 %) in Gruppe M nennen (insgesamt: 27,78 %). Bei 22 Patienten (n=8 vs. n=14) war der Reoperationsstatus zum Follow-Up-Datum unsicher. Bezüglich der sicher reoperierten Studienteilnehmer verhielt es sich wie folgt: sAVR: n=20; 52,63 % bzw. mAVR: n=5; 16,13 % (p=0,012).

3.3.4.2.1 Intrahospitales Versterben im Rahmen der Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die intrahospitale Mortalität der gematchten Kohorte (n=2) im Rahmen des wiederholten operativen (24 von 27 reoperierten Patienten der Gruppe B, 88,89 % entsprechend) bzw. katheterinterventionellen Aortenklappenersatzes (n=3 von 27 reoperierten Patienten der Gruppe B, 11,11 % der Patienten mit sAVR bzw. 8,82 % der 34 reoperierten Patienten entsprechend) ist in obenstehender Tabelle 35 veranschaulicht (5,88 %). 2 Patienten in Gruppe B (7,41 %) waren perioperativ aufgrund eines Multiorganversagens in Folge des Re-Aortenklappenersatzes verstorben, weshalb deren Versterben, wie unter 3.3.4.1 beschrieben, ebenfalls als klappenbedingt zu werten ist. Die intrahospitale Mortalität im Rahmen einer Aortenklappenreoperation der Patienten mit mAVR betrug folglich 0,00 %. Das intrahospitale Versterben der Patienten nach sAVR unterschied sich dennoch nicht statistisch signifikant von den Patienten mit mechanischer Prothese (p=1,000).

3.3.4.3 Langzeitkomplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Während des Follow-Ups berichteten 16 Studienteilnehmer (16,16 %) über ein thromboembolisches Ereignis innerhalb des Studienzeitraums (sAVR: n=7; 12,96 %, mAVR: n=9; 20,00 %). Nahezu alle dieser 16 Patienten (n=15; 15,15 % der Kohorte) erlitten einen Schlaganfall (Stroke). Wie in Tabelle 35 aufgeschlüsselt, ereignete sich ein Schlaganfall häufiger in Gruppe M als in Gruppe B (n=9; 20,00 % vs. n=6; 11,11 %), jedoch bestand keine statistische Signifikanz (p=0,727).

Blutungsereignisse manifestierten sich statistisch gesehen gleich häufig in beiden Gruppen (mAVR: n=5; 11,11 % vs. SAVR: n=4; 7,69 %), wie in den Tabellen 35 und 43 visualisiert (p=1,000).

Blutungsereignisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching								
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl							p-Wert
	alle Patienten	%	biologisch	%	mechanisch	%		
Sekundäre Studienendpunkte - Komplikationen								
Blutungsereignis								
zerebral	4	44,44	2	50,00	2	40,00	0,746	
peripher	4	44,44	2	50,00	2	40,00		
zerebral und peripher	1	11,11	0	0,00	1	20,00		
insgesamt	9	100,00	4	100,00	5	100,00	1,000	

Tabelle 43: Blutungsereignisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Operationsrelevante Endokarditiden präsentierten sich umgekehrt häufiger in Gruppe B (8,93 % vs. 4,35 %), wengleich sich hier für die gesamte Kohorte nach Propensity Score-Matching gemäß Kaplan-Meier-Analyse eine statistisch signifikante Differenz bei einem p-Wert von 0,688 nicht nachweisen ließ, wie in Tabelle 35 veranschaulicht.

Im Langzeitvergleich ereigneten sich diese Reoperationen bei einem von 7 Patienten mit Endokarditis (14,29 %) innerhalb des ersten postoperativen Jahres im Rahmen einer frühen Prothesenendokarditis (bei einem Patienten mit sAVR; nach 0,41 Klappenjahren). 6 Patienten (85,71 %) entwickelten demnach eine späte Prothesenendokarditis.

Alle reoperationsnotwendigen Endokarditiden traten innerhalb von 15 Jahren nach dem primären AKE auf, sodass sich kumulativ nach 15, 20 und 25 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen ließ (p=0,216), siehe Tabelle 44.

Endokarditis der Kohorte nach Propensity Score-Matching Langzeitanalyse				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt – Endokarditis				
Endokarditis kumulativ				
innerhalb von 5 Jahren	2 (1,96)	2 (3,57)	0 (0,00)	0,160
innerhalb von 10 Jahren	3 (2,94)	3 (5,36)	0 (0,00)	0,082
innerhalb von 15 Jahren	7 (6,86)	5 (8,93)	2 (4,35)	0,216
innerhalb von 20 Jahren	7 (6,86)	5 (8,93)	2 (4,35)	0,216
innerhalb von 25 Jahren	7 (6,86)	5 (8,93)	2 (4,35)	0,216

Tabelle 44: Endokarditis kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching

In der statistischen Analyse unterschieden sich die Gruppen in 5-Jahres-Intervallen nicht signifikant (Tabelle 45).

Endokarditis der Kohorte nach Propensity Score-Matching in 5-Jahres-Intervallen				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt – Endokarditis				
Reoperationsbedürftige Endokarditis pro 5-Jahres-Intervall				
bis einschließlich 5 Jahre	2 (1,96)	2 (3,57)	0 (0,00)	0,160
nach 5 bis 10 Jahren	1 (0,98)	1 (1,79)	0 (0,00)	0,305
nach 10 bis 15 Jahren	4 (3,92)	2 (3,57)	2 (4,35)	0,896
nach 15 bis 20 Jahren	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-
nach 20 bis 25 Jahren	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	-

Tabelle 45: Reoperationsbedürftige Endokarditis in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die Freiheit-von-reoperationsrelevanter-Endokarditis nach 10 und 20 Jahren lag bei $95,2 \pm 2,7$ % bzw. $90,8 \pm 4,0$ % in Gruppe B vs. bei $100,0 \pm 0,0$ % bzw. $96,0 \pm 2,7$ % in Gruppe M ($p=0,082$ bzw. $p=0,216$), wie in untenstehender Tabelle 46 konstruiert.

Freiheit-von-reoperationsbedürftiger-Endokarditis der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) \pm Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt – Endokarditis				
Freiheit-von-Endokarditis nach Jahren in %				
nach 5 Jahren	98,4 \pm 1,1	96,9 \pm 2,2	100,0 \pm 0,0	0,160
nach 10 Jahren	97,6 \pm 1,4	95,2 \pm 2,7	100,0 \pm 0,0	0,082
nach 15 Jahren	93,4 \pm 2,4	90,8 \pm 4,0	96,0 \pm 2,7	0,216
nach 20 Jahren	93,4 \pm 2,4	90,8 \pm 4,0	96,0 \pm 2,7	0,216

Tabelle 46: Freiheit-von-reoperationsbedürftiger-Endokarditis der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Eine Zusammenfassung der linearisierten Raten bezüglich der Komplikationen im Follow-Up-Zeitraum ist in nachfolgender Tabelle 47 zu finden. Insgesamt unterschieden sich die Studienteilnehmer mit sAVR und mAVR hinsichtlich der Langzeitkomplikationen hinsichtlich der sekundären Studienendpunkte in diesem Kollektiv nicht signifikant.

Linearisierte Raten der Kohorte nach Propensity Score-Matching Schlaganfall, Blutungsereignis, Endokarditis				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundäre Studienendpunkte – Komplikationen				
Schlaganfall in % / Klappenjahr				
Linearisierte Rate	0,99	0,88	1,08	0,727
Blutungsereignis in % / Klappenjahr				
Linearisierte Rate	0,59	0,58	0,6	1,000
Endokarditis in % / Klappenjahr				
Linearisierte Rate	0,46	0,73	0,24	0,688

Tabelle 47: Linearisierte Raten der Komplikationen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.3.3.4 Langzeit-Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Eine Übersicht der zuletzt anzunehmenden, im Follow-Up-Zeitraum eingenommenen antithrombotischen Medikation wurde in Tabelle 48 realisiert.

Antithrombotisches Management im Follow-Up-Zeitraum der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Antithrombotisches Management im Follow-Up-Zeitraum				
Antithrombozytäre Medikation und Antikoagulation				
Marcumar	72 (54,96)	15 (22,73)	57 (87,69)	0,000
Direkte Orale Antikoagulantien	9 (6,87)	8 (12,12)	1 (1,54)	0,039
ASS	43 (32,82)	40 (60,61)	3 (4,62)	0,000
Marcumar und ASS	5 (3,82)	1 (1,52)	4 (6,15)	0,375
kein antithrombotisches Management	2 (1,53)	2 (3,03)	0 (0,00)	0,500
insgesamt	131 (100,00)	66 (100,00)	65 (100,00)	0,000

Tabelle 48: Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching im Follow-Up-Zeitraum

Der Hauptteil der Studienteilnehmer in Gruppe B (n=40; 60,61 %) hat zuletzt im Zeitraum bis zum Follow-Up eine Monotherapie mit ASS (selektive COX-1-Hemmung) zur antithrombotischen bzw. antithrombozytären Therapie eingenommen (Tabelle 48) (p=0,000), während diese bei 59 Patienten nach biologischem AKE (89,39 %) initiiert worden war (Tabelle 31). Innerhalb des Studienzeitraums ist der Anteil der Patienten nach bioprothetischer Versorgung, bei welchen eine orale Antikoagulation mit Marcumar® erfolgte, von 6,06 % (n=4) auf 22,73 % (n=15) angestiegen (p=0,000).

Bei 87,69 % in Gruppe M (n=57) erfolgte im Follow-Up-Zeitraum eine singuläre bzw. bei 6,15 % (n=4) eine mit ASS kombinierte Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar®) (p=0,000 bzw. p=0,375), während zum Entlasszeitpunkt 90,77 % der Studienteilnehmer nach mAVR (n=59) eine alleinige orale Antikoagulation bzw. in 9,23 % (n=6) eine kombinierte Therapie begonnen hatte (Tabelle 31).

Bei insgesamt 9 Patienten nach Implantation einer biologischen Prothese (6,87 %; n=8 in Gruppe B (3 Patienten ohne Reoperation, 4 Patienten nach Re-bAVR und ein Patient nach TAVI) sowie bei einem Patienten in Gruppe M nach Reoperation mittels einer Bioprothese) erfolgte im Follow-Up-Zeitraum nach deren Einführung in den 2000er Jahren eine Umstellung der antithrombotischen Medikation auf die neuen/direkten oralen Antikoagulantien (NOAKs bzw. DOAKs) (p=0,039).

Insgesamt ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Studienkohorte sowohl in Hinsicht auf die zuletzt erhaltene antithrombotische Medikation im ganzen Follow-Up-Zeitraum als auch bei den nicht verstorbenen Patienten (n=62) zum Follow-Up-Zeitpunkt errechnen (jeweils p=0,000), wie in Tabellen 48 und 49 illustriert.

Antithrombotisches Management zum Follow-Up-Zeitpunkt der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Antithrombotisches Management zum Follow-Up-Zeitpunkt				
Antithrombozytäre Medikation und Antikoagulation				
Marcumar	41 (66,13)	11 (37,93)	30 (90,91)	0,004
Direkte Orale Antikoagulantien	9 (14,52)	8 (27,59)	1 (3,03)	0,250
ASS	9 (14,52)	8 (27,59)	1 (3,03)	0,125
Marcumar und ASS	1 (1,61)	0 (0,00)	1 (3,03)	1,000
kein antithrombotisches Management	2 (3,23)	2 (6,90)	0 (0,00)	0,500
insgesamt	62 (100,00)	29 (100,00)	33 (100,00)	0,000

Tabelle 49: Antithrombotisches Management der Kohorte nach Propensity Score-Matching zum Follow-Up-Zeitpunkt

3.3.4.5 Langzeitüberleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die mittlere bzw. mediane Überlebenszeit des gesamten gematchten Studienkollektivs betrug $17,23 \pm 0,71$ Jahre (sAVR: $16,42 \pm 1,01$ Jahre, mAVR: $17,91 \pm 0,99$ Jahre) bzw. $20,41 \pm 1,84$ Jahre (sAVR: $17,31 \pm 2,30$ Jahre, mAVR: $21,86 \pm 1,24$ Jahre).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 bzw. 20 Jahren lag bei $71,2 \pm 5,6$ % bzw. $47,0 \pm 6,4$ % in Gruppe B gegenüber $77,3 \pm 5,2$ % bzw. $53,3 \pm 6,6$ % nach 10 bzw. 20 Jahren in Gruppe M ($p=0,432$ bzw. $p=0,366$), wie in nachfolgender Tabelle 50 dargestellt und in Abbildung 2 visualisiert.

Überleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) \pm Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt – Versterben				
Überleben nach Jahren in %				
nach 5 Jahren	90,2 \pm 2,6	89,4 \pm 3,8	90,9 \pm 3,5	0,781
nach 10 Jahren	74,2 \pm 3,8	71,2 \pm 5,6	77,3 \pm 5,2	0,432
nach 15 Jahren	62,1 \pm 4,2	59,1 \pm 6,1	65,2 \pm 5,9	0,444
nach 20 Jahren	50,2 \pm 4,6	47,0 \pm 6,4	53,3 \pm 6,6	0,366

Tabelle 50: Überleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Nach 20 Jahren war beinahe die Hälfte ($n=63$; $47,73$ %) der Studienkohorte verstorben (Tabelle 51); hier lag die Überlebenswahrscheinlichkeit für das gesamte Studienkollektiv bei $50,2 \pm 4,6$ % (Tabelle 50).

Der Vergleich zwischen der Überlebensrate der deutschen Normalbevölkerung mit identischer Verteilung des Geschlechts bzw. des Alters und den Überlebensraten der Patienten mit biologischer gerüstfreier bzw. mechanischer Aortenklappenprothese ist in Abbildung 2 veranschaulicht.

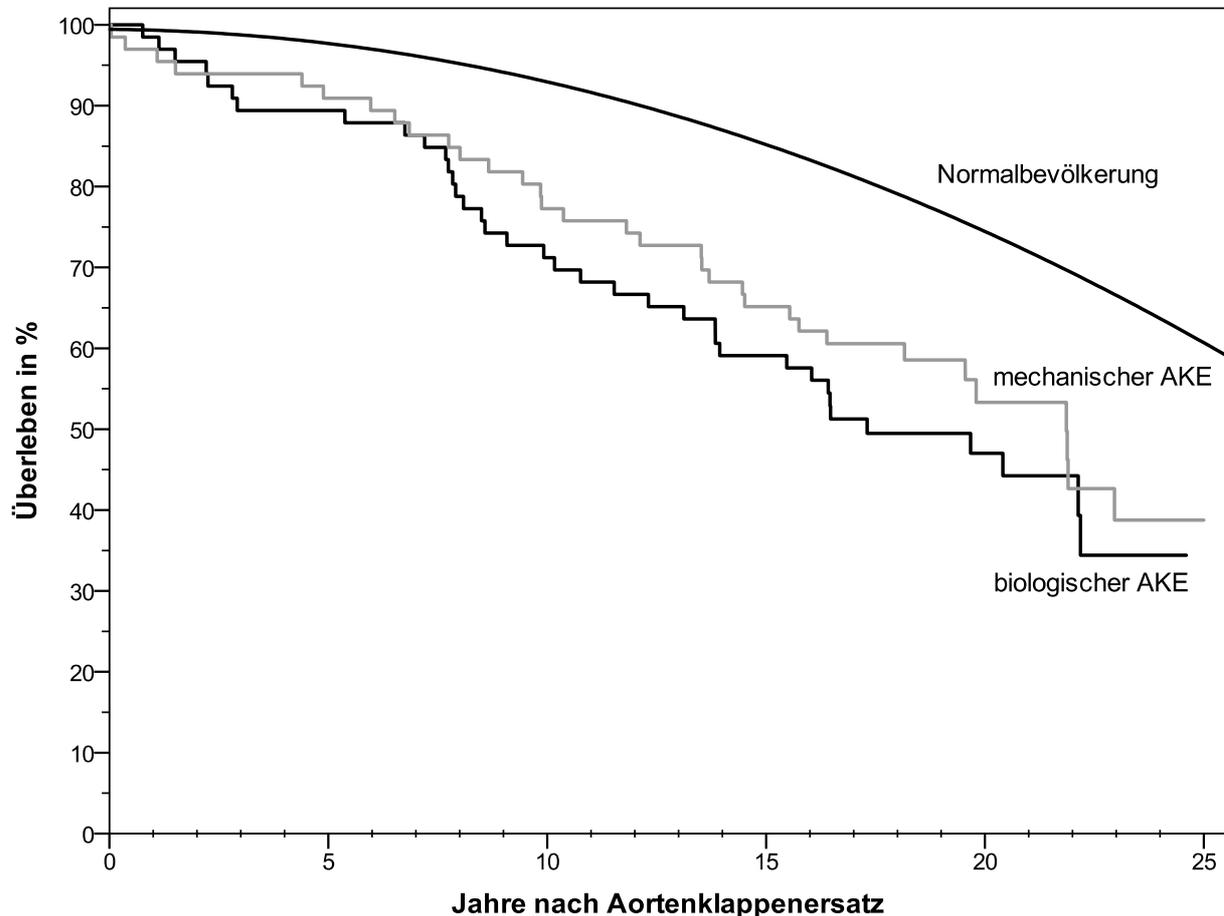


Abbildung 2: Langzeitüberleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, nach deren Adjustierung bezüglich der Alters- und Geschlechtsverhältnisse der Studienkohorte, $p=0,391$ mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz; *eigenständig modifiziert*¹

Hierbei ist zu erwähnen, dass die Überlebenskurven der beiden Behandlungsgruppen annähernd parallel voneinander verlaufen und sich nicht statistisch unterscheiden ($p=0,391$), woraus zu schlussfolgern ist, dass sich die Implantation einer gerüstfreien Bioprothese gegenüber einer mechanischen Prothese in dieser jungen Studienpopulation nicht negativ auf das Langzeitüberleben auswirkte.

Dass das Überleben der Studienkohorte nach Abzug der Krankenhaussterblichkeit weiterhin unterhalb des Überlebens der deutschen Normalbevölkerung lag, korreliert am ehesten mit den Komorbiditäten der Studienkohorte.

Das kumulative Versterben der gematchten Kohorte lässt sich nachfolgender Tabelle 51 entnehmen.

Versterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching Langzeitanalyse				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt – Versterben				
Versterben kumulativ				
innerhalb von 5 Jahren	13 (9,85)	7 (10,61)	6 (9,09)	0,781
innerhalb von 10 Jahren	34 (25,76)	19 (28,79)	15 (22,73)	0,432
innerhalb von 15 Jahren	50 (37,88)	27 (40,91)	23 (34,85)	0,444
innerhalb von 20 Jahren	63 (47,73)	34 (51,52)	29 (43,94)	0,366
innerhalb von 25 Jahren	70 (53,03)	37 (56,06)	33 (50,00)	0,391

Tabelle 51: Versterben kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Zusätzlich zur kumulativen Darstellung eingetretener Todesereignisse erfolgte eine separate Überlebensanalyse auch in 5-Jahres-Intervallen der gesamten Studienperiode, in der sich ebenfalls keine statistisch signifikante Diskrepanz erweisen ließ, wie in Tabelle 52 dargestellt.

Versterben der Kohorte nach Propensity Score-Matching In 5-Jahres-Intervallen				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt – Versterben				
Versterben pro 5-Jahres-Intervall				
innerhalb von 5 Jahren	13 (9,85)	7 (10,61)	6 (9,09)	0,781
nach 5 bis 10 Jahren	21 (15,91)	12 (18,18)	9 (13,64)	0,435
nach 10 bis 15 Jahren	16 (12,12)	8 (12,12)	8 (12,12)	0,835
nach 15 bis 20 Jahren	13 (9,85)	7 (10,61)	6 (9,09)	0,625
nach 20 bis 25 Jahren	7 (5,30)	3 (4,55)	4 (6,06)	0,994

Tabelle 52: Versterben in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Zusammenfassend zeigte sich eine unwesentlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit sAVR. In der statistischen Prüfung mittels Kaplan-Meier-Analyse ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied für das Versterben nach chirurgischem AKE in diesem Studienkollektiv für den gesamten Studienzeitraum bei einem p-Wert von 0,391 errechnen.

3.3.4.5.1 Potentielle Risikofaktoren für ein herabgesetztes Langzeitüberleben der Studienkohorte im Vergleich

Univarielle Kurvenvergleiche der gesamten Kohorte nach Propensity Score-Matching veranschaulichten eine statistisch signifikant reduzierte Überlebenschance für Patienten mit KHK ($p=0,014$), einem Diabetes mellitus ($p=0,010$), einer COPD ($p=0,011$), einem arteriellen Hypertonus ($p=0,047$), einer reduzierten LVEF gemäß der Einteilung (normal: $> 50\%$; moderat eingeschränkt: $\leq 50\%$ sowie $> 30\%$; ausgeprägt eingeschränkt: $< 30\%$), wobei sich insbesondere für Patienten mit einer eingeschränkten LVEF $< 50\%$ im Vergleich zu Patienten mit einer normwertigen LVEF ($> 50\%$) ein signifikanter Unterschied errechnen ließ ($p=0,013$). Weiterhin zeigte sich eine signifikant herabgesetzte Überlebenschance laut statistischer Testung für Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion gemäß Gradeinteilung anhand der GFR ($p=0,000$). Diesbezüglich ließ sich insbesondere im Vergleich der Patienten mit einer GFR < 60 ml/min gegenüber Patienten mit einer GFR > 60 ml/min ein statistisch signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,004 darlegen.

Bei Patienten, deren Alter kleiner als das durchschnittliche Alter der gematchten Kohorte (51,86 Jahre) ausfiel, ließ sich ferner ein statistisch signifikant besseres Überleben ($p=0,001$) feststellen. Das Geschlecht ($p=0,274$), die Ausprägung des Vitiums (führende AS vs. führende AI, $p=0,795$; isoliertes vs. kombiniertes Vitium, $p=0,242$) oder ein pulmonaler Hypertonus ($p=0,618$) übten keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Langzeitüberleben aus.

Von den intraoperativen Merkmalen ließ sich lediglich für einen koronararteriellen Bypass (CABG) ein statistisch signifikanter Einfluss für das Versterben errechnen ($p=0,035$).

Anschließend erfolgte eine separate Analyse potentieller Einflussfaktoren für die jeweiligen Behandlungsgruppen: Hier ergaben sich im Wesentlichen vergleichbare statistische Signifikanzwerte zwischen den einzelnen Gruppen der signifikant getesteten Merkmale (sAVR: KHK $p=0,004$; COPD $p=0,003$; LVEF $p=0,037$; LVEF $< 50\%$ gegenüber den Patienten mit LVEF $> 50\%$ $p=0,010$; Nierenfunktion gemäß Gradeinteilung $p=0,000$; Alter $< 51,86$ Jahre $p=0,023$; CABG $p=0,000$, mAVR: Diabetes mellitus $p=0,045$; Nierenfunktion gemäß Gradeinteilung $p=0,000$; Alter $< 51,86$ Jahre $p=0,022$).

Die statistische Prüfung der Patienten in Gruppe B erbrachte eine Tendenz bezüglich eines Diabetes mellitus ($p=0,100$), zeigte jedoch kein Unterschied hinsichtlich eines arteriellen Hypertonus ($p=0,122$). Ferner ließ sich für Patienten nach sAVR ein statistisch signifikanter Einfluss hinsichtlich eines eingeschränkten Überlebens bei Studienteilnehmern mit einem kombinierten gegenüber einem isolierten Vitium bei einem p-Wert von 0,032 sowie ein Trend für ein vorzeitiges Versterben bei Vorliegen einer chronischen Leberinsuffizienz ($p=0,058$) identifizieren.

Hinsichtlich der Patienten in Gruppe M zeigte sich keine statistische Signifikanz bezüglich einer KHK ($p=0,449$), einer COPD ($p=0,380$), einem arteriellen Hypertonus ($p=0,247$), einer reduzierten LVEF gemäß Gradeinteilung ($p=0,130$) bzw. einer LVEF $< 50\%$ ($p=0,392$) oder einem CABG ($p=0,702$). Interessanterweise präsentierte sich in Gruppe M eine verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich einer herabgesetzten GFR < 60 ml/min ($p=0,001$), jedoch nicht in Gruppe B ($p=0,372$).

3.3.4.5.2 Langzeitüberleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE

Die mittlere bzw. mediane Überlebenszeit nach isoliertem AKE betrug $17,22 \pm 1,18$ Jahre bzw. $20,41 \pm 3,52$ Jahre in Gruppe B und $17,73 \pm 1,20$ Jahre bzw. $21,86 \pm 1,94$ Jahre in Gruppe M. Für die verbundene Kohorte von 90 Patienten ergab sich eine mittlere bzw. mediane Überlebenszeit von $17,55 \pm 0,85$ Jahren bzw. $21,86 \pm 1,86$ Jahren.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach isoliertem AKE ($n=90$) nach 10 bzw. 20 Jahren betrug $73,3 \pm 6,6\%$ bzw. $52,3 \pm 7,6\%$ in Gruppe B vs. $75,6 \pm 6,4\%$ bzw. $53,9 \pm 7,7\%$ in Gruppe M ($p=0,805$ bzw. $p=0,832$), wie in Tabelle 53 bzw. in Abbildung 3 visualisiert.

Überleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem Aortenklappenersatz				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) \pm Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	90 (100,00)	45 (50,00)	45 (50,00)	
Primärer Studienendpunkt – Versterben				
Überleben nach Jahren in %				
nach 5 Jahren	90,0 \pm 3,2	91,1 \pm 4,2	88,9 \pm 4,7	0,733
nach 10 Jahren	74,4 \pm 4,6	73,3 \pm 6,6	75,6 \pm 6,4	0,805
nach 15 Jahren	64,4 \pm 5,0	64,4 \pm 7,1	64,4 \pm 7,1	0,965
nach 20 Jahren	53,1 \pm 5,4	52,3 \pm 7,6	53,9 \pm 7,7	0,832

Tabelle 53: Überleben der Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching

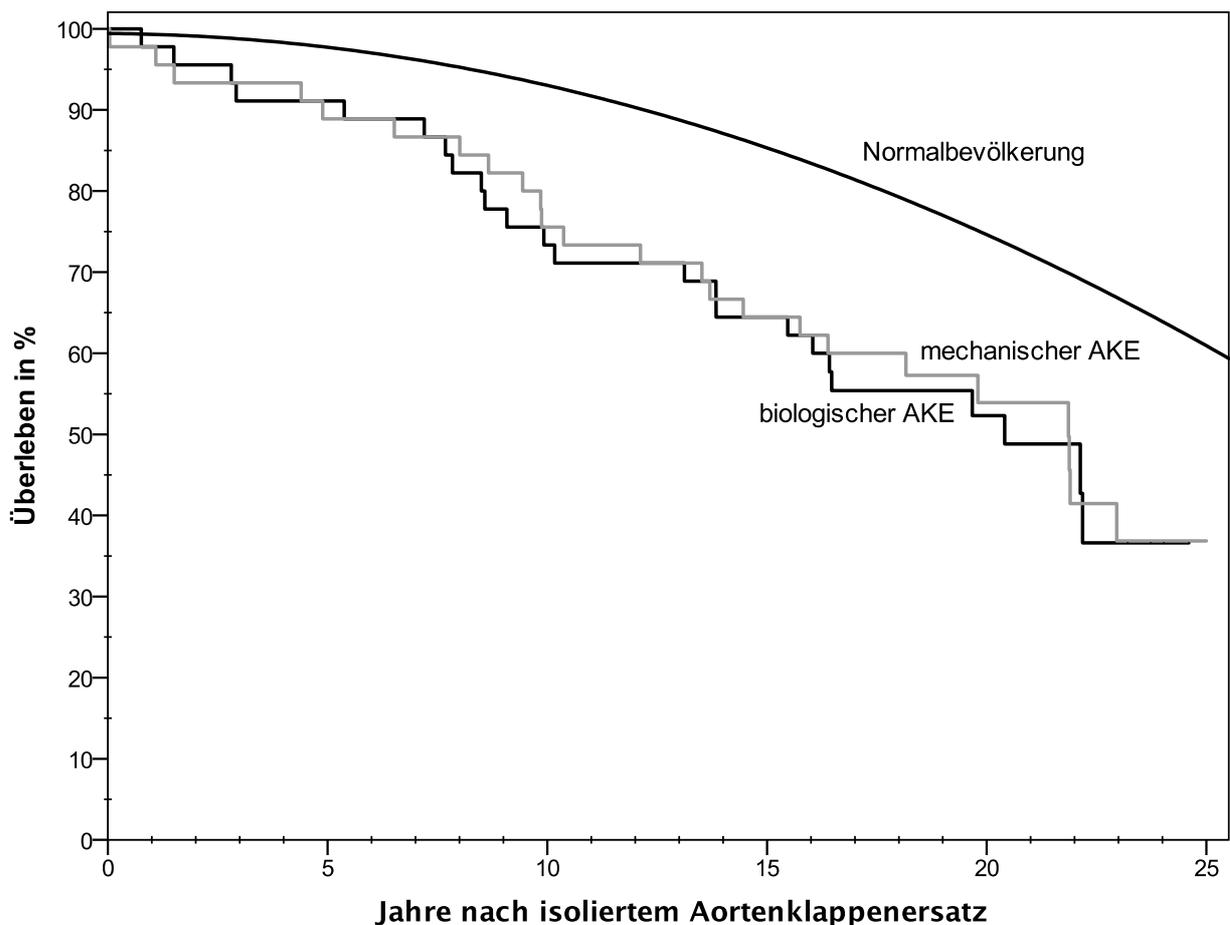


Abbildung 3: Langzeitüberleben nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, nach deren Adjustierung bezüglich der Alters- und Geschlechtsverhältnisse der Studienkohorte, $p=0,879$ mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz

Insgesamt zeigte sich im Vergleich zum Überleben der Kohorte nach Propensity Score-Matching (inklusive kombinierter Verfahren) in dem Kollektiv nach isoliertem AKE eine leichtgradig verbesserte Überlebenschance beider Gruppen. Weiterhin wird in Abbildung 3 deutlich, dass sich die Kurven deutlich annäherten bzw. beinahe identisch verliefen, wodurch sich erneut die Hypothese untermauern ließ, dass es keinen relevanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens nach isoliertem SAVR vs. mAVR in der untersuchten Studienkohorte gab. Dies bestätigte auch die statistische Analyse bei einem p-Wert von 0,879.

Der geringfügige vorherige Unterschied zwischen mechanischen und biologischen Verfahren ist demnach am ehesten den Begleiterkrankungen mit konsekutiven kombinierten Operationsverfahren geschuldet. Dass die Überlebenschance nach isoliertem AKE nicht mit dem Überleben der Normalbevölkerung gleichzusetzen ist, spricht dafür, dass noch einige relevante Nebenerkrankungen bestanden.

3.3.4.6 Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 20 Jahren lag bei $82,2 \pm 5,2$ % bzw. $45,1 \pm 8,2$ % in Gruppe B vs. bei $98,4 \pm 1,6$ % bzw. $90,4 \pm 4,1$ % in Gruppe M, wie in nachfolgender Tabelle 54 illustriert. Die mittlere Freiheit-von-Reoperation-Zeit des gesamten Studienkollektivs betrug $20,06 \pm 0,70$ Jahre; $15,96 \pm 0,94$ Jahre in Gruppe B und $23,14 \pm 0,66$ Jahre in Gruppe M.

Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) \pm Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt – Reoperation				
Freiheit-von-Reoperation nach Jahren in %				
nach 5 Jahren	97,6 \pm 1,4	96,9 \pm 2,2	98,4 \pm 1,6	0,556
nach 10 Jahren	90,4 \pm 2,8	82,2 \pm 5,2	98,4 \pm 1,6	0,004
nach 15 Jahren	72,4 \pm 4,5	52,7 \pm 7,4	90,4 \pm 4,1	0,000
nach 20 Jahren	69,5 \pm 4,8	45,1 \pm 8,2	90,4 \pm 4,1	0,000

Tabelle 54: Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Tatsächlich war die Freiheit-von-Reoperation in Gruppe M nach 5 und 10 bzw. nach 15 und 20 Jahren identisch, sodass die Studienteilnehmer in Gruppe M in letzteren Zeiträumen nicht erneut reoperiert worden sind. Bei den Patienten mit biologischem Klappenersatz war nach 20 Jahren bereits bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer eine Reoperation/Reintervention notwendig geworden, während bei den Patienten mit mechanischer Prothese mehr als 90 % nicht reoperiert worden sind (Abbildung 4). Auf die sicher reoperierten Studienteilnehmer bezogen wurde die Kohorte im Durchschnitt nach 11,37 Jahren reoperiert, davon nach durchschnittlich 10,87 Jahren in Gruppe B bzw. nach 13,30 Jahren in Gruppe M.

Dementsprechend bewies die statistische Analyse des kompletten Studienzeitraums einen signifikanten Unterschied bezüglich der Freiheit-von-Reoperation bei einem p-Wert von $p=0,000$. Anschließend erfolgte eine separate Analyse in 5-Jahres-Intervallen des Studienzeitraums, in welcher sich innerhalb der ersten 5 Jahre nach Operation keine statistisch signifikante Ungleichheit ($p=0,556$) berechnen ließ. Nach dem 5. Jahr differierten die Gruppen jedoch statistisch signifikant bezüglich einer potentiellen Reoperation – insbesondere aufgrund einer strukturellen Klappendegeneration der Bioprothesen, welche eine Reoperation erforderlich machte (Tabelle 55).

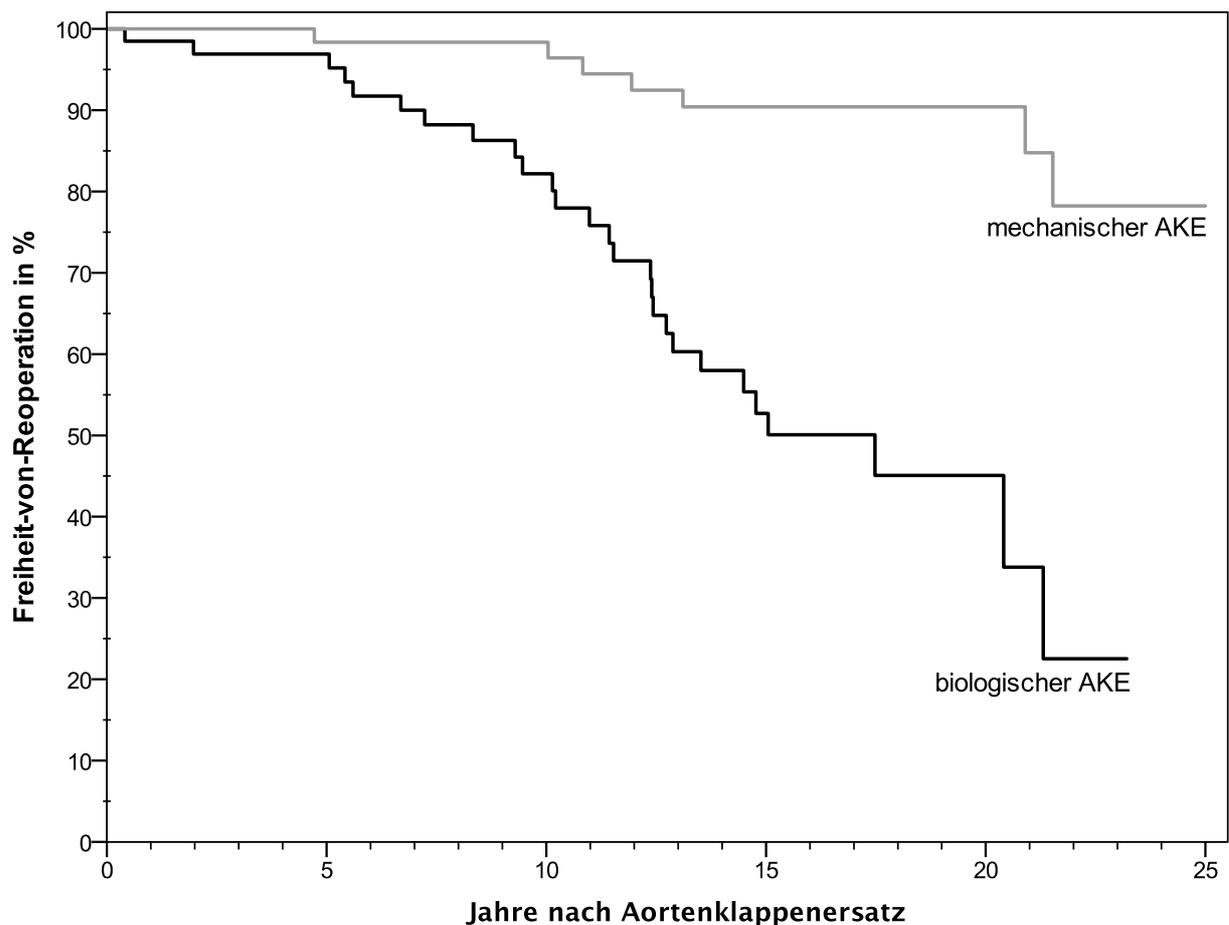


Abbildung 4: Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching, $p=0,000$ mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz; *eigenständig modifiziert*

Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching in 5-Jahres-Intervallen				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt - Reoperation				
Reoperation pro 5-Jahres-Zeitraum				
innerhalb von 5 Jahren	3 (2,27)	2 (3,03)	1 (1,52)	0,556
nach 5 bis 10 Jahren	8 (6,06)	8 (12,12)	0 (0,00)	0,003
nach 10 bis 15 Jahren	17 (12,88)	13 (19,70)	4 (6,06)	0,002
nach 15 bis 20 Jahren	2 (1,52)	2 (3,03)	0 (0,00)	0,023
nach 20 bis 25 Jahren	4 (3,03)	2 (3,03)	2 (3,03)	0,070

Tabelle 55: Reoperationen in 5-Jahres-Intervallen der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Eine kumulative Wiedergabe der Reoperationen bietet untenstehende Tabelle 56. Auch hier konnte die Kaplan-Meier-Analyse ab dem 5. Jahr fortwährend einen signifikanten Unterschied aufgrund der über den Follow-Up-Zeitraum steigenden Anzahl der reoperierten Patienten in Gruppe B untermauern ($p=0,004$ bzw. $0,000$).

Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching Langzeitanalyse				
Charakteristika	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%)			p-Wert
	alle Patienten	biologisch	mechanisch	
Anzahl der Patienten	132 (100,00)	66 (50,00)	66 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt – Reoperation				
Reoperation kumulativ				
innerhalb von 5 Jahren	3 (2,27)	2 (3,03)	1 (1,52)	0,556
innerhalb von 10 Jahren	11 (8,33)	10 (15,15)	1 (1,52)	0,004
innerhalb von 15 Jahren	28 (21,21)	23 (34,85)	5 (7,58)	0,000
innerhalb von 20 Jahren	30 (22,73)	25 (37,88)	5 (7,58)	0,000
innerhalb von 25 Jahren	34 (25,76)	27 (40,91)	7 (10,61)	0,000

Tabelle 56: Reoperation kumulativ der Kohorte nach Propensity Score-Matching

3.3.4.6.1 Potentielle Risikofaktoren für eine herabgesetzte Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Studienkohorte im Vergleich

Univarielle Kurvenvergleiche für die gesamte Kohorte nach Propensity Score-Matching erwiesen keinen statistisch signifikanten Einfluss der grundlegenden präoperativen Charakteristika bezüglich einer eventuellen Reoperation. So hatten sich konkret in dieser Studienarbeit ein Alter < 55 Jahre ($p=0,487$), das Geschlecht ($p=0,738$), die Ausprägung des Aortenklappenvitiums (isoliert vs. kombiniert; $p=0,305$ bzw. führende Aortenklappenpathologie; $p=0,324$), das Vorliegen einer KHK ($p=0,983$), die Gradeinteilung der LVEF (normal: > 50 %; moderat eingeschränkt: ≤ 50 % sowie > 30 %; ausgeprägt eingeschränkt: < 30 %; $p=0,720$) als auch gegenüber Patienten mit einer LVEF < 30 % vs. LVEF ≥ 30 % ($p=0,424$) bzw. LVEF ≤ 50 % vs. LVEF > 50 % ($p=0,637$), die Nierenfunktion gemäß Gradeinteilung ($p=0,818$), das Vorliegen eines Diabetes mellitus ($p=0,114$) oder einer COPD ($p=0,208$), eines arteriellen oder pulmonalen Hypertonus ($p=0,527$ bzw. $p=0,790$), einer extrakardialen Gefäßerkrankung ($p=0,889$) inklusive einer pAVK ($p=0,796$) als potentielle Risikofaktoren ausschließen lassen.

Hinsichtlich der intraoperativen Merkmale stellte sich insbesondere die Auswahl des Aortenklappentyps im Sinne einer Versorgung mit einem biologischen Klappenmodell als statistisch signifikanter Einflussfaktor für eine verringerte Freiheit-von-Reoperation heraus ($p=0,000$). In diesem Studienkollektiv zeigte weiterhin eine nicht-subkoronare Implantation mittels eines Aortenwurzlersatzes bzw. der Inclusion Cylinder-Technik eine statistisch signifikant erhöhte Reoperationsrate ($p=0,001$).

In den nachfolgenden separaten Gruppenanalysen hatte sich in der Gruppe M eine nicht-subkoronare Implantationstechnik (Root-Replacement und Inclusion Cylinder-Technik) als statistisch signifikante Variable hinsichtlich einer wahrscheinlicheren Reoperation bestätigen lassen ($p=0,017$), konnte jedoch in Gruppe B nicht verifiziert werden ($p=0,912$). Darüber hinaus bestand in der statistischen Analyse nach mAVR ein signifikanter Einfluss für eine herabgesetzte Freiheit-von-Reoperation bei Vorliegen einer extrakardialen Gefäßerkrankung bei einem p-Wert von 0,037.

Ferner ließ sich eine reduzierte Freiheit-von-Reoperation in Gruppe B lediglich bei Studienteilnehmern mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion gemäß Gradeinteilung bzw. für Patienten mit einer LVEF < 50 % gegenüber einer normwertigen LVEF ($p=0,001$) verzeichnen.

3.3.4.6.2 Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem AKE

In der Langzeitanalyse der Patienten mit isoliertem mechanischem AKE zeigte sich unverändert zur vorherigen Analyse in Gruppe M nach 5 und 10 bzw. nach 15 und 20 Jahren die gleiche Wahrscheinlichkeit frei-von-Reoperation zu sein. Insgesamt ergab sich für den isolierten AKE eine Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 20 Jahren von $89,1 \pm 5,2$ bzw. $42,1 \pm 9,4$ vs. $97,6 \pm 2,4$ bzw. $91,6 \pm 4,6$ in Gruppe B und Gruppe M (Tabelle 57). Auch hier bestätigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppierungen für den kompletten Studienzeitraum ($p=0,000$). Darüber hinaus betrug die durchschnittliche Freiheit-von-Reoperation-Zeit hinsichtlich des isolierten Aortenklappenersatzes $16,24 \pm 1,00$ Jahre bzw. $23,14 \pm 0,79$ Jahre in Gruppe B bzw. M.

Freiheit-von-Reoperation der Kohorte nach Propensity Score-Matching nach isoliertem Aortenklappenersatz				
	Aortenklappenprothesentyp, Anzahl (%) \pm Standardabweichung			
Charakteristika	alle Patienten	biologisch	mechanisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	90 (100,00)	45 (50,00)	45 (50,00)	
Sekundärer Studienendpunkt – Reoperation				
Freiheit-von-Reoperation nach Jahren in %				
nach 5 Jahren	$97,7 \pm 1,6$	$97,8 \pm 2,2$	$97,6 \pm 2,4$	0,999
nach 10 Jahren	$93,5 \pm 2,8$	$89,1 \pm 5,2$	$97,6 \pm 2,4$	0,161
nach 15 Jahren	$71,7 \pm 5,6$	$50,9 \pm 8,9$	$91,6 \pm 4,6$	0,000
nach 20 Jahren	$67,8 \pm 5,9$	$42,1 \pm 9,4$	$91,6 \pm 4,6$	0,000

Tabelle 57: Freiheit-von-Reoperation der Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching

In der Langzeitanalyse differierten die untersuchten Gruppen erst nach 15 bzw. 20 Jahren statistisch signifikant ($p=0,000$), wie in Tabelle 57 aufgeführt und in Abbildung 5 veranschaulicht. Hier wird deutlich, dass in der untersuchten Studienkohorte in den ersten 10 Jahren nach AKE kaum Reoperationen notwendig waren.

Zudem ließ sich innerhalb von 10 Jahren – wie auch die statistische Testung in Tabelle 57 belegt – kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich einer Reoperationsnotwendigkeit zwischen den Gruppierungen nachweisen, da die Kurven annähernd deckungsgleich verliefen, bis insbesondere die Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese ab dem 10. Jahr nach Implantation einer Reoperation bedurften.

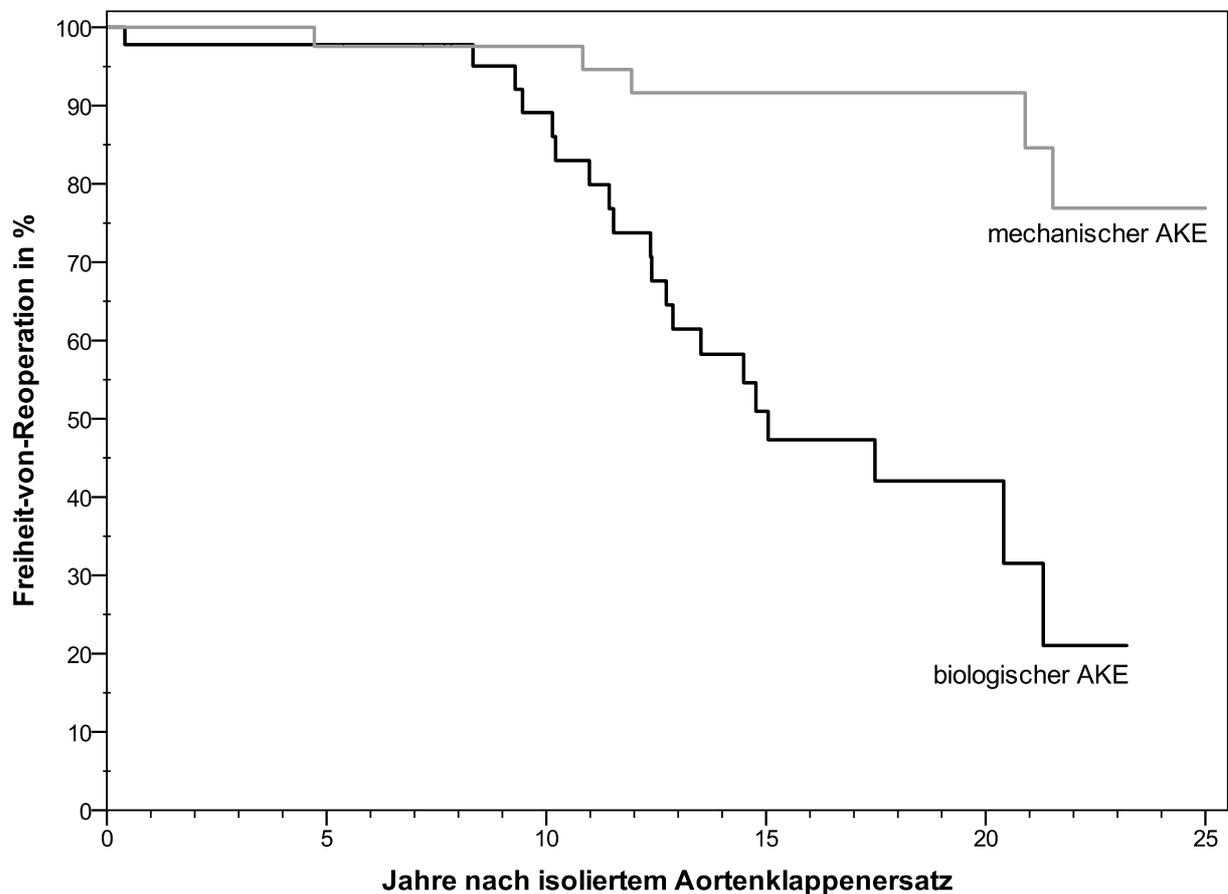


Abbildung 5: Langzeit-Freiheit-von-Reoperation nach isoliertem Aortenklappenersatz der Kohorte nach Propensity Score-Matching, $p=0,000$ mittels Log-Rank-Test; AKE=Aortenklappenersatz

3.3.4.7 Mortalitäts- und Reoperationsstatus zum Follow-Up-Zeitpunkt

12 von 132 Patienten der Studienkohorte (9,09 %) wurden reoperiert, waren jedoch zum Studienzeitpunkt bereits verstorben (sAVR: n=8; 12,12 %, mAVR n=4; 6,06 %). Konträr dazu lebten 19 bzw. 3. der reoperierten Studienteilnehmer in Gruppe B (28,79 %) bzw. Gruppe M (4,55 %) zum Follow-Up-Zeitpunkt (insgesamt: n=22; 16,67 %). Weiterhin sind 32 Patienten (24,24 %) im Follow-Up-Zeitraum verstorben, ohne dass eine Reoperation erfolgte (sAVR: n=20; 30,30 %, mAVR: n=12; 18,18 %). Ein weiterer Patient mit mAVR (0,76 %) war intrahospital verstorben, ohne reoperiert zu werden.

37 Studienteilnehmer (28,03 %) lebten zum Follow-Up und wurden nicht reoperiert (sAVR: n=9; 13,64 % vs. n=28; 42,42 %). Bei 25 verstorbenen Patienten (18,94 %; sAVR: n=16; 24,24 %, mAVR: n=9; 13,64 %) bzw. bei 3 lebenden Patienten (2,27 %; sAVR: n=1; 1,51 %, mAVR: n=2; 3,03 %) der Kohorte nach Propensity Score-Matching war der Reoperationsstatus ungewiss.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

4.1.1 Zusammenfassung der kurzfristigen Ergebnisse der Gesamt-Kohorte und der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind im gesamten postoperativen Zeitraum 3,13 % der Gesamt-Kohorte verstorben, jeweils 6 Patienten in beiden Behandlungsgruppen (sAVR: 3,80 %, mAVR: 2,65 %), sodass sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab ($p=0,562$). Darüber hinaus ließ sich eine nahezu gleichwertige intrahospitale Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen von 2,53 % ($n=4$) in Gruppe B bzw. von 2,65 % ($n=6$) in Gruppe M berechnen ($p=1,000$). Für den isolierten AKE lag die 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit nur unwesentlich höher bei 2,63 % ($n=3$) vs. 2,76 % ($n=5$) für die Patienten mit sAVR bzw. mAVR ($p=1,000$).

Bezüglich der Kohorte nach Propensity Score-Matching ($n=132$) ergab sich sowohl für alle kombinierten Eingriffe als auch für den isolierten Aortenklappenersatz eine 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit von 0,00 % vs. 1,52 % in Gruppe B bzw. Gruppe M ($p=1,000$). Die unmittelbar prozedurale Sterblichkeit sowie ein intrahospitales Versterben aufgrund einer kardiogenen, einer klappenbedingten oder einer kardiovaskulären Ursache lag in beiden Behandlungsgruppen bei 0,00 %.

4.1.2 Zusammenfassung der Langzeitergebnisse der Kohorte nach Propensity Score-Matching

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Kohorte nach Propensity Score-Matching ($n=132$) nach 10 bzw. 20 Jahren betrug $71,2 \pm 5,6$ % bzw. $47,0 \pm 6,4$ % vs. $77,3 \pm 5,2$ % bzw. $53,3 \pm 6,6$ % in Gruppe B bzw. M ($p=0,391$), während die Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 20 Jahren bei $82,2 \pm 5,2$ % bzw. $45,1 \pm 8,2$ % in Gruppe B vs. bei $98,4 \pm 1,6$ % bzw. $90,4 \pm 4,1$ % in Gruppe M lag ($p=0,000$).

Konträr dazu ergab die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach isoliertem AKE ($n=90$) nach 10 bzw. 20 Jahren einen Prozentwert von $73,3 \pm 6,6$ % bzw. $52,3 \pm 7,6$ % in Gruppe B vs. $75,6 \pm 6,4$ % bzw. $53,9 \pm 7,7$ % in Gruppe M ($p=0,879$). Des Weiteren ließ sich für den isolierten AKE gemäß Kaplan-Meier-Analyse eine Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 20 Jahren von $89,1 \pm 5,2$ % bzw. $42,1 \pm 9,4$ % in Gruppe B gegenüber $97,6 \pm 2,4$ % bzw. $91,6 \pm 4,6$ % in Gruppe M errechnen ($p=0,000$).

Im Studienzeitraum sind 10,81 % in Gruppe B (n=4) und 6,06 % in Gruppe M (n=2) aufgrund einer bekannten kardiogenen Genese verstorben ($p=1,000$); lediglich bei einem dieser Patienten ließ sich das Versterben gemäß bekannter Todesursache als klappenbedingt klassifizieren (sAVR: 2,70 %, n=1 der 37 Verstorbenen in Gruppe B).

Nach Berücksichtigung der Diagnosekriterien nach Akins und den VARC-2-Kriterien kam es bedingt durch die zwei im Rahmen der Reoperation verstorbenen Patienten formell bei insgesamt 3 Studienteilnehmern (4,29 % der 70 Verstorbenen bzw. 8,11 % der 37 in Gruppe B verstorbenen Patienten entsprechend) bis zum Follow-Up-Zeitpunkt zu einem klappenbedingten Todesereignis. Gemäß den VARC-2-Kriterien sind ferner insgesamt 12,86 % der 70 Verstorbenen im Follow-Up-Zeitraum aufgrund einer sicher kardiovaskulären Todesursache verstorben (n=9), entsprechend 16,22 % (n=6) in Gruppe B bzw. 9,09 % (n=3) in Gruppe M ($p=1,000$)

Bei 11,11 % (n=6) bzw. 20,00 % (n=9) bei den Studienteilnehmern mit sAVR bzw. mAVR kam es bis zum Follow-Up-Zeitpunkt zu einem Schlaganfall ($p=0,727$). Bei 4 bzw. 7 Patienten (sAVR: 7,69 % vs. mAVR: 11,11 %) manifestierte sich ein Blutungsereignis ($p=1,000$), während 5 (8,93 %) bzw. 2 (4,35 %) Patienten mit biologischer gerüstoffreier bzw. mechanischer Aortenklappenprothese eine operationsrelevante Endokarditis entwickelten ($p=0,688$).

4.2 Diskussion der eigenen Arbeit

Die hauptsächlichen Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit von Propensity Score gematchten unter 60-jährigen Patienten sind ein statistisch gleichwertiges Langzeitüberleben nach sAVR gegenüber mAVR mit vergleichbaren klappenbezogenen Langzeitmorbiditäten. Allerdings ergab sich eine durch die statistische Analyse belegte signifikant herabgesetzte Freiheit-von-Reoperation nach sAVR gegenüber Patienten mit mAVR.

Dem Patientenalter zum Operationszeitpunkt der untersuchten jüngeren Studienkohorte ist insofern Bedeutung beizumessen, da abhängig vom Alter Auswirkungen auf das Überleben und die Prothesendegeneration der Studienpopulation zu erwarten sind.

Überdies ist bekannt, dass neben dem Alter die Komorbiditäten einen großen Stellenwert in der Entscheidungsfindung haben, inwieweit ein invasiver chirurgischer AKE stattfinden kann, da ein steigendes Alter und das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem erhöhten perioperativen Risiko und einer Abnahme der Lebenserwartung assoziiert sein können.^{10,15,22,47,63,87,107,146,166-169}

Zudem hatte sich bezüglich biologischer Prothesenmodelle nachweisen lassen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Reoperation für junge Patienten größer ausfällt.^{116,120,129,170-173}

So konnten Burdon und Kollegen bereits Anfang der 1990er Jahre eine Altersabhängigkeit für 857 junge Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 59 ± 11 Jahren beweisen, indem sie eine Freiheit-von-Reoperation nach 15 Jahren nach bAVR von 95 ± 2 % für über 70-Jährige, 71 ± 6 % für 60- bis 69-Jährige, 53 ± 5 % für 50- bis 59-Jährige und 42 ± 9 % für 40- bis 49-Jährige sowie 21 ± 6 % für unter 40-Jährige demonstrierten (Operationszeitraum: 1971-1980). Die Überlebenswahrscheinlichkeit hatte nach 5, 10 bzw. 15 Jahren 82 ± 1 %, 60 ± 2 % bzw. 37 ± 3 % betragen.

Außerdem umfasste die geschätzte Freiheit-von-struktureller-Klappendegeneration nach 5, 10 bzw. 15 Jahren 99 ± 1 %, 85 ± 2 % bzw. 63 ± 3 % gegenüber einer Freiheit-von-Reoperation der gesamten Kohorte nach 5, 10 bzw. 15 Jahren von 96 ± 1 %, 83 ± 2 % bzw. 57 ± 3 %, weshalb die Autoren die strukturelle Klappendegeneration aufgrund der ähnlichen Raten als für die Reoperation ursächlich attribuierten.¹²⁹

Ferner veröffentlichten Chan und Kollegen eine aktuellere Beobachtungsstudie hinsichtlich der Notwendigkeit einer Reoperation von 3.152 Patienten, welche im Zeitraum von 1976 bis 2010 einen primären biologischen AKE erhielten, von denen 636 Studienteilnehmer < 60 Jahre alt waren.¹⁷⁴

Das mediane Intervall bis zur Reoperation hatte 10,27 Jahre für Patienten < 40 Jahre bzw. 11,48 Jahre für 40- bis 60-Jährige betragen, während sich für zeitgenössische gerüsthaltige Bioprothesen ein medianes Intervall bis zur Reoperation von 7,74 Jahren bei Patienten < 40 Jahre sowie von 12,93 Jahren bei Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren benennen ließ. Die 10- und 15-jährige Freiheit-von-Reoperation nach bAVR hatte $78,96 \pm 1,45 \%$ und $54,69 \pm 2,50 \%$ betragen.

Nach 10 Jahren lag die Freiheit-von-Reoperation bei den unter 40-Jährigen bzw. den 40- bis 60-Jährigen wiederum bei $50,85 \pm 5,79 \%$ bzw. $63,21 \pm 3,17 \%$, während Studienteilnehmer > 60 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten eine deutlich höhere Freiheit-von-Reoperation aufwiesen. Nach 10 bzw. 15 Jahren lag diese bei $99,65 \pm 1,35 \%$ bzw. $78,76 \pm 2,86 \%$. Da die Wahrscheinlichkeit einer Reoperation somit mit zunehmendem Alter beim initialen operativen Eingriff sank, konnten Chan et al. eine lineare Abnahme mit steigendem Alter hinsichtlich der Freiheit-von-Reoperation nach 10 Jahren nachweisen. So war die Wahrscheinlichkeit einer anschließenden erneuten Operation für jedes weitere Lebensjahr beim initialen AKE um 6 % geringer.¹⁷⁴

Für die gesamte Studienkohorte wiederum betrug die Freiheit-von-Reoperation bei über 65-Jährigen sowohl nach 10 als auch nach 15 Jahren > 90 %, während die 15-Jahres-Freiheit-von-Reoperation bei Patienten < 40 Jahre sogar nur bei 34 % gelegen hatte.¹⁷⁴

Wie oben erwähnt, ist der Vergleich der vorliegenden klinischen Studie mit anderen in der Literatur beschriebenen Studienergebnissen unter anderem dadurch erschwert, dass das durchschnittliche Patientenalter der Gesamtkohorte bzw. der Kohorte nach Propensity Score-Matching mit 52,02 bzw. 51,86 Jahren sehr niedrig ausfällt und viele Quellen ältere Populationen umfassen. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die unterschiedliche Verteilung von präoperativen Einfluss- bzw. Risikofaktoren, begleitender Erkrankungen und die simultane Durchführung eines Kombinationseingriffs jeweils einen relevanten Einfluss auf das Überleben beinhalten.¹⁷⁰ Diesbezüglich präsentierten sich nahezu drei Viertel (72,35 %) der Studienpopulation der Gesamtkohorte gemäß NYHA-Einteilung in den Klassen II und III, während dementsprechend ein lediglich kleiner Anteil von 14,10 % bzw. 13,56 % den Klassen I und IV zugeteilt wurden (siehe Tabelle 10).

Diese Verteilung korreliert mit der klinischen Erfahrung, dass vorwiegend Patienten mit einer symptomatischen belastungsabhängigen Aortenklappenerkrankung (NYHA II-III) einen AKE erhalten, bei welchen gehäuft eine Vielzahl an kardiovaskulären Neben-erkrankungen bestehen.

Diese Begleitmorbiditäten können einerseits den operativen Eingriff erschweren und andererseits das Langzeitüberleben reduzieren, während das chirurgische Risiko von Patienten in der Klasse IV oftmals als prohibitiv eingeschätzt wird.^{8,10,13,35,44,68,150,170}

Des Weiteren beruht die Verlässlichkeit eines Langzeitvergleichs grundsätzlich auf der Vergleichbarkeit der möglichst zwischen beiden Gruppen ähnlich verteilten Merkmale. Um eine repräsentative Einschätzung bezüglich der Langzeitkomplikationen bzw. der primären und sekundären Endpunkte von Langzeitversterben und Langzeitreoperationsnotwendigkeit ziehen zu können, war daher eine Patientenpaarung mittels eines statistischen Matchings, basierend auf der Erstellung eines Propensity Scores mit daraus hervorgehenden weitgehend gleichverteilten präoperativen Merkmalen, Komorbiditäten und intraoperativen Charakteristika, notwendig.

So konnten zwar Ungleichheiten zwischen den jeweiligen Gruppen durch den Matchingprozess minimiert werden, wie in den Tabellen 21 und 22 ersichtlich, dennoch verblieben neben wenigen statistisch signifikanten Unterschieden auch kardiovaskulär relevante Komorbiditäten in der Studienpopulation. Gleichwohl wiesen 31,82 % der Kohorte nach Propensity Score-Matching eine eingeschränkte LVEF auf bzw. war bei 31,82 % der Operationen ein Kombinationseingriff durchgeführt worden, woraus sich eine bedeutungsvolle Prävalenz von verbliebenen Nebenerkrankungen ableiten lässt. Dass der Matchingprozess dennoch ein adäquates Vorgehen darstellte, konnte durch die Area under the Curve von 0,92 verifiziert werden.

Zudem ist der Vergleich dieser Studie mit anderen in der Literatur vorhandenen Studien auch aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns inklusive deren Studienpopulationen, Operationszeiträumen bzw. deren Zeitpunkt der Studienimplementierung und den verwendeten Prothesenmodellen gewissermaßen eingeschränkt. Da die aktuelle Studie nur junge Patienten mit primärem Aortenklappenersatz involviert, fällt der Vergleich gewonnener Erkenntnisse mit anderen Patienten mit vorherigen kardiochirurgischen Eingriffen an der Aortenklappe schwer. Im Übrigen müssen stets der zeitliche Rahmen des chirurgischen Eingriffs, die Implantationstechniken und potentiellen Begleiteingriffe in der Studienevaluation berücksichtigt werden, da weitere Studien z. B. nur den isolierten Aortenklappenersatz ohne Nebeneingriffe untersuchen, während begleitende operative Verfahren (z. B. AAE bzw. Eingriff an der Aorta, CABG) und gleichermaßen auch die korrelierenden Komorbiditäten einen Einfluss auf das Langzeitversterben und die Langzeitreoperationsrate ausüben.

Nicht zuletzt ist durch die Auswahl der repräsentierten Aortenklappenprothesenmodelle nicht zwangsläufig ein Rückschluss auf die Langzeitergebnisse anderer auf dem Markt erwerbbarer Prothesenmodelle möglich.

Wie auch in anderen Quellen, hatte insbesondere die Zusammensetzung der Studienpopulation nach dem Matching einen großen Einfluss auf Langzeitkomplikationen, auf die Langzeitreoperationsrate und das Langzeitversterben. So haben schwerwiegende Komorbiditäten, wie eine stark reduzierte linksventrikuläre oder renale Funktion, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer KHK oder COPD sowie einer arteriellen Hypertonie das Langzeitüberleben in dieser Studie negativ beeinflusst.

Die im Anschluss durchgeführte separate univarielle Gruppenanalyse potentieller Einflussfaktoren veranschaulichte, dass hinsichtlich der Studienteilnehmer nach sAVR insbesondere das Vorhandensein einer KHK bzw. einer COPD sowie eine reduzierte LVEF, eine eingeschränkte Nierenfunktion oder die Existenz eines kombinierten gegenüber eines isolierten Aortenklappenvitiums eine Auswirkung auf das Langzeitversterben ausübte. Währenddessen konnten das Vorliegen eines Diabetes mellitus und eine verringerte Nierenfunktion als Prädiktoren für eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate bei Patienten nach mAVR demonstriert werden. In Gruppe B hatte sich für einen Diabetes mellitus lediglich eine Tendenz aufzeigen lassen, welche mutmaßlich durch eine größere Population bereits Signifikanz hätte erreichen können. Zudem stellte sich eine präoperativ reduzierte GFR < 60 ml/min als signifikanter Faktor für eine reduzierte Überlebenschance nach mechanischem AKE heraus.

Bezüglich der intraoperativen Merkmale hatte sich lediglich, sowohl in Bezug auf die komplette Kohorte nach Propensity Score-Matching als auch hinsichtlich Gruppe B, ein CABG als statistisch signifikanter Risikofaktor für ein vermindertes langfristiges Überleben nachweisen lassen, während sich kein statistisch signifikanter Einfluss in Gruppe M errechnen ließ. Allerdings erfolgte ein CABG auch deutlich häufiger in Gruppe M als in Gruppe B (21,21 % vs. 12,12 ; p=0,238).

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass sich hinsichtlich eines biologischen gerüstlosen Aortenklappenersatzes insbesondere in Abwesenheit einer signifikanten begleitenden KHK (mit einhergehender Notwendigkeit einer kardiovaskulären Revaskularisation mittels eines koronararteriellen Bypasses) bzw. bei Patienten ohne COPD und mit erhaltener LVEF ein verlässliches Langzeitüberleben prognostizieren lassen kann. Interessanterweise reduzierte eine renale Funktionseinschränkung gemäß GFR (< 60 ml/min) lediglich das Überleben nach mAVR, jedoch nicht nach sAVR.

Wie oben beschrieben, stellen die Langzeitergebnisse nach isoliertem AKE ebenso einen weiteren wichtigen Diskussionsaspekt dar. Lediglich 2 der 89 Studienteilnehmer der Gesamtkohorte (2,25 %) vs. 10 von 295 Patienten (3,39 %) sind nach kombiniertem vs. isoliertem AKE (23,18 % vs. 76,82 %) im perioperativen Zeitraum verstorben (sAVR: n=1 von 44 Patienten; 2,27 % vs. mAVR: n=1 von 45 Patienten; 2,22 %).

Dass die intrahospitale Mortalität bzw. die 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit der Gesamtkohorte im Rahmen eines isolierten Aortenklappenersatzes wenn auch nur geringfügig höher ausfiel (3,39 % vs. 3,13 % bzw. 2,71 % vs. 2,60 %; sAVR: 4,38 % vs. 3,80 % bzw. 2,63 % vs. 2,53 %; mAVR: jeweils 2,76 % vs. 2,65 %), ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass der Großteil (n=10; 83,33 % bzw. n=8; 80,00 %) der intrahospital bzw. innerhalb von 30 Tagen verstorbenen Patienten einen isolierten AKE erhalten hat. Diesbezüglich lässt sich – vermutlich auch aufgrund der kleinen Fallzahl der Patienten – kein wesentlicher Einfluss der mit einem Begleiteingriff korrelierenden Nebenerkrankungen detektieren, da prinzipiell in Abwesenheit etwaiger durch Begleiteingriffe repräsentierter Komorbiditäten eine niedrigere Krankenhaussterblichkeit nach isolierten Verfahren zu erwarten wäre.¹⁰

Bezüglich der Kohorte nach Propensity Score-Matching hatte sich bei lediglich einem im Rahmen eines isolierten Verfahrens verstorbenen Patienten eine generelle bzw. 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit von 0,76 % aufzeigen lassen (mAVR: 1,52 %), sodass eine Beeinflussung durch den Matchingprozess angenommen werden kann.

Dennoch ließ sich anhand des verbesserten 20-Jahres-Langzeitüberlebens der verbundenen Kohorte (sAVR: 52,3 % vs. 47,0 %; mAVR: 53,9 % vs. 53,3 %) nach isoliertem Eingriff (n=90 von 132 Patienten; 68,18 %) der Rückschluss ziehen, dass das Langzeitversterben – insbesondere für die Studienteilnehmer mit sAVR – auch auf signifikante mit Begleiteingriffen assoziierten Nebenerkrankungen zurückzuführen ist und nicht zwangsläufig die Konsequenz einer Reoperation darstellte.

Zudem war durch das Matching der prozentuale Anteil an isolierten Eingriffen minimiert worden (68,18 % vs. 76,82 %), sodass sich demgemäß spekulieren ließe, dass in der gematchten Kohorte ein größerer Anteil an potentiell bedeutungsvollen Begleiterkrankungen bestand, welche eines zeitgleichen operativen Verfahrens bedurften (31,82 % vs. 23,18 %). Anscheinend haben diese mit einem Begleiteingriff assoziierten Komorbiditäten keinen Einfluss auf die frühe intrahospitale Mortalität, jedoch auf die Langzeitsterblichkeit der gematchten Kohorte ausgeübt.

Dies wird ebenso durch den Vergleich der Abbildungen 2 und 3 verdeutlicht, da die wenn auch leichtgradigen Unterschiede im Langzeitüberleben zwischen den beiden Gruppierungen aller gematchten Studienteilnehmer (n=132) für den isolierten Eingriff (n=90) kaum noch bestanden und daher am ehesten auf die Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation zurückzuführen waren. Dementsprechend ist anzunehmen, dass Patienten mit kombiniertem Eingriff (n=42) aufgrund einhergehender kardiovaskulärer Nebenerkrankungen ein im Vergleich zur geschlechts- und altersadaptierten Normalbevölkerung herabgesetztes Langzeitüberleben aufzeigten.

Dass das dargestellte Langzeitüberleben auch nach isoliertem AKE nicht dem zu erwartenden Überleben der Normalbevölkerung entsprach (Abbildung 3), ist mutmaßlich durch verbliebene zwischen den Gruppen ausgewogene und zum Operationszeitpunkt bestehende relevante kardiovaskuläre Faktoren bedingt, welche nicht durch einen Begleiteingriff ausgeschlossen worden sind (wie z. B. eine signifikante KHK ohne begleitenden CABG, eine COPD oder Niereninsuffizienz), und in beiden Gruppierungen das Langzeitüberleben gleichermaßen reduzierten.

Diese (kardiovaskulären) Risikofaktoren sind jedoch auch in der Normalbevölkerung vertreten. Es ist allerdings bekannt, dass Patienten, bei welchen ein kardiochirurgischer AKE indiziert ist, ein verhältnismäßig breitgefächertes Risikoprofil vorweisen, welches das Langzeitversterben erhöht.^{8,12,13} Weiterhin wurde die Konstellation der Studienkohorte, wie oben erläutert, hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten durch das Propensity Score-Matching stark beeinflusst. Bei nach Matching gleichgebliebenem Anteil an isolierten gegenüber kombinierten Verfahren hätte sich folglich eventuell der Versatz zur Normalbevölkerung verringern können. Letztendlich ist eine allgemeingültige Aussage aufgrund der Heterogenität der Studienkohorte und der geringen Fallanzahl erschwert.

Auch ein 2016 durch Foroutan und Kollegen herausgegebenes systematisches Review von 93 Beobachtungsstudien, welche zwischen 2002 und 2016 publiziert worden waren, beobachtete eine unterschiedliche Mortalität nach bAVR in verschiedenen Altersgruppen. Das durchschnittliche Überleben bei Patienten im Alter von ≤ 65 Jahren war ungefähr fünf Jahre unter dem der Allgemeinbevölkerung einzuschätzen, während das durchschnittliche Überleben bei über 65-Jährigen dem der Allgemeinbevölkerung ähnelte. Die Autoren hatten sich mit der Prognose von 53.884 Patienten mit schwergradiger AS beschäftigt (Durchschnittsalter: 53-92 Jahre), welche zwischen 1977 und 2013 operativ mittels einer biologischen Prothese versorgt worden waren.

Sie berichteten über gepoolte Überlebenswahrscheinlichkeiten von 85 der 93 Studien. Nach 2, 5, 10, 15 bzw. 20 Jahren nach bAVR haben durchschnittlich 89,7 %, 78,4 %, 57,0 %, 39,7 % bzw. 24,7 % der Patienten noch gelebt. Zudem ergab sich bezüglich einer nach dem Alter geschichteten Subgruppenanalyse nach 5 Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 83,7 % 81,4 %, 67,4 % bzw. 52,2 % für Patienten mit einem durchschnittlichen Alter \leq 65 Jahre, 65 bis 75 Jahre, 75 bis 85 Jahre sowie $>$ 85 Jahre. Das durchschnittliche Überleben bei unter 65-Jährigen wurde mit 16 Jahren, bei 65-bis-75-Jährigen mit 12 Jahren, bei 75-bis-85-Jährigen mit 7 Jahren und bei über 85-Jährigen mit 6 Jahren berechnet.⁶⁷ Ruel et al. diskutierten ebenfalls, dass junge Patienten mit modernen Herzklappenprothesen eine höhere Mortalität als Patienten ohne Herzklappenerkrankungen vorweisen, sodass Herzklappenerkrankungen allgemein bei jungen Patienten immer noch eine große beachtungswürdige sozioökonomische Problematik darstellen.¹⁵⁰

Dementsprechend ist eine Beeinflussung des im Vergleich zur alters- und geschlechtsangepassten Normalbevölkerung reduzierten Langzeitüberlebens der vorliegenden Arbeit – auch nach isolierten Verfahren, wie oben beschrieben – neben einer erhöhten intrahospitalen Sterblichkeit im Rahmen der Aortenklappenreoperation nach sAVR durch weitere Risikofaktoren und Komorbiditäten und (zumindest nach sAVR) auch durch das jüngere Patientenalter anzunehmen.

Für die Freiheit-von-Reoperation nach 20 Jahren zeigte sich wiederum für den isolierten AKE in Gruppe B eine im Vergleich zu allen Verfahren mit etwaigem Begleiteingriff reduzierte Freiheit-von-Reoperation (42,1 % vs. 45,1 %), während sich in Gruppe M eine höhere Wahrscheinlichkeit ergab, frei-von-Reoperation zu sein (91,6 % vs. 90,4 %). Auch hier ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigen. Hinsichtlich der Patienten mit sAVR hatte sich jedoch nach 10 Jahren eine etwa 7 % höhere Freiheit-von-Reoperation nach isoliertem AKE aufzeigen lassen (89,1 % vs. 82,2 %). Diesbezüglich ist zu vermuten, dass es als Konsequenz der geringeren Anzahl signifikanter mit einem kombinierten Eingriff einhergehender Begleiterkrankungen hinsichtlich der Patienten mit biologischer Prothese initial zu einer geringeren Reoperationsnotwendigkeit gekommen ist, auch wenn sich mittels univarieller Kurvenvergleiche keine präoperative Komorbidität als Risikofaktor für eine erniedrigte Freiheit-von-Reoperation hatte herausstellen lassen.

Dass die Freiheit-von-Reoperation in Gruppe B nach 20 Jahren bezüglich des isolierten Ersatzes der Aortenklappe wenn auch nur leichtgradig niedriger im Vergleich zur gesamten Kohorte nach Propensity Score-Matching ausfiel, ist am ehesten auf die bereits beschriebene strukturelle Klappendegeneration biologischer Prothesen zurückzuführen.^{67,116,120,125,130,150,175}

Zusammenfassend konnte geschlussfolgert werden, dass der isolierte Eingriff aufgrund der bereits beschriebenen strukturellen Klappendegeneration biologischer Klappenmodelle auch die langfristige Reoperationsrate zum Follow-Up-Zeitpunkt nicht senken konnte, jedoch einen Vorteil innerhalb der ersten 10 Jahre aufwies.

Gleichzeitig muss bedacht werden, dass der kardiochirurgische AKE die Krankheitsbeschwerden der Patienten signifikant lindern und die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit und Lebensqualität steigern kann, wie bereits in mehreren Studien in der Literatur belegt.^{87,96,120,121,131,150,176}

So waren beispielsweise 61 % der in das Deutsche Aortenklappenregister involvierten Patienten vor isoliertem AKE in den NYHA-Klassen III-IV einzuordnen, während sich zum 1-Jahres-Follow-Up nur noch 13,9 % in diesen einschätzen ließen. Weiterhin hatte 68,1 % der Studienkohorte eine Besserung der Beschwerden angegeben, während sich bei 24,7 % keine Änderung der NYHA-Klassifizierung ergab, womit sich insgesamt 92,8 % in einem besseren oder zumindest dem gleichen Gesundheitsstatus einordnen ließen. Lediglich bei einem kleinen Prozentteil (6,70 %) war es zu einer Progredienz der Beschwerden gekommen.¹⁰¹

David et al. demonstrierten konsistent dazu, dass es nach Implantation einer biologischen gerüsthfreien Prothese zu einer Symptomlinderung der Herzinsuffizienz-assoziierten Beschwerden kam. Vor dem kardiochirurgischen Ersatz fanden sich 41 % bzw. 42 % der Patienten in den funktionalen NYHA-Klassen II und III, 5 % und 11 % in den funktionellen Klassen I und IV. Zum letzten Follow-Up-Kontakt konnte eine Verbesserung nachgewiesen werden, sodass mehr als zwei Drittel (69 %) der NYHA-Klasse I zugeteilt werden konnten, während 24 % und 7 % den Gradeinteilungen II und III entsprachen.¹²⁰ Aufgrund des langen Studienzeitraums und des Studiendesigns war eine Evaluierung einer potentiellen Symptomlinderung in dieser klinischen Studie nicht durchführbar.

Ein weiterer zu diskutierender Faktor ist die intrahospitale Mortalität. Sowohl die ermittelte intrahospitale Sterblichkeit der Gesamt-Kohorte im gesamten postoperativen Zeitraum (3,13 %; sAVR: 3,80 %; mAVR: 2,65 %), innerhalb von 30 Tagen (2,60 %; sAVR: 2,53 %; mAVR: 2,65 %) als auch die intrahospitale Sterblichkeit der Gesamt-Kohorte in Bezug auf den isolierten AKE im kompletten postoperativen Zeitraum (3,39 %; sAVR: 4,38 %; mAVR: 2,76 %) und die 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit (2,71 %; sAVR: 2,63 %; mAVR: 2,76 %) waren mit den in der Literatur berichteten Raten zu vergleichen.

So hatten beispielsweise Edwards et al. Daten der Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database im Rahmen der Identifikation von Risikofaktoren in Bezug auf die Herzklappenchirurgie untersucht (Operationszeitraum: 1994-1997) und eine Sterblichkeit von 4,00 % hinsichtlich des isolierten Aortenklappenersatzes bei 32.968 Patienten (Durchschnittsalter: 64,8 Jahre) bzw. von 6,80 % bezüglich eines mit einem CABG kombinierten Aortenklappenersatzes bei 32.538 durchschnittlich 71,6 Jahre alten Patienten benannt.¹⁶⁷ Nowicki et al. berichteten über eine intrahospitale Gesamtsterblichkeitsrate von 6,2 % einer durchschnittlich 69,5 Jahre alten Kohorte (n=5.793), allerdings hatte sich eine zunehmende Sterblichkeit mit steigendem Patientenalter nachweisen lassen (60-69 Jahre: 4,7 %; 70-75 Jahre: 6,1 %; 76-79 Jahre: 8,0 %; 80-95 Jahre: 10,2 %). Für die Altersgruppe der 30- bis 59-Jährigen lag die intrahospitale Gesamtsterblichkeit bei 3,2 % und war daher der vorliegenden Studie ähnlich. Die in der Veröffentlichung analysierten Operationen waren im ähnlichen Zeitraum erfolgt (1991-2001).¹⁷⁷ Überdies konnten Ruel et al. sogar eine deutlich niedrigere intrahospitale Sterblichkeit von 1,94 % für den AKE bei 309 Patienten demonstrieren (Operationszeitraum: 1976-2002), allerdings waren diese zwischen 18 und 50 Jahre alt (Durchschnittsalter: 39,1 ± 8,1 Jahre) und damit deutlich jünger als in der vorliegenden Studienarbeit.¹⁵⁰

Ergänzend berichteten Holzhey und Kollegen über aktuelle Erkenntnisse aus dem Deutschen Aortenklappenregister. Im Zeitraum zwischen 2011 und 2013 erhielten in Deutschland 22.107 Patienten einen isolierten AKE (Durchschnittsalter: 68,0 ± 11,3 Jahre; durchschnittlicher logistischer EuroSCORE: 8,6 %). Den Autoren gelang neben einer alterskorrelierenden auch eine EuroSCORE-assoziierte Erhebung der perioperativen Sterblichkeit hinsichtlich des isolierten Aortenklappenersatzes: Die intrahospitale Sterblichkeit für unter 70-Jährige, 70- bis -74-Jährige, 75- bis -79-Jährige, 80- bis -84-Jährige sowie für über 85-Jährige betrug 1,3 %, 2,0 %, 2,2 %, 2,7 % und 2,9 %.

Für die Patienten mit einem logistischen EuroSCORE < 10 %, 10-20 % und > 20 % ergab sich wiederum eine zunehmende Krankenhaussterblichkeit mit errechnetem perioperativem Risiko von 1,4 %, 2,8 % und 5,1 %.¹⁰¹

Verschiedene Studien berichteten überdies über die intrahospitale Sterblichkeit nach sAVR. So untersuchten Ennker et al. die mittelfristigen klinischen Ergebnisse nach AKE mittels einer Medtronic Freestyle® Bioprothese in einem großen Kollektiv von über 1.000 Patienten (Durchschnittsalter: 73 ± 3 Jahre) und benannten eine intrahospitale Sterblichkeit von 3,4 % (Operationszeitraum: 1996-2005).¹³⁴ Desai et al. benannten dagegen eine geringere intrahospitale Mortalität von 2,5 % nach Implantation einer St. Jude Medical® Bioprothese bei einer Studienkohorte im durchschnittlichen Alter von 64,6 ± 10,9 Jahren (Operationszeitraum: 1992-2000), während Christ et al. über eine Krankenhaussterblichkeit nach AKE (Operationszeitraum: 1993-2001) mittels einer Edwards® Bioprothese von 3,3 % berichteten (Durchschnittsalter: 53,1 ± 8,0 Jahre).^{123,132}

Viele Studien beleuchten zudem insbesondere die 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit, da diese am ehesten durch die zeitliche Korrelation zum vorherigen Ersatz der Aortenklappe als operationsbedingt zu werten ist. So berichteten Peterseim und Kollegen in den 1990er Jahren in einer retrospektiven Studie noch von einer höheren 30-Tages-Krankenhaussterblichkeit von 8 ± 1 % für Patienten nach biologischem gestentetem AKE mittels Carpentier-Edwards® Prothese vs. 4 ± 1 % für Patienten mit mechanischer St. Jude Medical® Prothese (Operationszeitraum: 1976 bis 1996).¹⁷⁰ Hinsichtlich dessen ließ sich der Aortenklappentyp jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor herausstellen. Dies konnte auch in der vorliegenden Studienarbeit gezeigt werden. Die Autoren attribuierten neben einem gleichzeitigen CABG auch die früheren Operationsjahre als Einflussfaktor für ein reduziertes 30-Tages-Überleben.¹⁷⁰

In der 2007 veröffentlichten Euro Heart Survey (Operationszeitraum: 2001-2002) wurde bereits eine niedrigere intrahospitale Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen von 3,1 % für 512 von 1.197 Patienten mit AS (Durchschnittsalter: 69 ± 12 Jahre) angegeben, die einen isolierten AKE erhielten. Konträr dazu hatte die intrahospitale Sterblichkeit für 119 von 369 Studienteilnehmern mit AI (Durchschnittsalter: 59 ± 16 Jahre), bei welchen ein chirurgischer AKE bzw. eine AKR (1,7 %) im selben Zeitraum erfolgte, 3,4 % betragen. Die operative Sterblichkeit für den isolierten AKE hatte bei 2,7 % (AS) gelegen, während der operative Eingriff mit simultanem CABG eine Sterblichkeit von 4,3 % (AS) aufwies.¹⁰

Seit der Vorstellung des kardiochirurgischen Aortenklappenersatzes kam es zu stetigen Neuerrungen hinsichtlich der Klappeneigenschaften. Insbesondere im Bereich biologischer Prothesen war es anfänglich zu verschiedenen klappenbezogenen Komplikationen aufgrund einer hohen Rate an struktureller Degeneration gekommen, sodass eine Reoperation häufig innerhalb der ersten 10 Jahre mit einhergehendem erhöhtem operativem Risiko erforderlich war.¹²² Als Konsequenz erfuhren biologische Klappenmodelle hinsichtlich ihrer Verarbeitung und des Klappendesigns beträchtliche Modifikationen mit der Intention deren Langzeitperformance zu optimieren.^{2,59,113-116,122}

So wurden zahlreiche Änderungen einschließlich der verwendeten Materialien, des Herstellungsprozesses, der antikalzifizierenden Behandlung und des Fixierungs- bzw. des Implantationsprozesses beschrieben.^{68,119,121} Dennoch sind herkömmliche gerüsthaltige Bioprothesen mit dem Risiko eine Fehlpaarung zwischen Klappenprothese und Patient assoziiert, einhergehend mit höheren transprothetischen Gradienten und einer verringerten effektiven KÖF, was in einer geringeren Regression der linksventrikulären Hypertrophie und einem verringerten Überleben resultierte.^{128,178,179}

Konträr dazu konnte durch das Design von gerüsthaltigen Klappenprothesen ein physiologischeres Flussmuster mit geringerer Obstruktion des Blutflusses und überlegener Hämodynamik bestätigt und ein Prothesen-Patienten-Mismatch reduziert werden.^{118,121,128,180} Zusätzlich gelang durch einen reduzierten transvalvulären Gradienten eine Regression der LV-Hypertrophie mit assoziierten Überlebensvorteil.^{68,118-121,123-128,141,157} Diesbezüglich erhoben exemplarisch Christ und Kollegen mittels echokardiographischer Nachuntersuchungen nach 7 bis 16 Jahren überzeugende Langzeitergebnisse einer kleinen Studienkohorte von 54 jungen Patienten im Alter von bis zu 60 Jahren (Durchschnittsalter: $53,1 \pm 7,7$ Jahre). Als Folge der verbesserten Hämodynamik nach sAVR konnten sie ein zufriedenstellendes Langzeitüberleben bei akzeptabler Klappenhaltbarkeit im Vergleich zu herkömmlichen gerüsthaltigen Bioprothesen belegen.^{121,125,132}

Insbesondere hatte sich kein relevanter Anstieg der transvalvulärer Druckgradienten oder eine signifikante Klappeninsuffizienz ermitteln lassen, wodurch eine permanente linksventrikuläre Massenreduktion um 26,5 % im Vergleich zum Ausgangswert zur Entlassung erreicht werden konnte. So hatte der maximale bzw. mittlere Druckgradient der Prothesen bis 14 Jahre nach Implantation stabil durchschnittlich $16,3 \pm 7,4$ mmHg bzw. $9,1 \pm 4,2$ mmHg betragen und war im Vergleich zu den zur Entlassung erhobenen Druckgradienten sogar um durchschnittlich 18 % gesunken.

Lediglich 5 Patienten zeigten nach 13 bis 16 Jahren eine relevante Regurgitation über der Prothese. Bei nahezu allen Studienteilnehmern konnte überdies eine erhaltene oder verbesserte LVEF erreicht werden, insbesondere die Patienten mit präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Funktion verbesserten sich deutlich.¹²¹

Darüber hinaus konnten Jin et al. exzellente hämodynamische Flusscharakteristika nach Implantation einer Edwards Prima Plus® Prothese bei erhaltener Geometrie der Aortenwurzel nachweisen – allerdings in einer älteren Studienkohorte von 85 Patienten (Durchschnittsalter: 72 ± 5 Jahre) und nach einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren. In einer echokardiographischen Kontrolle stellten sich der mittlere Druckgradient und die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) nach 8 Jahren signifikant besser als diejenigen zum Entlassungszeitpunkt dar und hatten sich ebenso seit der Nachuntersuchung nach 3 Jahren nicht verschlechtert. Die Überlebensrate nach 5 bzw. 8 Jahren wurde mit 82 ± 5 % bzw. 72 ± 6 % angegeben. Bei 17 % der Studienkohorte zeigte sich nach 8 Jahren eine mild ausgeprägte Protheseninsuffizienz, welche sich allerdings nicht über den Beobachtungszeitraum progredient darstellte, sodass die Freiheit-von-struktureller-Degeneration nach 5 und 8 Jahren 97 ± 2 % betrug.¹⁴²

Die niedrigere intrahospitale Mortalität innerhalb von 30 Tagen in der vorliegenden Studie kann demnach bereits als Hinweis für verbesserte hämodynamische Eigenschaften durch die Konstruktion gerüstloser Bioprothesen verstanden werden und ebenso als Folge eines reduzierten operativen Risikos durch gewonnene Erfahrungen und optimierte chirurgische Fähigkeiten während des Implantationsprozesses interpretiert werden.¹⁷⁵

Konträr dazu konnte bezüglich der Modifikationen von mechanischen Prothesen ein optimierter transvalvulärer Blutfluss, eine hohe Haltbarkeit ohne strukturelles Klappenversagen und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Thromboembolien nachgewiesen werden, sodass sich die Raten an thromboembolischen Ereignissen hatten senken lassen.^{1,114} Als Konsequenz benötigen Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese eine geringere Dosierung an oraler Antikoagulation, wodurch sich ebenfalls größere Blutungsereignisse reduzieren ließen. Darüber hinaus besteht durch das Selbst-Monitoring der Gerinnungsparameter – insbesondere bei jungen Patienten – eine gute Kontrollmöglichkeit der antikoagulativen Therapie.

Trotz der oben beschriebenen Modifikationen ist bisher noch keine perfekte Aortenklappenprothese verfügbar, die keine Nachteile, Risiken bzw. klappenbezogene Komplikationen birgt, bei welcher eine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden kann.^{1,130,150,170} Obwohl mechanische Prothesen eine hochgradige Beständigkeit aufweisen, fehlt ihnen die Biokompatibilität mit einhergehender Thrombogenität und Pannusbildung. Eine ideale Aortenklappenprothese würde demnach eine einfach zu implantierende Prothese mit exzellenten hämodynamischen Eigenschaften, unlimitierter Klappenbeständigkeit und niedrigem thrombogenem Potential darstellen, sodass keine Notwendigkeit einer antikoagulativen Therapie mit den assoziierten Risiken und Komplikationen bestünde.²

Diverse Studien gerüsthaltiger Bioprothesen berichteten ähnliche Daten im Vergleich zu den Patienten in Gruppe B der vorliegenden Studienarbeit. Trotz der limitierten Klappenhaltbarkeit biologischer Prothesen waren die Langzeitergebnisse der vorliegenden Studienkohorte nach sAVR vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien junger Patienten.^{117,181-183}

Diesbezüglich veröffentlichten Valfré et al. 2010 Langzeitdaten im Zeitraum von bis zu 25 Jahren nach Implantation der konventionellen Hancock II® Bioprothese. Patienten < 60 Jahre zeigten ein Überleben von 69,4 % bzw. 60,0 % nach 10 bzw. 15 Jahren bei einer Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 15 Jahren von 87,4 % bzw. 62,6 %.¹⁸³ Eine Studie von Une et al. benannte 2014 konsistent dazu, dass 60 % einer Patientenkohorte zwischen 50 und 60 Jahren 15 Jahre nach Implantation einer Hancock II® Bioprothese frei-von-Reoperation war.¹⁸² Weiterhin publizierten McClure et al. Langzeitergebnisse nach Implantation einer gerüsthaltigen Carpentier-Edwards® Bioprothese. In dieser Studie lag die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten unter 65 Jahren nach 10 Jahren bei 71,5 %, allerdings nach 15 Jahren niedriger als in dieser klinischen Studie bei nur 43,7 %.¹⁸¹ Vereinbar damit präsentierten Welke et al. eine Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 15 Jahren nach Implantation einer herkömmlichen Carpentier-Edwards® Bioprothese bei Patienten zwischen 50 und 65 Jahren von 68 % bzw. 41 %.¹¹⁷

Christ und Kollegen untersuchten in einer retrospektiven Studie die Langzeitergebnisse von gerüstlosen biologischen Aortenklappenmodellen der ersten Generation bei 188 jungen Patienten mit einem durchschnittlichen Patientenalter von $53,1 \pm 7,1$ Jahren (Operationszeitraum: 1993-2001). Die Autoren zeigten vergleichbare Werte nach sAVR mit der vorliegenden Studienarbeit bei einer gesamten Krankenhaussterblichkeit von 3,2 %. Für den isolierten Eingriff (68,1 % der Patienten) hatte sich sogar eine intrahospitale Sterblichkeit von 2,5 % errechnen lassen.

Das Langzeitüberleben hatte nach 10 bzw. 15 Jahren bei $73,0 \pm 3,5$ % bzw. $55,8 \pm 5,4$ % gelegen. Die Autoren konnten aufzeigen, dass sich das Langzeitüberleben bei isolierter Betrachtung der Patienten ohne besondere Risikofaktoren bzw. Begleitmorbiditäten ebenso wie in oben beschriebener Studie ungefähr dem Langzeitüberleben der alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung in Deutschland entsprach. Sie schlussfolgerten daher, dass der kardiochirurgische Eingriff die mit einer Aortenklappen-erkrankung einhergehende erhöhte Sterblichkeit erheblich mindern könne.¹²⁵

Des Weiteren hatte die Überlebensrate für den isolierten AKE nach 10 bzw. 15. Jahren $70,1 \pm 4,4$ % bzw. $64,1 \pm 4,8$ % betragen. Die berichteten Langzeitüberlebensraten korrelieren ebenfalls mit dieser klinischen Arbeit. Zudem hatte sich eine linearisierte Sterblichkeitsrate für alle bzw. für isolierte Verfahren von 3,6 %/Jahr (vorliegende Studie hinsichtlich sAVR: 3,79 %/Jahr) bzw. 3,4 %/Jahr errechnen lassen. Für die gesamte Population (linearisierte Reoperationsrate: 2,8 % vs. vorliegende Studie hinsichtlich sAVR: 3,94 %/Jahr) sowie für den isolierten AKE hatte die Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 14 Jahren bei $81,0 \pm 3,4$ % bzw. $58,0 \pm 7,5$ % sowie bei $83,1 \pm 4,0$ % bzw. $52,9 \pm 9,0$ % gelegen. Der führende Grund einer Reoperation hatte neben einer Endokarditis in 16,7 % der Fälle eine strukturelle Degeneration (83,3 %) mit konsekutiver Klappeninsuffizienz gegenüber einer Klappenstenose (85,7 % vs. 14,3 %) dargestellt, ähnlich wie in der vorliegenden Studienarbeit. 10 Jahre nach sAVR war in der vorliegenden Studienarbeit die Wahrscheinlichkeit frei-von-Reoperation zu sein somit niedriger ausgefallen ($71,2 \pm 5,6$ %), während sie nach 15 Jahren nahezu identisch war ($59,1 \pm 6,1$ %). Ein Alter ≤ 50 Jahre und Begleiteingriffe hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben oder die Freiheit-von-Reoperation, weshalb die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass ein sAVR zuverlässige Langzeitergebnisse bei Patienten im Alter ≤ 60 Jahren liefern kann.¹²⁵

In der Literatur lassen sich ferner diverse Arbeiten finden, welche mittel- und langfristige Erkenntnisse von Patienten nach Implantation einzelner gerüstloser Bioprothesenmodelle behandeln. Christ und Kollegen beschäftigten sich mit den Langzeitergebnissen von 120 Studienteilnehmern < 60 Jahre nach Implantation einer gerüstfreien Edwards Prima Plus® Bioprothese (Durchschnittsalter: 53,1 ± 8,0 Jahre). Die Langzeitüberlebensrate nach 10 bzw. 15 Jahren lag bei 71,8 ± 4,4 % bzw. 48,8 ± 9,6 % und war nach 10 Jahren damit fast identisch mit dem Langzeitüberleben in Gruppe B in vorliegender Arbeit (71,2 ± 5,6 %). Nach 15 Jahren hatte diese in der vorliegenden Studienarbeit sogar bei 59,1 ± 6,1 % gelegen. Ähnlich wie in dieser klinischen Arbeit, war in 31,7 % der Fälle ein Begleiteingriff durchgeführt worden. 20 Patienten (16,7 %) waren reoperiert worden, sodass die Freiheit-von-Reoperation nach 10 bzw. 14 Jahren 85,6 ± 3,7 % bzw. 65,2 ± 8,6 % betrug und damit höher als in der bioprothetischen Subgruppe der vorliegenden Arbeit ausgefallen war.¹³²

Isoliert für die ungestentete St. Jude Medial Toronto® Bioprothese gelang es Christ et al. außerdem, verlässliche Langzeitergebnisse trotz eingeschränkter Klappenhaltbarkeit und der damit einhergehenden erhöhten Reoperationsrate nach 20 Jahren in einer kleinen Studienkohorte von 50 Patienten < 60 Jahre bei einer Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit von 82,3 ± 5,7 % bzw. 49,9 ± 8,9 % nach 10 bzw. 20 Jahren zu erheben (Durchschnittsalter: 54,5 ± 6,3 Jahre; Operationszeitraum: 1994-1997).

Das Langzeitüberleben nach 20 Jahren war demnach mit den Ergebnissen nach sAVR der vorliegenden Studienarbeit zu vergleichen. Auch hier waren präoperativ 80 % der Studienteilnehmer in den funktionalen Klassen II und III nach NYHA einzuordnen.

52 % der Patienten (n=26) bedurften im Studienzeitraum einer Reoperation, ebenso wie in vorliegender Studie vorwiegend als Folge einer degenerativen Protheseninsuffizienz (79,2 %), gefolgt von einer Prothesenstenose (12,5 %), einer -endokarditis oder eines Sinus Vasalva-Aneurysmas (jeweils 4,2 %). Die Freiheit-von-Reoperation betrug nach 10 bzw. 15 Jahren 76,0 ± 6,7 % bzw. 44,1 ± 8,9 % und lag dementsprechend leichtgradig niedriger als in Gruppe B der vorliegenden Studienarbeit.² In der isolierten Betrachtung nach Ausschluss der Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten (reduzierte LVEF, COPD, hochgradiger pulmonaler Hypertonus), welche sich als Risikofaktoren für ein vorzeitiges Versterben hatten herausstellen lassen, war das Überleben der Studienkohorte mit dem Überleben der alterskorrelierenden und an die geschlechtliche Verteilung angepassten deutschen Normalbevölkerung zu vergleichen, so wie es Ruel et al. ebenfalls für gerüsthaltige Aortenklappenprothesen nachgewiesen hatten.^{2,152}

Bei David et al. hatten sich weiterhin nach 12 Jahren (Operationszeitraum: 1991-2004) ebenfalls optimale und der Normalbevölkerung ähnliche Langzeitergebnisse hinsichtlich des Überlebens inklusive einer Symptomlinderung nach Implantation einer St. Jude Medical Toronto® Bioprothese aufzeigen lassen, während auch hier die Klappenbeständigkeit suboptimal ausfiel. Zudem hatte sich, ähnlich wie auch in vorliegender Studienarbeit, eine erniedrigte LVEF (< 40 %) als unabhängiger Risikofaktor für ein frühzeitiges Versterben identifizieren lassen.¹²⁰ Des Weiteren wurde eine statistisch signifikant niedrigere Freiheit-von-struktureller-Klappendegeneration für Patienten < 65 Jahre (52 ± 8 %) im Vergleich zu Patienten ≥ 65 Jahre (85 ± 4 %) herausgestellt, wodurch nach 12 Jahren insgesamt 69 ± 4 % der Studienpopulation frei-von-struktureller-Degeneration war, sodass die Klappendegeneration ebenfalls den Großteil der Reoperationsindikationen ausmachte.^{120,171} Die statistische Analyse hatte außerdem eine Risikozunahme einer Degeneration in 5-Jahres-Intervallen nachweisen können. Die korrigierte Freiheit-von-struktureller-Klappendegeneration hatte bei 76 ± 3 % gelegen, 60 ± 7 % für Patienten < 65 Jahre und 88 ± 4 % für Patienten ≥ 65 Jahre. Obwohl das Überleben nach Implantation einer St. Jude Medical Toronto® Bioprothese höher als das Überleben gerüsthaltiger Prothesen lag, war die Reoperationsrate nach sAVR hingegen hinsichtlich einer strukturellen Degeneration höher als bei gerüsthaltigen Prothesen ausgefallen.^{120,171}

Albert und Kollegen wiederum stellten die Ergebnisse von 587 Patienten mit ebenfalls höherem Durchschnittsalter von 75 Jahren heraus, bei welchen der AKE mittels der gerüstlosen Medtronic Freestyle® Bioprothese im ähnlichen Zeitraum (1996 bis 2003) realisiert worden war. Sie gaben jeweils die Freiheit-von-Reoperation, die Freiheit-von-struktureller-Degeneration, die Freiheit-von-nicht-struktureller-Klappenfunktionsstörung, die Freiheit-von-Endokarditis bzw. die Freiheit-von-thromboembolischen-Ereignissen nach 6 Jahren mit $95,9 \pm 2,1$ %, 100 %, $98,7 \pm 0,5$ %, $97,0 \pm 1,5$ % bzw. $79,6 \pm 4,3$ % an. Die errechnete Freiheit-von-Blutungsereignissen nach 6 Jahren betrug wiederum $93,1 \pm 1,9$ %. Das geschätzte Überleben nach 6 Jahren war ähnlich wie das der altersentsprechenden deutschen Bevölkerung ($61,4 \pm 3,8$ %).¹⁷⁸

Ennker et al berichteten ebenfalls von einem der alters- und geschlechtsspezifischen deutschen Allgemeinbevölkerung ähnlichem Gesamtüberleben nach 9 Jahren (46 ± 9 %) nach AKE mittels einer gerüstfreien Medtronic Freestyle® Bioprothese in einem großen Kollektiv von über 1.000 Patienten (Operationszeitraum: 1996-2005), welche allerdings deutlich älter waren (Durchschnittsalter: 73 ± 3 Jahre).

Hier war die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren nach sAVR der vorliegenden Studie vermutlich aufgrund des jüngeren Kollektivs deutlich höher ausgefallen ($71,2 \pm 5$ Jahre). Die Freiheit-von-Endokarditis nach 9 Jahren betrug 97 ± 6 % (in der vorliegenden Studienarbeit für sAVR nach 10 Jahren: $95,2 \pm 2,7$ %), während die Freiheit-von-schweren-Blutungsereignissen bzw. die Freiheit-von-neurologischen-Ereignissen sowie die Freiheit-von-Reoperation nach jeweils 9 Jahren mit 92 ± 7 %, 70 ± 16 % bzw. 92 ± 9 % benannt wurden. Die Freiheit-von-struktureller-Degeneration lag nach 9 Jahren bei 97 ± 5 %.¹³⁴

Neben der Beobachtung des Langzeitüberlebens ist die Funktionalität und Integrität der Aortenklappenprothese von immenser Bedeutung. Mit zunehmender Dauer seit Implantation rücken Klappenhaltbarkeit und -dysfunktion immer mehr in den Vordergrund, sodass eine zeitnahe Detektion und Schweregradeinteilung einer zentralen, aber auch paravalvulären Regurgitation über der Prothese zur Bewertung der linksventrikulären Volumenbelastung einen größeren Stellenwert einnimmt.^{47,60,102} Zusammenfassend stellte die primäre Indikation für eine Reoperation biologischer Prothesen überwiegend eine strukturelle Klappendegeneration im Sinne einer Aortenklappenprotheseninsuffizienz dar.^{116,120,125,130,150,175,184}

Konsistent hierzu berichteten Foroutan et al. in dem oben beschriebenen systematischen Review im Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren noch über eine niedrigere Inzidenz einer strukturellen Degeneration nach biologischem AKE ($94,0$ %), während sich nach 10 und insbesondere nach 15 Jahren ($81,7$ %) ein rapider Anstieg gezeigt hatte, sodass nach 20 Jahren bei nahezu der Hälfte der Studienpopulation (52 %) eine strukturelle Degeneration der zuvor implantierten Bioprothese zu verzeichnen war.⁶⁷

Zudem wurden diverse Mechanismen diskutiert, welche eine vorzeitige strukturelle Klappendegeneration durch den Prozess einer frühzeitigen Kalzifikation von biologischen Klappenmodellen bei jungen Patienten erklären könnten, wie unter anderem ein primäre Kollagendegeneration, eine diskrete immunologische Reaktion, ein zunehmender Kalziumumsatz und durch Klappenermüdung induzierte Läsionen.^{129,185}

Akins et al. berichteten hinsichtlich der reoperativen Risiken nach Aortenklappen- und Mitralklappenersatz sowie nach kombinierten Verfahren auch, dass lediglich 62 % der chirurgischen Reoperationen elektiv erfolgt seien, woraus sich schlussfolgern lässt, dass sich eine Klappendysfunktion klinisch nicht ausreichend präsentierte, damit bei allen Patienten ein elektives Vorgehen möglich sei (Operationszeitraum: 1985-1997).¹³⁰

So waren 37 % bzw. 1 % der Aortenklappenreoperationen dringlich oder notfallmäßig erfolgt.¹³⁰ Dies betont erneut, wie wichtig – neben einer grundsätzlichen Screening-Diagnostik, um auch a- oder oligosymptomatische Vitien möglichst frühzeitig entdecken und therapieren zu können – eine regelmäßige Befund- bzw. Verlaufskontrolle in 6- bis 12-monatigen Intervallen mit apparativer Diagnostik ist, um eine vorzeitige Degeneration nicht zu verpassen, insbesondere wenn es zu einer Progredienz der Beschwerden (z. B. Neumanifestation in der NYHA-Klasse IV) kommt, um die Morbidität und Letalität, auch im Rahmen eines Re-Aortenklappenersatzes, limitieren zu können.^{7,175 8,19,48-50,140} Weiterhin ermittelten retrospektive und prospektive randomisierte kontrollierte Studien von gerüsthaltigen und gerüstlosen Bioprothesen eine ähnliche operative Mortalität und Morbidität bei bewiesenen verbesserten hämodynamischen Eigenschaften und erhaltener Biokompatibilität. Obwohl eine Implantation einer gerüstlosen Bioprothese eine längere Dauer der Aortenabklemmung und des kardiopulmonalen Bypasses erfordert, beeinträchtigten diese die postoperativen Ergebnisse nicht.^{68,118,120,128,133}

Dennoch ergab sich im Langzeitvergleich kein offensichtlicher Vorteil hinsichtlich der Klappenhaltbarkeit gerüstfreier gegenüber gerüsthaltigen Prothesen, sodass die Reoperationsrate als Konsequenz einer strukturellen Klappendegeneration bei gerüstfreien Prothesen sogar höher ausgefallen war. Gleichzeitig konnte bei jungen Patienten kein repräsentativ verbessertes Überleben im Vergleich zu herkömmlichen Prothesen mit Gerüst bewiesen werden.^{59,120,125,132} Ein systematisches Review bzw. eine Meta-Analyse hatte diesbezüglich Ergebnisse von 54 Beobachtungsstudien oder randomisierten kontrollierten Studien herausgestellt, welche im Zeitraum von 2000 bis 2015 publiziert worden waren und sowohl herkömmliche gerüsthaltige als auch gerüstlose Bioprothesen involvierten. Die Autoren haben in einer Subgruppenanalyse das frühe Sterblichkeitsrisiko und die linearisierten Raten von klappenbezogenen Ereignissen, Reinterventionen sowie das späte Sterblichkeitsrisiko nach sAVR gegenüber bAVR von 55.712 Patienten (Durchschnittsalter: 71,8 Jahre) zusammengefasst. Allerdings war bei einem Großteil der Studienpopulationen (51,9 %) ein Begleiteingriff erfolgt.

Die späten linearisierten Sterblichkeitsraten waren in Studien zu gerüsthaltigen Bioprothesen höher berichtet worden (6,01 % vs. 4,56 %/Jahr), während die Wahrscheinlichkeit für eine strukturelle Klappendegeneration und für eine Reintervention in Studien zu biologischen gerüstlosen Prothesen höher ausgefallen ist (1,10 % vs. 0,48 %/Jahr). Die Raten für ein spätes kardiogenes und ein spätes klappenbedingtes Versterben waren fast identisch (2,31 % vs. 2,21 % bzw. 0,93 % vs. 0,89 %/Jahr).

Es zeigte sich ebenfalls kein wesentlicher Unterschied in der Rate für ein thromboembolisches Ereignis oder Blutungsereignis sowie für eine Endokarditis zwischen gerüsthaltigen und gerüstlosen Bioprothesen (1,04 % vs. 0,99 %/Jahr, 0,43 % vs. 0,31 %/Jahr, 0,31 % vs. 0,43 %/Jahr). Die Vergleiche der eingeschlossenen Studien ergaben zudem eine allgemeine bzw. kardiale bzw. klappenbezogene späte Sterblichkeit von 5,70 % bzw. 2,49 % bzw. 0,92 %/Jahr. Dies veranschaulichte, dass ein spätes Versterben nach bAVR nur partiell kardial bedingt war, sodass ein klappenbedingtes Versterben bzw. ein Versterben unbekannter Ursache nur einen Teil der kardialen Letalität ausmachten. Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass das verbleibende nicht-klappenbedingte Versterben bei Patienten nach AKE einem übermäßigem Sterblichkeitsrisiko zum einen aufgrund einer Unterrepräsentation von klappenbezogenen Ereignissen und zum anderen einer mit einer Herzklappenerkrankung assoziierten linksventrikulären Dysfunktion attribuiert werden könne.¹²⁶

Zusammenfassend konnte nach Vorstellung der oben angesprochenen Optimierungsprozesse von biologischen Aortenklappenprothesen trotz höherer Reoperationsraten insgesamt vielversprechende Langzeitergebnisse auch bei jungen Patienten erreicht werden, wenngleich sich die erhoffte Klappenhaltbarkeit nach sAVR im Vergleich zu bAVR nicht bestätigen ließ.^{150,186} Dennoch besteht die größte Limitation biologischer Prothesen in einem erhöhten Risiko einer strukturellen Degeneration fort.^{2,59,68,121,125}

Weiterhin untersuchten diverse Arbeiten die Langzeitresultate nach bAVR vs. mAVR. So demonstrierten Langzeitdaten von jüngeren Patienten < 60 Jahre, welche im Zeitraum von 1996 und 2004 operiert worden sind, dass sich die Auswahl einer biologischen Aortenklappenprothese trotz des erhöhten Reoperationsrisikos nicht negativ auf das Langzeitüberleben bis in die dritte Dekade abzeichnete.^{1,152}

So berichteten Ruel et al. explizit von einem Langzeitüberleben nach 20 bzw. 25 Jahren von $65,5 \pm 3,2$ % bzw. $51,7 \pm 4,8$ % nach bAVR gegenüber $52,3 \pm 4,4$ % bzw. $41,2 \pm 5,2$ % nach mAVR.¹⁵² Für eine 18- bis 50-jährige Kohorte hatte sich wiederum eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach AKE nach 5, 10 bzw. 15 Jahren von $92,7 \pm 1,7$ %, $88,3 \pm 2,4$ % bzw. $80,1 \pm 4,7$ % berichten lassen, welche demnach höher als in der vorliegenden Studienarbeit ausfiel; jedoch durch das niedrigere durchschnittliche Patientenalter von $39,1 \pm 8,1$ Jahren zu erklären ist.

Es hatte sich ebenfalls neben der Einteilung der präoperativen linksventrikulären Gradeinteilung ein begleitender CABG wie in vorliegender Studie als unabhängiger Risikofaktor für ein reduziertes Überleben erweisen lassen, während der Klappentyp, das Alter, ein VHF, die Einteilung nach NYHA-Klassifikation keinen signifikanten Effekt vorweisen konnten. Trotz einer erhöhten Reoperationsrate nach bAVR stellten Ruel et al. keinen signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben nach 15 Jahren im Vergleich zu Patienten mit mAVR heraus (78,9 % vs. 79,2 %).^{1,150}

Ebenso konnten Chan et al. aufzeigen, dass Patienten zwischen 18 und 60 Jahren nach bAVR ein erhöhtes Reoperationsrisiko jedoch ebenfalls ohne langfristige Einschränkung des Überlebens im Vergleich zu Patienten nach mAVR aufweisen.^{152,174,187}

Weitere Langzeitergebnisse nach mAVR vs. bAVR tendieren ebenso dazu vergleichbare Resultate hinsichtlich des Überlebens zu erbringen.^{131,152,154,170,176} Überdies haben diverse Studien neben guten Langzeitergebnissen bei jüngeren Patienten keine Abhängigkeit von der Auswahl des Aortenklappentyps belegen können.^{150,152,188,189}

Aktuellere Langzeitdaten (Operationsjahr: 1997-2004) einer großen ebenfalls mittels Propensity Score gematchten Studienkohorte von initial 4.253 Patienten demonstrierten ebenfalls ein vergleichbares Langzeitüberleben nach isolierter Implantation gestenteter Bioprothesen gegenüber mechanischen Prothesen bei 50-69-jährigen Patienten (Durchschnittsalter: 60,9 ± 5,6 Jahre).^{1,131} Das Matching hatte 1.001 Patientenpaare mit einem durchschnittlichen Alter von 61,5 Jahren hervorgebracht. Das errechnete Überleben nach 15 Jahren betrug 60,6 % in der bioprothetischen gegenüber 62,1 % in der mechanischen Gruppe. Somit lag hier eine vergleichbare Wahrscheinlichkeit für das Langzeitüberleben bezüglich eines isolierten Aortenklappenersatzes wie in der vorliegenden Arbeit nach 15 Jahren vor (sAVR vs. mAVR jeweils: 64,4 ± 7,1 %).

Ebenfalls war die kumulative Inzidenz einer Reoperation nach bAVR nach 15 Jahren mit 12,1 % gegenüber den Patienten mit mAVR (6,9 %) höher ausgefallen. In der vorliegenden Studie hatten sich nach 15 Jahren ähnliche Prozentwerte in der Gruppe M ergeben (7,58 %), während sie in Gruppe B am ehesten aufgrund der früheren Operationszeiträume und der oben beschriebenen erhöhten strukturellen Degeneration jüngerer Patienten höher ausfielen (34,85 %). Es wurde ebenfalls, wie in der vorliegenden Studie, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich einer Reoperation aufgezeigt, während diese hinsichtlich eines Strokes nicht statistisch signifikant differierten.

Konträr zur vorliegenden Studie hatte sich auch eine statistische Signifikanz bezüglich der größeren Blutungsereignisse errechnen lassen, welche am ehesten mit der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten im Rahmen des mechanischen AKE assoziiert wurde.¹³¹

Chiang et al. resümierten, dass sich neben dem vergleichbaren 15-Jahres-Überleben kein statistischer Unterschied hinsichtlich einer Manifestation eines Schlaganfalls hatte aufzeigen lassen. Zwar hatten Patienten nach bAVR eine größere Wahrscheinlichkeit einer Reoperation allerdings bei erniedrigtem Blutungsrisiko, sodass ein bioprothetischer AKE bei 50-69-jährigen Patienten eine zuverlässige Wahl darstelle.¹³¹

Im Gegensatz dazu konnte in einem großen schwedischen Studienkollektiv im Alter von 50 bis 69 Jahren (initial 4.545 Patienten; Durchschnittsalter: 61,4 Jahre) nach Propensity Score-Matching (1.099 Patientenpaare; Durchschnittsalter: 62,3 Jahre) von Glaser et al. ein Überlebensvorteil für mechanische Prothesen aufgezeigt werden (Operationsjahr: 1997-2013). Dieser Unterschied war hauptsächlich auf ein geringeres Überleben nach bAVR in der Untergruppe der Patienten im Alter von 50-59 Jahren zurückzuführen, während sich für Studienteilnehmer zwischen 60-69 Jahren kein Unterschied hatte aufzeigen lassen.^{1,190} Das Überleben nach 5, 10 bzw. 15 Jahren hatte 92 %, 79 %, bzw. 59 % in der mechanischen Gruppe gegenüber 89 %, 75 %, bzw. 50 % für die Patienten nach bAVR betragen. Im Übrigen hatte sich kein Unterschied hinsichtlich eines kardiovaskulären Versterbens demonstrieren lassen. Auch hier hatte sich kein statistischer Unterschied für einen Stroke ergeben. Allerdings berichteten die Autoren ebenfalls über eine niedrigere Blutungswahrscheinlichkeit bei erhöhtem Reoperationsrisiko nach bAVR vs. mAVR.¹⁹⁰

Rodríguez-Caulo und Kollegen zogen den selben Rückschluss; da sich ein eingeschränktes Überleben nach 15 Jahren für eine Subgruppe der Studienteilnehmer mit biologischer Prothese < 55 Jahre in einer mittels Propensity Score-Matching verbundenen Studienkohorte hatte identifizieren lassen (73 % vs. 76 %), während sich für die Subgruppe der Patienten zwischen 55 und 65 Jahren ein ähnliches Langzeitüberleben nach bioprothetischer Versorgung im Vergleich zu Patienten nach mAVR demonstrieren ließ (jeweils 74 %). Auch hier wurde eine höhere Blutungsrate nach mAVR herausgestellt, während biologische Prothesen statistisch signifikant häufiger einer Reoperation bedurften.^{1,191}

Auch in der vorliegenden Studie ergab sich in diesem jungen Studienkollektiv nach Propensity Score-Matching gemäß der statistischen Analyse kein signifikant herabgesetztes Überleben für die Studienteilnehmer nach Implantation einer ungestenteten Bioprothese im Vergleich zu Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese. Es ist diesbezüglich prinzipiell anzunehmen, dass die antikoagulationsassoziierten Komplikationen nach mAVR den Nachteilen und Risiken einer strukturellen Degeneration mit einhergehender erhöhter Reoperationsnotwendigkeit und assoziierter intrahospitaler Sterblichkeit nach bAVR gegenüberstehen. Wie bereits in mehreren Studien postuliert, scheinen sich auch in dieser jungen Studienkohorte die oben angesprochenen Risiken sowie Nach- bzw. Vorteile der jeweiligen Aortenklappentypen und deren Einfluss auf das Langzeitversterben nahezu ausgeglichen zu haben, sodass sich nach 20 Jahren nur ein unwesentliches nicht statistisch signifikant vermindertes Überleben nach sAVR im Vergleich zu den Patienten nach mAVR beobachten ließ.¹³¹ Zudem waren bekannte kardiogene und nicht-kardiogene Todesursachen selten. Gemäß den VARC-2-Kriterien traten sowohl ein klappenbedingtes als auch ein kardiovaskuläres Todesereignis häufiger in Gruppe B auf, allerdings erreichte dieser Unterschied auch hier keine statistische Signifikanz. Weiterhin war bei mehr als der Hälfte der verstorbenen Studienteilnehmern der Kohorte nach Propensity Score-Matching (55,71 %) zum Follow-Up-Zeitpunkt keine Todesursache zu eruieren ($p=1,000$), wodurch sich formal anhand der VARC-2-Kriterien eine kardiovaskuläre Sterblichkeitsrate von 67,57 % ($n=25$ von 37 verstorbenen Studienteilnehmern) bzw. 66,67 % ($n=22$ von 33 verstorbenen Studienteilnehmern) in den Gruppen B bzw. M errechnen ließe.¹⁴⁶ Für die insgesamt Verstorbenen der Kohorte nach Propensity Score-Matching ergäbe sich formell demnach eine kardiovaskuläre Sterblichkeitsrate zum Follow-Up-Zeitpunkt von 67,14 % ($n=47$ von 70 Verstorbenen). Aufgrund dieser vergleichsweise hohen Diskrepanz der erhobenen Werte der sicher aufgrund einer kardiogenen bzw. kardiovaskulären Todesursache verstorbenen Studienteilnehmer und der insgesamt Verstorbenen (11,43 %; entsprechend $n=8$ von 70 Verstorbenen) bzw. der Studienteilnehmer mit bekannter Todesursache (25,81 %; entsprechend $n=8$ von 31 aufgrund einer bekannten Todesursache Verstorbenen) stellt sich hier die Frage, ob unbekannte Todesursachen regulär als kardiovaskuläre Todesursache aufgenommen werden sollten, obwohl auch hier aufgrund der Langzeitbeobachtung ein Versterben kardiovaskulärer Genese auch aufgrund assoziierter Begleiterkrankungen nicht als unwahrscheinlich einzuschätzen ist.

Zwar betrachteten Génèreux et al. in einer Meta-Analyse eine deutlich größere Studienkohorte und deutlich ältere Patienten nach einem perkutanen Aortenklappenersatz, dennoch waren die klinischen Endpunkte gemäß VARC-2-Kriterien gleichzusetzen. In der vorliegenden Studienarbeit waren die verstorbenen Patienten durchschnittlich 11,05 Jahre nach dem initialen AKE verstorben, sodass eine Progredienz kardiovaskulärer Komorbiditäten angenommen, jedoch nicht sicher belegt werden kann. Weiterhin ist folglich auch hier ein direkter Zusammenhang von Patienten mit unbekannter Todesursache zur implantierten Aortenklappenprothese oder dem chirurgischen Eingriff fraglich.

Letztendlich kann aufgrund fehlender Daten und der hohen Anzahl an Patienten, deren Versterben als unbekannt zu klassifizieren war, keine umfassende Aussage hinsichtlich der gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Verteilung inklusive der Charakterisierung der Todesursachen getroffen werden.

Génèreux et al. fassten zusammen, dass dementsprechende Ergebnisse zwar in einer Population, bei welchen ein größeres kardiales Verfahren erfolgte, zu erwarten seien, jedoch von einigen Autoren die klinische Relevanz, ein unbekanntes Todesereignis systematisch einem kardiovaskulären Versterben zuzuordnen und einer assoziierten valvulären und/oder prothetischen Pathologie zuzuschreiben, in Frage gestellt worden sei. Letztendlich resümierten die Autoren, dass die Feststellung und Beurteilung der kardiovaskulären Sterblichkeit eine Herausforderung verbleiben.¹⁹²

Konsistent zu den zuvor genannten Arbeiten haben weitere Studien ebenfalls vergleichbare Schlaganfallraten nach mAVR gegenüber bAVR bewiesen.^{1,131,150,190,191} Ruel et al. hingegen publizierten, dass die Verwendung eines mechanischen Prothesenmodells als ein signifikanter Risikofaktor für ein Todesereignis in Folge eines hämorrhagischen Schlaganfalls nach mAVR identifiziert werden konnte.¹⁵² Diesbezüglich ist jedoch zu beachten, dass diese Kohorte ältere mechanische Prothesenmodelle involvierte, welche höhere INR-Werte erforderten, die wiederum in einer höheren Inzidenz an Blutungsereignissen resultierte.^{1,114,193} Hinsichtlich eines embolischen Strokes hatte sich allerdings in einer anderen Studie jüngerer Patienten kein statistischer Unterschied zwischen mAVR gegenüber bAVR detektiert lassen.¹⁵⁰

Des Weiteren konnten Ruel et al. in einer weiteren Studie demonstrieren, dass eine mechanische Kippscheibenprothese im Vergleich zu einer mechanischen Doppelflügel-Aortenklappenprothese einen unabhängigen statistisch signifikanten Risikofaktor für einen embolischen Stroke darstellte, während sich hier ebenso kein Unterschied hinsichtlich eines Schlaganfalls zwischen mechanischen und biologischen Prothesen hatte belegen lassen. Die Autoren benannten eine Freiheit-von-embolischem-Stroke nach 15 Jahren von 81,0 % vs. 78,7 % nach bAVR vs. mAVR (Durchschnittsalter: $62,4 \pm 13,6$ Jahre), sodass bis zu 20 % der 3.189 Patienten nach Aorten- oder Mitralklappenersatz im Operationszeitraum zwischen 1970 bis 2002 innerhalb von 15 Jahren einen embolischen Stroke entwickeln. Hier wurde deutlich, dass ein Schlaganfall unter den Thromboembolien wohl eine der verheerendsten Komplikationen ausmacht, da 37,5 % der Patienten, welche einen embolischen Stroke nach AKE erlitten, nach durchschnittlich $1,6 \pm 2,7$ Jahren nach dem Ereignis verstarben.^{129,194} Zeitgemäße mechanische Aortenklappenprothesen benötigen jedoch niedrigere INR-Werte und führen daher zu einer geringeren Inzidenz von (hämorrhagischen) Schlaganfällen.^{1,114,193}

Zusammenfassend demonstrierten gegenwärtige Studien bezüglich der klappenbedingten Morbidität eine zwischen bAVR und mAVR vergleichbare Schlaganfallsrate, eine höhere Blutungsrate nach mAVR und einheitlich eine höhere Reoperationsrate nach bAVR.^{1,131,190,191}

Damit vereinbar konnte in der vorliegenden Studienarbeit eine leichtgradig höhere, aber nicht signifikante Inzidenz größerer Blutungsereignisse nach mAVR (11,11 % vs. 7,69 %) erhoben werden. Darüber hinaus sind jüngere Patienten häufig mit einem zeitgemäßen Management der antikoagulatorischen Therapie inklusive der etablierten INR-Selbstkontrolle vertraut, welche nachweislich die antikoagulationsassoziierten Komplikationen verringert. Daher ist anzunehmen, dass sich in der vorliegenden jungen Studienpopulation größere Blutungsereignisse auch in diesem langen Follow-Up-Zeitraum selten ereigneten und kein Patient mit einer mechanischen Aortenklappenprothese im Rahmen eines hämorrhagischen Schlaganfalls verstorben ist. Konsekutiv wurde das Langzeitüberleben in der Studienpopulation nicht durch Blutungsereignisse beeinflusst.¹ Kongruent dazu konnten Daten zu Blutungskomplikationen unter Warfarin-Therapie belegen, dass diese mit Ausnahme bei älteren Patienten > 80 Jahre nicht altersbedingt sind.¹⁹⁵

Weiterhin berichteten Swinkels et al. 2015 in einer Langzeitstudie über 15 Jahre mit einer Ziel-INR zwischen 3,0 und 4,0 nach mAVR darüber, dass unter 60-Jährige ein signifikant niedrigeres Risiko für allgemeine größere Blutungsereignisse im Vergleich zu über 70-Jährigen hatten.¹⁹⁶

Darüber hinaus konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Studienpopulation hinsichtlich eines Schlaganfalls herausgestellt werden (mAVR: 20,00 % vs. sAVR: 11,11 %).

Ebenfalls zeigte sich in der vorliegenden Langzeitanalyse, wie bereits in mehreren Studien konstatiert, kein statistischer Unterschied bezüglich einer Manifestation einer (reoperationsbedürftigen) Endokarditis, auch wenn sich diese in Gruppe B häufiger ereigneten (8,93 % vs. 4,35 %).^{116,154,155,197} Hinsichtlich dessen konnten beispielhaft Hammermeister und Kollegen 15 Jahre nach isoliertem AKE neben einer ausgeglichenen Rate an thromboembolischen Ereignissen bezüglich einer Endokarditis ebenfalls keinen statistischen Unterschied zwischen mechanischen und biologischen gerüsthaltigen Aortenklappenprothesen erweisen (Operationszeitraum: 1977-1982).^{116,154}

Wie oben erläutert, ist im Übrigen seit Langem bekannt, dass jüngere Patienten insbesondere nach bAVR im Vergleich zu Patienten nach mAVR eine geringere Freiheit-von-struktureller-Klappendegeneration und eine niedrigere Freiheit-von-klappenbedingter-Reoperation haben.^{174,188,198,199} Als weitere bedeutungsvolle Erkenntnis bestätigt die vorliegende Arbeit eine höhere Inzidenz einer potentiellen Reoperation nach primärem Aortenklappenersatz für Rezipienten einer biologischen gerüsthaltigen Aortenklappenprothese bei jüngeren Patienten, konsistent mit anderen Studien.^{116,131,150,152,154,170,197}

Wie zu erwarten, war die Langzeit-Freiheit-von-Reoperation der vorliegenden klinischen Arbeit daher erheblich niedriger in der bioprothetischen Gruppe ausgefallen.

Damit einhergehend ist mit einer erhöhten Reoperationsrate gleichzeitig ein höheres intrahospitales Mortalitätsrisiko im Rahmen einer Reoperation assoziiert, da eine kardiochirurgische Revision sowohl anspruchsvoller und zeitaufwendiger ist als auch eines hohen chirurgischen Könnens bedarf und daher in durchschnittlich längeren Operationszeiten resultiert.^{1,59,200,201}

Gleichermaßen haben die univariellen Kurvenvergleiche, wie durch vorherige Studien anzunehmen, die Auswahl des Aortenklappentyps als signifikanten Gesichtspunkt bezüglich eines potentiellen (revisionserfordernden) Klappenversagens identifizieren können, sodass im Beobachtungszeitraum ein Re-AKE bzw. eine perkutane Reintervention nach sAVR gegenüber den Patienten nach mAVR signifikant häufiger notwendig wurde. Abgesehen davon zeigte sich eine nicht-subkoronare (bzw. intraannuläre) Implantationstechnik hinsichtlich der kompletten Kohorte und der Subgruppe der Patienten nach mAVR als signifikante Determinante für eine erniedrigte Freiheit-von-Reoperation. In Bezug auf die Studienteilnehmer nach sAVR hatte sich hinsichtlich dessen keine statistische Signifikanz ergeben. Darüber hinaus erwies sich bei Patienten mit präoperativ eingeschränkter LVEF im Langzeitvergleich nach Versorgung mittels biologischer ungestenteter vs. mechanischer Aortenklappenprothese eine statistisch signifikant erhöhte Reoperationsrate.

Hier ließ sich das Fazit ziehen, dass Patienten mit erhaltener LVEF im Rahmen einer Implantation einer gerüstfreien Bioprothese mit geringerer Wahrscheinlichkeit reoperiert werden müssen. Patienten mit mAVR haben bei intrannulärer Implantation eine längere Freiheit-von-Reoperation.

Grundsätzlich verblieb auch in der vorliegenden Studienarbeit die wohl bedeutendste Limitation biologischer Prothesenmodelle ein vergleichsweise zu mechanischen Klappenmodellen signifikant erhöhtes Klappenversagen mit signifikant höherer Reoperationsrate nach sAVR. Diesbezüglich ist einer strukturellen Degeneration mehr Bedeutung als einer reduzierten LVEF beizumessen. Zudem konnte in der vorliegenden Studienarbeit neben einer höheren Reoperationsrate nach sAVR aufgezeigt werden, dass diese bei erneuter Notwendigkeit einer Aortenklappenreoperation mit einer erhöhten intrahospitalen Sterblichkeit assoziiert ist (7,4 % vs. 0 %), welche wiederum das Überleben nach sAVR reduzierte. Allerdings ließ sich vermutlich aufgrund der vergleichsweise kleinen Fallzahl kein statistisch signifikanter Unterschied begründen. Jedoch haben vorherige Studien ebenso ein erhöhtes Risiko im Zusammenhang einer Reoperation bei Patienten mit sAVR belegen können (8-11 %).^{1,200,201} Allerdings wurden auch niedrigere mit einer Reoperation assoziierte Mortalitätswahrscheinlichkeiten nach sAVR berichtet. Beispielhaft für gerüstlose Bioprothesen stellten David et al. wiederum für die St. Jude Medical Toronto® Bioprothese in einer durchschnittlich 65-jährigen Kohorte von 357 Patienten eine perioperative Sterblichkeit von 6,0 % heraus (Operationszeitraum: 1991-2004).¹²⁰

Christ et al. beschrieben hingegen eine intraoperative Mortalität im Zusammenhang mit einem Re-AKE nach sAVR mittels einer ungestenteten Edwards® Bioprothese von 5,0 % (Operationszeitraum: 1994-1997) sowie eine deutlich niedrigere assoziierte intrahospitale Sterblichkeit im Rahmen einer Reoperation nach Implantation einer gerüstfreien biologischen St. Jude Medical Toronto® Prothese von 3,8 %. Allerdings war das durchschnittliche Patientenalter zur primären Operation mit 51,3 bzw. 54,5 Jahren deutlich jünger als die Studienkohorte von David und Kollegen. Die Altersspanne der zuletzt beschriebenen Studien korreliert demnach mit der vorliegenden klinischen Arbeit. Dass die Sterblichkeit in der vorliegenden Studienarbeit geringfügig höher ausfiel, ist am ehesten der kleinen Studienpopulation, dem Matchingprozess und dem längeren Beobachtungszeitraum zuzuschreiben.

Konträr dazu lag das häufig berichtete perioperative Risiko, im Rahmen einer Revision nach Implantation einer herkömmlichen gestenteten bzw. einer mechanischen Aortenklappenprothese zu versterben, niedriger (4-6 %).^{1,150,152,202,203}

Chiang und Kollegen nannten für eine vergleichbare zeitliche Periode (Operationszeitraum: 1997-2004) jedoch auch eine 30-Tages-Sterblichkeit von 9,00 % nach Reoperation nach bAVR vs. mAVR.¹³¹

Ältere Quellen in Bezug auf Operationen im Zeitraum von 1958 bis 1992 belegen noch eine höhere Spanne von 9,8-11,5 % hinsichtlich der assoziierten perioperativen Sterblichkeit im Zusammen mit einem Re-AKE. Diesbezüglich schlussfolgerten Akins et al. bereits 1998, dass aufgrund des aktuelleren Operationszeitraums mit modifizierten (biologischen) Prothesenmodellen und verbesserter chirurgischer Erfahrung bereits eine Risikoreduktion hinsichtlich der Sterblichkeit im Zusammenhang mit einem Re-AKE nachweisbar sei, wie ebenfalls in vorherigen Studien beschrieben.^{129,175,184,204-206}

Die in dieser klinischen Studienarbeit beschriebene Krankenhaussterblichkeit im Rahmen einer Aortenklappenreoperation lässt sich somit einerseits sowohl in einer ähnlichen Größenordnung der allgemeinen als auch den biologischen (gerüstlosen) Aortenklappenersatz betreffenden Wahrscheinlichkeiten, im Rahmen einer kardiochirurgischen Reoperation zu versterben, einordnen, und andererseits als Hinweis verstehen, dass über die Jahre mit einhergehender Prothesenmodifikation und gewachsenem chirurgischem Können bereits eine Risikoreduktion erreicht werden konnte.

Es lässt sich rekapitulieren, dass auch in dieser Studienarbeit trotz des zwischen den Gruppen gleichwertigen und mit anderen Studien vergleichbaren Langzeitüberlebens sowie der in mehreren Studien nachgewiesenen verbesserten mittel- und langfristigen hämodynamischen Charakteristika gerüstloser Bioprothesen die erhoffte verbesserte Langzeitklappenhaltbarkeit im Vergleich zu mAVR nicht hinreichend erreicht werden konnte. Zeitgleich ist ein einhergehender Überlebensvorteil nach sAVR bedingt durch die optimierte Hämodynamik anzunehmen, sodass es zu keiner statistisch signifikanten Reduktion des Langzeitüberlebens gekommen ist.

Schließlich muss das Verfahren der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Auswahl eines Aortenklappentyps bedacht werden. Seit deren Einführung haben sich die Standards hinsichtlich der Behandlung der Aortenklappenstenose verändert und damit auch Alternativen zum herzchirurgischen Eingriff eröffnet.^{1,98}

Ein Anwendungsbereich umfasst ebenso die oben erwähnte Klappe-in-Klappe-Transkatheter-Aortenklappenimplantation (ViV-TAVI), bei welcher insbesondere bei älteren (inoperablen) Hochrisikopatienten mit vielen hochgradigen Komorbiditäten eine kardiochirurgische Reoperation mit höherem Verfahrensrisiko durch Implantation einer biologischen Prothese in eine bereits vorhandene Bioprothese umgangen werden kann.^{1,2,8,10,59,200,207} Die Ergebnisse sind vielversprechend, allerdings muss bereits bei der ersten Implantation bedacht werden, ob die Prothese für eine ViV-TAVI geeignet ist.^{1,59,128,207,208} So kann eine ViV-TAVI lediglich nach Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese erfolgen. Die Option dieses Verfahrens kann daher nur nach initialer Entscheidung für einen bAVR bzw. sAVR bewahrt werden, sodass sich jüngere Patienten mitunter für einen biologischen gegenüber einem mechanischen AKE entscheiden.²⁰⁹ Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass das Verfahren unter Umständen wiederholt werden muss.⁵⁹

Dennoch stellt eine biologische gerüstlose Prothese aufgrund des fehlenden Stents nicht die ideale Voraussetzung für eine ViV-TAVI dar. So ist die Platzierung der TAVI-Prothese erschwert, wenn die ursprünglich implantierte Prothese aufgrund der Struktur des Nahtrings oder des Gerüsts angiographisch nicht dargestellt werden kann. Dies gilt insbesondere für gerüstfreie Bioprothesen aufgrund des fehlenden Stents, welcher als anatomische Landmarke während der Implantation fungiert, während der Klappenring als Anker für die TAVI-Prothese dient.^{1,2,200,207}

Diesbezüglich beschrieben Rodés-Cabau et al. eine Klappe-in-Klappe-Implantations-technik für eine insuffiziente 23-mm-Medtronic Freestyle® Prothese unter Verwendung einer 23-mm-Edwards FS-Sapien® Prothese. Die Autoren hoben hervor, dass das Verfahren aufgrund des fehlenden Stents als geeigneter angiographischer Marker hauptsächlich von der transösophagealen Echokardiographie (TEE) abhängig war, welche wiederum die Praktikabilität einer TAVI zur Behandlung einer strukturellen Degeneration nach sAVR erschwerte.

Die Autoren schlussfolgerten, dass aufgrund der Möglichkeit einer anschließenden ViV-TAVI insbesondere die Indikation zur Verwendung von gerüstlosen Bioprothesen bei Patienten mit einer kleinen Aortenwurzel gestellt werden sollte, da im Anschluss eine größere Prothese bei erwarteter oder bestehender Klappendysfunktion zur Anwendung kommen kann.^{1,128,207,210}

Dementsprechend lässt sich eine Verschiebung in Richtung einer höheren Auswahl von biologischen Aortenklappenprothesen anstelle eines mechanischen Aortenklappenersatzes insbesondere bei jüngeren Patienten prognostizieren, welche eine permanente orale Antikoagulation vermeiden und gleichzeitig nicht eine optionale ViV-TAVI ausschließen wollen. Obwohl eine ViV-TAVI niedrige periprozedurale Risiken aufweist, beinhaltet das Verfahren dennoch einige relevante Nachteile. So wurde ein Patienten-Prothesen-Mismatch beispielsweise häufiger als bei einer chirurgischen Aortenklappenreoperation beschrieben.^{1,200,211,212} Zudem stellt die enge anatomische Nähe des Aortenannulus bzw. des Nahtrings der Prothese zu den Koronarostien eine weitere Herausforderung während des Implantationsprozesses dar. Hier macht insbesondere bei Prothesen mit langen Segeln eine Koronarobstruktion eine bedeutungsvolle klinische Komplikation aus.^{1,213,214} Als Konsequenz sollten herkömmliche gerüsthaltige Bioprothesen in Bezug auf eine ViV-TAVI gerüstoffreien Alternativen vorgezogen werden.¹

Zusammenfassend verbleibt die Auswahl des Aortenklappentyps somit insbesondere bei jüngeren Patienten eine therapeutische Herausforderung, auch da ein AKE allgemein als risikoreicher Eingriff aufgrund der Unzahl von potentiell akkumulierenden Problemstellungen als Konsequenz der verbleibenden Lebensspanne einzuschätzen ist.^{1,7,25,131,150}

Auch hier stellt sich primär für den Großteil der Patienten, wie oben beschrieben, die Wahl zwischen einer mechanischen Aortenklappenprothese mit den assoziierten Risiken und Unannehmlichkeiten durch die Notwendigkeit einer prädispositionierenden lebenslangen Antikoagulation bei allgemein guten hämodynamischen Eigenschaften gegenüber einer gerüsthaltigen bzw. gerüstlosen Bioprothese mit einer potentiell in einer Reoperation resultierenden limitierten Klappenhaltbarkeit.^{116,129,131,150,152,154}

Allerdings besteht nach bAVR in Abwesenheit weiterer Indikationen keine Notwendigkeit für eine antikoagulatorische Medikation mit deren vergesellschaftetem thromboembolischem und hämorrhagischem Potential, sodass sich junge Patienten gleichberechtigt auch zum Zeitpunkt der Klappenoperation für eine Bioprothese entscheiden können, um eine langfristige orale Antikoagulation zu vermeiden.^{7,25,47,130,150,174,215} Gleichzeitig erfolgte über die Jahrzehnte als Konsequenz bzw. Reaktion der fortwährenden Modifikationen sowohl herkömmlicher als auch gerüstloser biologischer Prothesenmodelle und erwiesenem verbessertem Langzeitüberleben eine kontinuierliche Anpassung der jeweiligen offiziellen Richtlinien zum Management von Patienten mit Herzklappenerkrankungen.

So wird der biologische AKE laut den aktuellen Empfehlungen der ESC/EACTS in Abwesenheit von Kontraindikationen nach individueller Risikostratifizierung orientierend ab einem Alter von 65 Jahren angeraten, während mechanische Modelle bei Patienten < 60 Jahre empfohlen werden. Zusätzlich sollen extrakardialen Komorbiditäten und den Patientenwerten gleichermaßen Rechnung getragen werden.^{7,25,47}

Die Erkenntnisse der vorliegenden Studienarbeit bei Propensity Score gematchten Patienten im Alter < 60 Jahren stimmen mit diesen Empfehlungen überein, da sich hinsichtlich der Langzeitmorbidity und Langzeitmortality von Patienten nach mAVR allerdings bei einer signifikant herabgesetzten Freiheit-von-Reoperation nach sAVR keine Unterschiede hatten berichten lassen.

Grundsätzlich gilt jedoch, dass – wenngleich ein Richtlinien-konformer Rat gemäß Alter und Begleiterkrankungsprofil zum Vorschlag gebracht werden kann – die Entscheidung über die Auswahl des Implantationsmodells dennoch stets auf individueller und patientenbasierter Basis nach ausführlicher Information und Aufklärung über Vor- und Nachteile inklusive der Erläuterung über die allgemeinen Risiken einer Operation im gegenseitigen Austausch mit dem Patienten erfolgen sollte.^{7,14,47,63}

4.3 Limitation der eigenen Arbeit

Die hauptsächliche Limitation der Studienarbeit stellt das nicht-randomisierte, retrospektive Studiendesign dar, da die retrospektive Recherche der klinikerne Daten ein nicht unbeträchtliches Risiko birgt, grundlegende für die Fragestellungen bedeutsame Informationen zu vernachlässigen, insbesondere bei bis zu 25 Jahre alten teilweise nicht digitalisierten Patientenakten. Zudem kann ein Verlust an Informationen durch das postalische und/oder telefonische Follow-Up nicht vollständig ausgeschlossen werden, da nicht alle Studienteilnehmer zum Follow-Up-Zeitpunkt kontaktierbar waren bzw. noch gelebt haben. Zwar besteht aufgrund einer Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen Einwohnermeldeamt für den primären Studienendpunkt (Langzeitversterben) eine Follow-Up-Vollständigkeit von 100 %; der Reoperationsstatus war hingegen bei 28 Patienten zum Follow-Up-Zeitpunkt ungewiss, sodass sich lediglich ermitteln ließ, bis zu welchem Datum der jeweilige Studienpatient sicher nicht reoperiert wurde.

Des Weiteren ließ sich aufgrund des langen Follow-Up-Zeitraums bei einem Großteil des verstorbenen Studienkollektivs keine genaue Aussage zur Todesursache ermitteln (z. B. aufgrund einer fehlenden Obduktion, ungenauer oder keiner Angaben), sodass gewonnene Erkenntnisse der Patienten mit bekannter Todesursache diesbezüglich fehlerbehaftet sein können und davon auszugehen ist, dass sich bei höherem Anteil der Patienten mit bekannter Todesursache eine exaktere Klassifizierung/Verteilung der kardiogenen/klappenbedingten/kardiovaskulären Ursachen hätte herausstellen lassen. Letztendlich kann bezüglich der Todesursachen keine exakte Aussage getroffen werden.

Ähnlich verhielt es sich bei der telefonischen bzw. postalischen Datenakquise, da Studienteilnehmer und deren Angehörige möglicherweise unentbehrliche Aspekte wie eine potentielle Reoperation/Reintervention oder Komplikation ausgelassen haben könnten, da diese als nicht bedeutsam eingeschätzt wurden, oder weil entsprechende Ereignisse aufgrund des langen Studienzeitraums in Vergessenheit gerieten. Ergänzend ermöglichte die Kontaktaufnahme mit den Hausärzten, Kardiologen oder anderen behandelnden Kliniken einen informativen Mehrwert, allerdings können auch hier studienrelevante Aspekte nicht benannt worden sein.

Im Übrigen kann das Studiendesign ebenfalls als Limitation verstanden werden, so hätten z. B. durch eine echokardiographische Nachuntersuchung bedeutungsvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Prothesenfunktion gewonnen werden können.

So ist der Vergleich zu anderen Studien z. B. aufgrund des postoperativen antithrombotischen Managements oder der Follow-Up-Strategie erschwert.

Hinsichtlich der Berechnung der Kaplan-Meier-Analyse wurde sich grundsätzlich nach der zugrundeliegenden Annahme gerichtet, dass bei Patienten kein Ereignis eingetreten ist, sobald sie zensiert worden sind. Demzufolge könnten die tatsächlichen absoluten sowie prozentualen Häufungen bezüglich einer Reoperation und einer damit einhergehenden operationsbedürftigen Endokarditis, eines Schlaganfalls und eines größeren Blutungsereignisses potentiell höher ausgefallen sein.

Ferner entsprachen die klinische Untersuchung – auch mittels apparativer Diagnostik – und die Anamneseerhebung mit daraus erhobenen Organparametern sowie die Bestimmung der Laborwerte nur einer Momentaufnahme und korrelieren nicht zwangsweise mit einer tatsächlichen dauerhaften Organfunktion. Eine Einteilung in einen Funktionsgrad oder eine Angabe einer Komorbidität könnten dementsprechend nicht sachgemäß erfolgt sein. Außerdem ist nicht garantiert, dass vorhandene Daten nicht unvollständig waren, und nicht ausgeschlossen, dass eine unzureichende Dokumentation vorlag oder eine Abfrage und Nennung mutmaßlicher Komorbiditäten nicht erfolgt sein könnte. Weiterhin wurden keine verlässlichen Daten für die ätiopathologische Genese der Vitien angegeben. Darüber hinaus sind Befunderhebungen mittels Echokardiographie und/oder Elektrokardiografie oder während des kardiochirurgischen Eingriffs als vom Untersucher abhängig einzuschätzen. Zusätzlich erfolgte eine möglichst einheitliche konsequente Einteilung in individuelle Funktionsgrade – beispielsweise gemäß NYHA-Klassifikation oder anhand der gegebenen LVEF. Diese Zuteilung ist sowohl auf Patienten- als auch auf Untersucherseite als Resultat einer subjektiven Interpretation zu bewerten.

Im Übrigen ist durch die Auswahl der involvierten repräsentierten Prothesenmodelle nicht zwangsläufig ein Rückschluss auf andere auf dem Markt erwerbbar Prothesen zu ziehen. Gleichzeitig könnten andere Studien zu abweichenden Langzeitergebnissen kommen, insbesondere da die Konstellation der dargestellten Patientenkohorte mit individuellem präoperativem Profil bezüglich Patientenalter, Geschlecht, Verteilung der Komorbiditäten und der verwendeten, teilweise nicht mehr hergestellten Prothesenmodelle und Operation an der Charité – Universitätsmedizin Berlin einen entscheidenden Einfluss auf die Resultate ausgeübt hat.

So sind beispielsweise Frauen in der Studienkohorte unterrepräsentiert und das durchschnittliche Alter des Studienkollektivs im Vergleich zum klassischen Patientenkollektiv relativ jung.

Zudem befasst sich die vorliegende klinische Studienarbeit mit den Langzeitresultaten eines relativ kleinen Patientenkollektivs von 132 Patienten. Zwar erfolgte initial ein Propensity Score-Matching, um einerseits eine hinsichtlich des Aortenklappentyps ausgeglichene und vergleichbare Studienkohorte zu generieren und andererseits mögliche statistisch signifikante Ungleichheiten zu minimieren, dennoch verblieb auch in der gematchten Kohorte bezüglich weniger Merkmale ein statistisch signifikanter Unterschied, während sich die Gruppen in geringem Maße auch in weiteren Faktoren – wenn auch nicht statistisch signifikant – unterschieden. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Fallzahl der Studienteilnehmer und dahingehend auch teilweise geringen Anzahl der Ereignisse waren die statistischen Aussagen der Gruppenvergleiche nicht zwangsläufig ubiquitär als ausreichend repräsentativ und valide einzuschätzen. Diesbezüglich waren beispielsweise die univariellen Kurvenvergleiche erst bei einer Häufigkeit von mehr als 10 % der absoluten Fälle bei einem p -Wert $\leq 0,05$ als aussagekräftig zu beurteilen, sodass einige prä- und intraoperative Merkmale aus der Analyse ausgeschlossen worden sind.

Im Übrigen ist eine allgemeingültige Aussage hinsichtlich der Studienendpunkte aufgrund der in der gematchten Studienkohorte verbliebenen Heterogenität und der geringen Fallanzahl erschwert. So haben die niedrigen Fallzahlen Auswirkungen auf die statistische Langzeitestung im Hinblick auf das Überleben aufgezeigt.

Dementsprechend ist anzunehmen, dass die vorliegende Arbeit mit entsprechend größeren Fallzahlen und idealerweise mit einem prospektiven Studiendesign die benannten Einschränkungen in gewisser Hinsicht hätte umgehen können. Jedoch wäre ein kontrolliert randomisiertes Studiendesign mit Zuteilung einer nicht-standardisierten Therapie mittels biologischer vs. mechanischer Prothese bei jungen Patienten ethisch schwer vertretbar.

Letztendlich sollten die Erkenntnisse dieser Studie hinsichtlich einer Empfehlung für mechanische vs. biologische Aortenklappenprothesen bei jungen Patienten nicht als strikte allgemeingültige Anweisung, sondern als nützliche prognostische Hilfestellung für den individuellen Patienten verstanden werden.

4.4 Schlussfolgerung

Wenngleich die angenommene verbesserte Klappenhaltbarkeit nach Implantation einer biologischen gerüstfreien gegenüber einer mechanischen Aortenklappenprothese bei Propensity Score gematchten Patienten im Alter < 60 Jahre nicht aufgezeigt werden konnte, war deren Langzeitüberleben trotz geringfügig höherer, nicht signifikanter Sterblichkeitsrate gemäß statistischer Testung mit dem Langzeitüberleben von Patienten mit mAVR vergleichbar.

Gleichzeitig ließ sich einhergehend mit einer signifikant höheren Notwendigkeit einer Reoperation nach sAVR eine höhere, allerdings nicht signifikante assoziierte intrahospitale Mortalität im Zusammenhang mit dem Re-AKE demonstrieren.

Auch bezüglich der klappenbezogenen Langzeitmorbidity manifestierten sich eine operationsrelevante Endokarditis, ein größeres Blutungsereignis oder ein Schlaganfall in beiden Gruppen selten und unterschieden sich nicht statistisch signifikant.

Dementsprechend sollte der mechanische Aortenklappenersatz basierend auf der vergleichbaren Langzeitmortalität und Langzeitmorbidity bei jedoch niedrigerer Reoperationsrate bei jungen Patienten das Verfahren der Wahl bleiben.

Darüber hinaus stellt der biologische gerüstfreie Aortenklappenersatz eine exzellente Wahl im Rahmen eines Aortenwurzelersatzes oder für den Fall einer Endokarditis mit annulärer Destruktion sowie eine berechtigte und zuverlässige Alternative zu mechanischen Prothesen bei jungen Patienten dar, insofern diese ein erhöhtes Reoperationsrisiko bei struktureller Klappendysfunktion mit einem assoziierten potentiell erhöhten intrahospitalen Risiko im Zusammenhang einer eventuellen Aortenklappenreoperation bzw. einer perkutanen Reintervention akzeptieren.

Dennoch repräsentieren gerüstfreie Bioprothesen möglicherweise aufgrund der erforderlich werdenden Reoperationen bzw. Reinterventionen und der erschwerten Komplexität im Zusammenhang mit einer ViV-TAVI nicht die ideale Option bei Patienten, welche alternativ mittels einer herkömmlichen gerüsthaltigen biologischen oder einer mechanischen Aortenklappenprothese therapiert werden können.¹

Literaturverzeichnis

1. Christ T, Borck R, Dushe S, Sundermann SH, Falk V, Grubitzsch H. Propensity matched long-term analysis of mechanical versus stentless aortic valve replacement in the younger patient. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021.
2. Christ T, Claus B, Borck R, Konertz W, Grubitzsch H. The St. Jude Toronto stentless bioprosthesis: up to 20 years follow-up in younger patients. *Heart Surg Forum*. 2015;18(4):E129-133.
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus Lernatlas der Anatomie Innere Organe*. 2018.
4. Lippert H. *Lehrbuch Anatomie*. 2017.
5. Wichter T, Breithart G, Eckardt L, Baumgartner H. Erworbene Herzklappenfehler. In: Greten H, Rinniger F, Greten T. *Innere Medizin*. Thieme. 2010.
6. Herold G. *Innere Medizin*. 2020.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791.
8. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-289.
10. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32(11):609-661.
11. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-1243.
12. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):962-970.
13. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-172.
14. Lytvyn L, Guyatt GH, Manja V, Siemieniuk RA, Zhang Y, Agoritsas T, Vandvik PO. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(9):e014327.
15. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002-1012.
16. Rashedi N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015;23(2):59-69.
17. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-966.
18. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856-2864.
19. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr., Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254-275.
20. Shahi CN, Ghaisas NK, Goggins M, Foley B, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in patients with nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1997;79(7):980-982.
21. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for

- Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128.
22. Holmes DR, Jr., Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoun JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD, Harrington RA, Bhatt DL, Ferrari VA, Fisher JD, Garcia MJ, Gardner TJ, Gentile F, Gilson MF, Hernandez AF, Jacobs AK, Kaul S, Linderbaum JA, Moliterno DJ, Weitz HH, American Heart A, American Society of E, European Association for Cardio-Thoracic S, Heart Failure Society of A, Mended H, Society of Cardiovascular A, Society of Cardiovascular Computed T, Society for Cardiovascular Magnetic R. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(3):e29-84.
 23. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379(9819):953-964.
 24. Freeze SL, Landis BJ, Ware SM, Helm BM. Bicuspid Aortic Valve: a Review with Recommendations for Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2016;25(6):1171-1178.
 25. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020:CIR0000000000000923.
 26. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart*. 2017;103(17):1323-1330.
 27. Wang L, Ming Wang L, Chen W, Chen X. Bicuspid Aortic Valve: A Review of its Genetics and Clinical Significance. *J Heart Valve Dis*. 2016;25(5):568-573.
 28. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30(9):470-522.
 29. Lucas G, Tribouilloy C. [Epidemiology and etiology of acquired heart valve diseases in adults]. *Rev Prat*. 2000;50(15):1642-1645.
 30. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000;83(6):721-725.
 31. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(4):616-664.
 32. Ghaisas NK, Foley JB, O'Brian DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2257-2262.
 33. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-853.
 34. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-634.
 35. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1220-1225.
 36. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(5):1162-1170.
 37. Gown AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 1986;125(1):191-207.
 38. Katsuda S, Boyd HC, Fligner C, Ross R, Gown AM. Human atherosclerosis. III. Immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol*. 1992;140(4):907-914.
 39. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(10):1018-1031.

40. Ross R. Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol.* 1993;143(4):987-1002.
41. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1721-1728.
42. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(4):S1-44.
43. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(5):722-727.
44. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142-147.
45. Dolgin M, Fox A, Gorlin R, Levin R. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 1994.
46. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-1852.
47. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020:CIR0000000000000932.
48. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611-644.
49. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, Eae/Ase. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):1-25.
50. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, European Association of E. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(3):223-244.
51. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303-371.
52. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebo A, Pedersen TR, Skjaerpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ, Gohlke-Barwolf C. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;123(8):887-895.
53. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(2):110.
54. Braunwald E. Aortic Stenosis: Then and Now. *Circulation.* 2018;137(20):2099-2100.
55. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1 Suppl):61-67.
56. Morrow AG, Roberts WC, Ross J, Jr., Fisher RD, Behrendt DM, Mason DT, Braunwald E. Obstruction to left ventricular outflow. Current concepts of management and operative treatment. *Ann Intern Med.* 1968;69(6):1255-1286.

57. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010;31(3):281-289.
58. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, Szymanski C, Cosyns B, Pierard LA. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):235-243.
59. Christ T. Der Aortenklappenersatz bei jüngeren Patienten: Untersuchungen zur Rolle von gerüstfreien, biologischen Prothesen im Langzeitverlauf. 2017.
60. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, Guidelines ESCCfP. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-268.
61. Herrmann S, Niemann M, Stork S, Hu K, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. [Low flow/low gradient aortic valve stenosis : clinical and diagnostic management]. *Herz*. 2013;38(3):261-268.
62. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, Choo SJ, Park SW, Song JK, Lee JW, Park PW. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(13):1502-1509.
63. Vandvik PO, Otto CM, Siemieniuk RA, Bagur R, Guyatt GH, Lytvyn L, Whitlock R, Vartdal T, Brieger D, Aertgeerts B, Price S, Foroutan F, Shapiro M, Mertz R, Spencer FA. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2016;354:i5085.
64. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-3295.
65. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, Investigators PT. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607.
66. Gardin JM, Kaplan KJ, Meyers SN, Talano JV. Aortic stenosis: can severity be reliably estimated noninvasively? *Chest*. 1980;77(2):130-131.
67. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, Bain E, Stein M, Bhagra S, Sit D, Kamran R, Chang Y, Devji T, Mir H, Manja V, Schofield T, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Bagur R, Otto CM, Vandvik PO. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ*. 2016;354:i5065.
68. Kobayashi J. Stentless aortic valve replacement: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:345-351.
69. Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, Haude M, Beyersdorf F, Ince H, Walther T, Kuck K, Falk V. Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Der Kardiologe*. 2018.
70. Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, Pierard LA, Rosenhek R, Magne J, Donal E, Bernard A, Fattouch K, Cosyns B, Vannan M, Gillam L, Lancellotti P. Multimodality Imaging Strategies for the Assessment of Aortic Stenosis: Viewpoint of the Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) Group. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):e004352.
71. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC guideline 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-2488.
72. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, Members AATF. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):e521-643.
73. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*. 1991;84(4):1625-1635.
74. Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*. 1975;35(2):221-227.

75. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation*. 1999;99(14):1851-1857.
76. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
77. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW, Members AATF. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267.
78. Glennly AM, Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(10):CD003813.
79. Mougeot FK, Saunders SE, Brennan MT, Lockhart PB. Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(4):430-435.
80. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*. 1992;339(8786):135-139.
81. Geist SM, Fitzpatrick S, Geist JR. American Heart Association 2007 guidelines on prevention of infective endocarditis. *J Mich Dent Assoc*. 2007;89(9):50-56.
82. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 1998;129(10):761-769.
83. Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J*. 1995;16(12):1968-1974.
84. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G, Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96(1):358-366.
85. Iung B, Tubiana S, Alla F, Lavielle M. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis. *Lancet*. 2015;386(9993):529-530.
86. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, Thabane L, Guyatt GH. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i5130.
87. Wenaweser P, Pilgrim T, Kadner A, Huber C, Stortecky S, Buellfeld L, Khattab AA, Meuli F, Roth N, Eberle B, Erdos G, Brinks H, Kalesan B, Meier B, Juni P, Carrel T, Windecker S. Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2151-2162.
88. Ross D, Jackson M, Davies J. The pulmonary autograft--a permanent aortic valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1992;6(3):113-116; discussion 117.
89. Elkins RC, Knott-Craig CJ, Ward KE, McCue C, Lane MM. Pulmonary autograft in children: realized growth potential. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(6):1387-1393; discussion 1393-1384.
90. Kouchoukos NT, Davila-Roman VG, Spray TL, Murphy SF, Perrillo JB. Replacement of the aortic root with a pulmonary autograft in children and young adults with aortic-valve disease. *N Engl J Med*. 1994;330(1):1-6.
91. Gerosa G, McKay R, Ross DN. Replacement of the aortic valve or root with a pulmonary autograft in children. *Ann Thorac Surg*. 1991;51(3):424-429.
92. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet*. 1967;2(7523):956-958.
93. Carnero-Alcazar M, Maroto LC, Cobiella-Carnicer J, Vilacosta I, Nombela-Franco L, Alswies A, Villagran-Medinilla E, Macaya C. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in moderate and high-risk patients: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51(4):644-652.
94. Zweng I, Shi WY, Palmer S, Maclsaac A, Whitbourn R, Davis P, Newcomb AE. Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-risk Patients: A propensity-score matched analysis. *Heart Lung Circ*. 2016;25(7):661-667.

95. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-2198.
96. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, Investigators P. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-1620.
97. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation*. 1997;96(10):3403-3408.
98. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-3008.
99. Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, Antunes MJ, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr FW, Nataf P, Pierard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(1):1-8.
100. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, Pilgrim T, Petrinic T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Sondergaard L, Verma S, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143-3153.
101. Holzhey D, Mohr FW, Walther T, Mollmann H, Beckmann A, Kotting J, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Sack S, Schuler G, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Hamm CW. Current Results of Surgical Aortic Valve Replacement: Insights From the German Aortic Valve Registry. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):658-666.
102. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011;32(2):205-217.
103. Seiffert M, Bader R, Kappert U, Rastan A, Krapf S, Bleiziffer S, Hofmann S, Arnold M, Kallenbach K, Conradi L, Schlingloff F, Wilbring M, Schafer U, Diemert P, Treede H. Initial German experience with transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve for the treatment of aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):1168-1174.
104. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, Barbanti M, Latib A, Schaefer U, Rodes-Cabau J, Treede H, Piazza N, Hildick-Smith D, Himbert D, Walther T, Hengstenberg C, Nissen H, Bekeredjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetche D, Lefevre T, De Marco F, Fiorina C, Petronio AS, Teles RC, Testa L, Laborde JC, Leon MB, Kornowski R, Valve-in-Valve International Data Registry I. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*. 2014;312(2):162-170.
105. Funkat AK, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M, Hekmat K, Gummert JF, Mohr FW. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60(6):371-382.
106. Funkat A, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Schiller W, Gummert JF, Cremer J. Cardiac Surgery in Germany during 2013: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2014.
107. Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*. 2005;112(2):224-231.
108. Langanay T, Verhoye JP, Ocampo G, Vola M, Tauran A, De La Tour B, Derieux T, Ingels A, Corbineau H, Leguerrier A. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(5):630-637; discussion 637.

109. Nicolini F, Beghi C, Barbieri F, Secchi P, Agostinelli A, Fragnito C, Spaggiari I, Gherli T. Aortic valve replacement in octogenarians: analysis of risk factors for early and late mortality. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(5):615-622.
110. Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, Guthrie TJ, Keune JD, Schuessler RB, Pasque MK, Lawton JS, Moazami N, Moon MR, Damiano RJ, Jr. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(5):1651-1656; discussion 1656-1657.
111. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1466-1472.
112. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;40:744-762.
113. Bloomfield P. Choice of heart valve prosthesis. *Heart.* 2002;87(6):583-589.
114. Van Nooten GJ, Bove T, Van Belleghem Y, Francois K, Caes F, Vandenplas G, De Pauw M, Taeymans Y. Twenty-year single-center experience with the medtronic open pivot mechanical heart valve. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(4):1306-1313.
115. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009;119(7):1034-1048.
116. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1152-1158.
117. Welke KF, Wu Y, Grunkemeier GL, Ahmad A, Starr A. Long-term results after Carpentier-Edwards pericardial aortic valve implantation, with attention to the impact of age. *Heart Surg Forum.* 2011;14(3):E160-165.
118. Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thornley AR, de Belder MA, Hunter S, Kendall S, Graham R, Stewart M, Thambyrajah J, Dunning J. Meta-analysis of valve hemodynamics and left ventricular mass regression for stentless versus stented aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):73-78.
119. Bavaria JE, Desai ND, Cheung A, Petracek MR, Groh MA, Borger MA, Schaff HV. The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):590-597.
120. David TE, Feindel CM, Bos J, Ivanov J, Armstrong S. Aortic valve replacement with Toronto SPV bioprosthesis: optimal patient survival but suboptimal valve durability. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(1):19-24.
121. Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Heinze G, Dushe S, Konertz W. Hemodynamic behavior of stentless aortic valves in long term follow-up. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:197.
122. Carpentier A, Dubost C, Lane E, Nashef A, Carpentier S, Relland J, Deloche A, Fabiani JN, Chauvaud S, Perier P, Maxwell S. Continuing improvements in valvular bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83(1):27-42.
123. Desai ND, Merin O, Cohen GN, Herman J, Mobilos S, Sever JY, Fremes SE, Goldman BS, Christakis GT. Long-term results of aortic valve replacement with the St. Jude Toronto stentless porcine valve. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):2076-2083; discussion 2076-2083.
124. Borger MA, Carson SM, Ivanov J, Rao V, Scully HE, Feindel CM, David TE. Stentless aortic valves are hemodynamically superior to stented valves during mid-term follow-up: a large retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2180-2185.
125. Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Konertz W. Stentless aortic valve replacement in the young patient: long-term results. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:68.
126. Huygens SA, Mokhles MM, Hanif M, Bekkers JA, Bogers AJ, Rutten-van Molken MP, Takkenberg JJ. Contemporary outcomes after surgical aortic valve replacement with bioprostheses and allografts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(4):605-616.
127. Pepper J, Cheng D, Stanbridge R, Ferdinand FD, Jamieson WR, Stelzer P, Berg G, Sani G, Martin J. Stentless Versus Stented Bioprosthetic Aortic Valves: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2008. *Innovations (Phila).* 2009;4(2):49-60.
128. Ennker J, Albert A, Ennker IC. Stentless aortic valves. Current aspects. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2012;4(2):77-82.
129. Burdon TA, Miller DC, Oyer PE, Mitchell RS, Stinson EB, Starnes VA, Shumway NE. Durability of porcine valves at fifteen years in a representative North American patient population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(2):238-251; discussion 251-232.

130. Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Torchiana DF, Madsen JC. Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(6):1545-1551; discussion 1551-1542.
131. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA.* 2014;312(13):1323-1329.
132. Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Konertz W. Long-term follow-up after aortic valve replacement with Edwards Prima Plus stentless bioprostheses in patients younger than 60 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):264-269.
133. Lehmann S, Walther T, Kempfert J, Leontjev S, Rastan A, Falk V, Mohr FW. Stentless versus conventional xenograft aortic valve replacement: midterm results of a prospectively randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):467-472.
134. Ennker JA, Ennker IC, Albert AA, Rosendahl UP, Bauer S, Florath I. The Freestyle stentless bioprosthesis in more than 1000 patients: a single-center experience over 10 years. *J Card Surg.* 2009;24(1):41-48.
135. Jin XY, Westaby S. In vivo hemodynamic characteristics of porcine stentless aortic valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4 Suppl 1):67-74.
136. Jin XY, Gibson DG, Yacoub MH, Pepper JR. Perioperative assessment of aortic homograft, Toronto stentless valve, and stented valve in the aortic position. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2 Suppl):S395-401.
137. David TE, Pollick C, Bos J. Aortic valve replacement with stentless porcine aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(1):113-118.
138. Goldman BS, del Rizzo D, Christakis GT, Sever J, Fremes SE. Aortic valve replacement with a stentless porcine bioprosthesis (TSPV). *Isr J Med Sci.* 1996;32(10):846-848.
139. Konertz W, Herrmann M, Knauth M, Stabenow I, David T. Preliminary experience with the Toronto SPV stentless porcine bioprosthesis for aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;42(1):36-39.
140. Nishida H, Komiya T, Sakaguchi G, Shimamoto T. Structural valve deterioration after aortic valve replacement with Medtronic freestyle stentless porcine aortic root bioprostheses. *J Card Surg.* 2014;29(1):22-25.
141. Walther T, Falk V, Langebartels G, Kruger M, Bernhardt U, Diegeler A, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1999;100(19 Suppl):II6-10.
142. Jin XY, Ratnatunga C, Pillai R. Performance of Edwards prima stentless aortic valve over eight years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4 Suppl 1):163-167.
143. Tamim M, Bove T, Van Belleghem Y, Francois K, Taeymans Y, Van Nooten GJ. Stentless vs. stented aortic valve replacement: left ventricular mass regression. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005;13(2):112-118.
144. Chambers J. Prosthetic heart valves. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1227-1230.
145. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJ, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW, Councils of the American Association for Thoracic S, Society of Thoracic S, European Association for Cardio-Thoracic S, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve M. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(4):732-738.
146. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* 2012;33(19):2403-2418.
147. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Thoracic S, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the

- Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114(5):e84-231.
148. Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
 149. Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nationwide cohort study. *Europace*. 2019;21(1):33-40.
 150. Ruel M, Kulik A, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Bedard P, Mesana TG. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(3):425-433; discussion 433.
 151. Carnicelli AP, O'Gara PT, Giugliano RP. Anticoagulation After Heart Valve Replacement or Transcatheter Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1419-1426.
 152. Ruel M, Chan V, Bedard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, Rubens FD, Goldstein W, Hendry PJ, Masters RG, Mesana TG. Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults <60 years of age. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl):I294-300.
 153. Vandvik PO, Otto CM. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: a clinical practice guideline. 2016.
 154. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, Miller HC. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprosthesis. *Heart*. 2003;89(7):715-721.
 155. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, Vosa C. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1862-1868.
 156. Lund O, Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(1):20-26.
 157. Gulbins H, Reichenspurner H. Which patients benefit from stentless aortic valve replacement? *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):2061-2068.
 158. Luciani GB, Casali G, Auriemma S, Santini F, Mazzucco A. Survival after stentless and stented xenograft aortic valve replacement: a concurrent, controlled trial. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(5):1443-1449.
 159. Edmunds LH, Jr., Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):708-711.
 160. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury N. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
 161. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747.
 162. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schomig A, Kastrati A. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125(11):1424-1431.
 163. Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41-55. .
 164. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(12):1503-1510.
 165. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-1379.
 166. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk

- factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-822; discussion 822-813.
167. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, Grover FL. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):885-892.
 168. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-744; discussion 744-735.
 169. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26(24):2714-2720.
 170. Peterseim DS, Cen YY, Cheruvu S, Landolfo K, Bashore TM, Lowe JE, Wolfe WG, Glower DD. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(5):890-897.
 171. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G. Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(2):268-277.
 172. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Germann E, Macnab JS, Stanford E, Chan F, Janusz MT, Ling H. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):994-1000.
 173. Jamieson WR, Miyagishima RT, Burr LH, Lichtenstein SV, Fradet GJ, Janusz MT. Carpentier-Edwards porcine bioprostheses: clinical performance assessed by actual analysis. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(4):530-535.
 174. Chan V, Malas T, Lapierre H, Boodhwani M, Lam BK, Rubens FD, Hendry PJ, Masters RG, Goldstein W, Mesana TG, Ruel M. Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation.* 2011;124(11 Suppl):S75-80.
 175. Cohn LH, Aranki SF, Rizzo RJ, Adams DH, Cogswell KA, Kinchla NM, Couper GS, Collins JJ, Jr. Decrease in operative risk of reoperative valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(1):15-20; discussion 20-11.
 176. Stocco F, Fabozzo A, Bagozzi L, Cavalli C, Tarzia V, D'Onofrio A, Lorenzoni G, Chiminazzo V, Gregori D, Gerosa G. Biological versus mechanical aortic valve replacement in non-elderly patients: a single-centre analysis of clinical outcomes and quality of life. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020.
 177. Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, Leavitt BJ, Sanders JH, Dacey LJ, Clough RA, Quinn RD, Charlesworth DC, Sisto DA, Uhlig PN, Olmstead EM, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study G, the Center for Evaluative Clinical Sciences DMS. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):1966-1977.
 178. Albert A, Florath I, Rosendahl U, Hassanein W, Hodenberg EV, Bauer S, Ennker I, Ennker J. Effect of surgeon on transprosthetic gradients after aortic valve replacement with Freestyle stentless bioprosthesis and its consequences: a follow-up study in 587 patients. *J Cardiothorac Surg.* 2007;2:40.
 179. Albert A, Florath I, Rosendahl U, Ismail M, Hassanein W, Ennker J. The late impact of surgical skills and training on the subcoronary implantation of the Freestyle stentless bioprosthesis. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(1):104-112; discussion 113-104.
 180. Bakhtiary F, Schiemann M, Dzembali O, Wittlinger T, Doss M, Ackermann H, Moritz A, Kleine P. Stentless bioprostheses improve postoperative coronary flow more than stented prostheses after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(4):883-888.
 181. McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG, Aranki SF, Couper GS, Cohn LH. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *The Annals of thoracic surgery.* 2010;89(5):1410-1416.
 182. Une D, Ruel M, David TE. Twenty-year durability of the aortic Hancock II bioprosthesis in young patients: is it durable enough? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(5):825-830.
 183. Valfre C, Ius P, Minniti G, Salvador L, Bottio T, Cesari F, Rizzoli G, Gerosa G. The fate of Hancock II porcine valve recipients 25 years after implant. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(2):141-146.
 184. Tyers GF, Jamieson WR, Munro AI, Germann E, Burr LH, Miyagishima RT, Ling H. Reoperation in biological and mechanical valve populations: fate of the reoperative patient. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2 Suppl):S464-468; discussion S468-469.
 185. Berrebi AJ, Carpentier SM, Phan KP, Nguyen VP, Chauvaud SM, Carpentier A. Results of up to 9 years of high-temperature-fixed valvular bioprostheses in a young population. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5 Suppl):S353-355.

186. Carpentier SM, Carpentier AF, Chen L, Shen M, Quintero LJ, Witzel TH. Calcium mitigation in bioprosthetic tissues by iron pretreatment: the challenge of iron leaching. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2 Suppl):S332-338.
187. Klieverik LM, Noorlander M, Takkenberg JJ, Kappetein AP, Bekkers JA, van Herwerden LA, Bogers AJ. Outcome after aortic valve replacement in young adults: is patient profile more important than prosthesis type? *J Heart Valve Dis.* 2006;15(4):479-487; discussion 487.
188. Khan SS, Trento A, DeRobertis M, Kass RM, Sandhu M, Czer LS, Blanche C, Raissi S, Fontana GP, Cheng W, Chaux A, Matloff JM. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):257-269.
189. Turrentine MW, Ruzmetov M, Vijay P, Bills RG, Brown JW. Biological versus mechanical aortic valve replacement in children. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5 Suppl):S356-360.
190. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J.* 2016;37(34):2658-2667.
191. Rodriguez-Caulo EA, Macias D, Adsuar A, Ferreira A, Arias-Dachary J, Parody G, Fernandez F, Daroca T, Rodriguez-Mora F, Garrido JM, Munoz-Carvajal I, Barquero JM, Valderrama JF, Melero JM. Biological or mechanical prostheses for isolated aortic valve replacement in patients aged 50-65 years: the ANDALVALVE study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(6):1160-1167.
192. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2317-2326.
193. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B, Fermin L, McGrath M, Kong B, Hughes C, Sethi G, Wait M, Martin T, Graeve A, Investigators P. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(4):1202-1210; discussion 1210-1201.
194. Ruel M, Masters RG, Rubens FD, Bedard PJ, Pipe AL, Goldstein WG, Hendry PJ, Mesana TG. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):77-83; discussion 83-74.
195. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med.* 1996;124(11):970-979.
196. Swinkels BM, de Mol BA, Kelder JC, Vermeulen FE, Ten Berg JM. Long-term bleeding events after mechanical aortic valve replacement in patients under the age of 60. *Neth Heart J.* 2015;23(2):111-115.
197. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med.* 1991;324(9):573-579.
198. Riess FC, Bader R, Cramer E, Hansen L, Schiffelers S, Wallrath J, Wahl G. The Mosaic porcine bioprosthesis: role of age on clinical performance in aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(6):1440-1448 e1441.
199. Myken PS, Bech-Hansen O. A 20-year experience of 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):76-81.
200. Grubitzsch H, Zobel S, Christ T, Holinski S, Stangl K, Treskatsch S, Falk V, Laule M. Redo procedures for degenerated stentless aortic xenografts and the role of valve-in-valve transcatheter techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(4):653-659.
201. Borger MA, Prasongsukarn K, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Stentless aortic valve reoperations: a surgical challenge. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):737-743; discussion 743-734.
202. Davierwala PM, Borger MA, David TE, Rao V, Maganti M, Yau TM. Reoperation is not an independent predictor of mortality during aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):329-335.
203. Potter DD, Sundt TM, 3rd, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG, Puga FJ, Schaff HV, Orszulak TA. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):94-103.
204. Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC, Gill CC, Goormastic M, Golding LR, Stewart RW, Loop FD. Reoperations for valve surgery: perioperative mortality and determinants of risk for 1,000 patients, 1958-1984. *Ann Thorac Surg.* 1986;42(6):632-643.
205. Bortolotti U, Milano A, Mossuto E, Mazzaro E, Thiene G, Casarotto D. Early and late outcome after reoperation for prosthetic valve dysfunction: analysis of 549 patients during a 26-year period. *J Heart Valve Dis.* 1994;3(1):81-87.

206. Piehler JM, Blackstone EH, Bailey KR, Sullivan ME, Pluth JR, Weiss NS, Brookmeyer RS, Chandler JG. Reoperation on prosthetic heart valves. Patient-specific estimates of in-hospital events. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(1):30-48.
207. Rodes-Cabau J, Dumont E, Doyle D, Lemieux J. Transcatheter valve-in-valve implantation for the treatment of stentless aortic valve dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(1):246-248.
208. Bleiziffer S, Simonato M, Webb JG, Rodes-Cabau J, Pibarot P, Kornowski R, Windecker S, Erlebach M, Duncan A, Seiffert M, Unbehaun A, Frerker C, Conzelmann L, Wijeysondera H, Kim WK, Montorfano M, Latib A, Tchetché D, Allali A, Abdel-Wahab M, Orvin K, Stortecky S, Nissen H, Holzamer A, Urena M, Testa L, Agrifoglio M, Whisenant B, Sathananthan J, Napodano M, Landi A, Fiorina C, Zittermann A, Veulemans V, Sinning JM, Saia F, Brecker S, Presbitero P, De Backer O, Sondergaard L, Bruschi G, Franco LN, Petronio AS, Barbanti M, Cerillo A, Spargias K, Schofer J, Cohen M, Munoz-Garcia A, Finkelstein A, Adam M, Serra V, Teles RC, Champagnac D, Iadanza A, Chodor P, Eggebrecht H, Welsh R, Caixeta A, Salizzoni S, Dager A, Auffret V, Cheema A, Ubben T, Ancona M, Rudolph T, Gummert J, Tseng E, Noble S, Bunc M, Roberts D, Kass M, Gupta A, Leon MB, Dvir D. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves. *Eur Heart J.* 2020;41(29):2731-2742.
209. Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Konertz W. Stentless aortic valve replacement in the young patient: long-term results. *Journal of cardiothoracic surgery.* 2013;8(1):68.
210. Ng AC, van der Kley F, Delgado V, Shanks M, van Bommel RJ, de Weger A, Tavilla G, Holman ER, Schuijff JD, van de Veire NR, Schalijs MJ, Bax JJ. Percutaneous valve-in-valve procedure for severe paravalvular regurgitation in aortic bioprosthesis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(4):522-523.
211. Tam DY, Vo TX, Wijeysondera HC, Dvir D, Friedrich JO, Fremes SE. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(7):1404-1411.
212. Pibarot P, Simonato M, Barbanti M, Linke A, Kornowski R, Rudolph T, Spence M, Moat N, Aldea G, Mennuni M, Iadanza A, Amrane H, Gaia D, Kim WK, Napodano M, Baumbach H, Finkelstein A, Kobayashi J, Brecker S, Don C, Cerillo A, Unbehaun A, Attias D, Nejari M, Jones N, Fiorina C, Tchetché D, Philippart R, Spargias K, Hernandez JM, Latib A, Dvir D. Impact of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):133-141.
213. Simonato M, Webb J, Kornowski R, Vahanian A, Frerker C, Nissen H, Bleiziffer S, Duncan A, Rodes-Cabau J, Attizzani GF, Horlick E, Latib A, Bekerredjian R, Barbanti M, Lefevre T, Cerillo A, Hernandez JM, Bruschi G, Spargias K, Iadanza A, Brecker S, Palma JH, Finkelstein A, Abdel-Wahab M, Lemos P, Petronio AS, Champagnac D, Sinning JM, Salizzoni S, Napodano M, Fiorina C, Marzocchi A, Leon M, Dvir D. Transcatheter Replacement of Failed Bioprosthetic Valves: Large Multicenter Assessment of the Effect of Implantation Depth on Hemodynamics After Aortic Valve-in-Valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6).
214. Ribeiro HB, Rodes-Cabau J, Blanke P, Leipsic J, Kwan Park J, Bapat V, Makkar R, Simonato M, Barbanti M, Schofer J, Bleiziffer S, Latib A, Hildick-Smith D, Presbitero P, Windecker S, Napodano M, Cerillo AG, Abdel-Wahab M, Tchetché D, Fiorina C, Sinning JM, Cohen MG, Guerrero ME, Whisenant B, Nietlispach F, Palma JH, Nombela-Franco L, de Weger A, Kass M, Sandoli de Brito F, Jr., Lemos PA, Kornowski R, Webb J, Dvir D. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry. *Eur Heart J.* 2018;39(8):687-695.
215. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(22):2413-2426.

Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Robin Borck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Langzeitresultate von gerüsthfreien biologischen und mechanischen Aortenklappenprothesen bei jüngeren Patienten – Mortalität und Morbidität von Patienten nach Implantation diverser Aortenklappenprothesen im Vergleich**“ / „**Long-term outcomes of stentless versus mechanical aortic valve replacement in younger patients – comparison of mortality and morbidity of patients after implantation of various aortic valve prostheses**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Robin Borck hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Christ T, Borck R, Dushe S, Sündermann SH, Falk V, Grubitzsch H. Propensity matched long-term analysis of mechanical versus stentless aortic valve replacement in the younger patient. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021¹

Beitrag im Einzelnen: Datenakquise, Erfassung der statistischen Daten, Durchführung der statistischen Analyse, Visualisierung (aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 1-4 sowie die Abbildungen 1-2 entstanden), Koautorenschaft

Publikation 2: Christ T, Claus B, Borck R, Konertz W, Grubitzsch H. The St. Jude Toronto stentless bioprosthesis: up to 20 years follow-up in younger patients. *Heart Surgery Forum*. 2015.²

Beitrag im Einzelnen: Datenakquise, Erfassung der statistischen Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Publikation 1: Christ T, Borck R, Dushe S, Sündermann SH, Falk V, Grubitzsch H. Propensity matched long-term analysis of mechanical versus stentless aortic valve replacement in the younger patient. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021.¹

Publikation 2: Christ T, Claus B, Borck R, Konertz W, Grubitzsch H. The St. Jude Toronto stentless bioprosthesis: up to 20 years follow-up in younger patients. *Heart Surgery Forum*. 2015.²

Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater Herrn Privat-Dozent Dr. med. Torsten Christ für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, die vorliegende Studienarbeit unter seiner hervorragenden Betreuung bearbeiten zu können. Bedanken möchte ich mich insbesondere für die stetige inhaltliche und methodische Unterstützung sowie für die bereitwillige Diskussionsbereitschaft und Begleitung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Zudem waren sowohl die zielführenden wissenschaftlichen Hinweise und Anregungen, der ständige Austausch und die fortwährenden konstruktiven Anmerkungen als auch die vielfältigen Verbesserungsvorschläge essentiell für das Gelingen dieser Arbeit. Auch möchte ich die förderliche Arbeit des Korrekturlesens wertschätzen.

Mein Dank richtet sich weiterhin an meine Familie und Freunde sowie an meine Kolleginnen und Kollegen, die mich stets während der Erarbeitung der Dissertation unterstützt haben.