

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

DISSERTATION

**Chirurgische und interventionelle Behandlung von  
degenerierten biologischen Aortenklappenprothesen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Daniel Zobel  
aus Hamburg

Datum der Promotion: 25.11.2022

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

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. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017;51:653-9

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Abstract (Deutsch).....	9
Abstract (English) .....	11
1. Einleitung .....	13
1.1 Einführung.....	13
1.2 Geschichte des Aortenklappenersatzes .....	14
1.3 Biologische Aortenklappen-Prothesen .....	15
1.3.1 Allgemeine Informationen .....	15
1.3.2 Degeneration biologischer Klappenprothesen (Structural Valve Deterioration).....	16
1.3.3 Nonstructural Valve Deterioration .....	17
1.4 Aortenklappenersatz.....	18
1.4.1 Behandlungskonzepte nach vorherigem Aortenklappenersatz .....	18
1.4.2 Wahl der Aortenklappenprothese.....	19
1.4.3 Der offene chirurgische Klappenersatz der nativen Aortenklappe sowie der erneute Aortenklappenersatz.....	20
1.4.4 Kathetergestützter Aortenklappenersatz (TAVI) und Valve-in-Valve-Implantation (ViV-TAVI).....	21
1.5 Fragestellung und Zielsetzung .....	22
2. Material und Methoden .....	23
2.1 Das Patientenkollektiv.....	23
2.2 Klappenprothesen.....	23
2.2.1 Unterteilung der Kohorte .....	24
2.3 Eingriffe .....	24
2.3.1 Konventionell chirurgische Re-Operation .....	24
2.3.2 Valve-in-Valve-TAVI .....	26
2.4 Festlegungen und Definitionen .....	27
2.4.1 Einschätzung des Letalitätsrisikos .....	27

2.4.2	Einteilung der Herzinsuffizienz .....	27
2.4.3	Einteilung der Dringlichkeit.....	28
2.4.4	Ernährungszustand und Körperoberfläche .....	28
2.4.5	Morbidität.....	28
2.4.6	Transfusionen, Inotropika und/oder Vasopressoren.....	29
2.4.7	Letalität.....	30
2.5	Datenerhebung .....	31
2.5.1	Vorgehensweise im Rahmen der Studie.....	31
2.5.2	Studienbuch.....	31
2.5.3	Festlegung der Ereigniszeitpunkte .....	32
2.6	Statistische Auswertung .....	32
2.6.1	Univariate Analyse der 30-Tages-Letalität .....	33
2.6.2	Graphische Darstellung .....	33
3.	Ergebnisse .....	34
3.1	Präoperative und präinterventionelle Charakteristika .....	34
3.1.1	Patientencharakteristika .....	34
3.1.2	Merkmale des vorangegangenen Aortenklappenersatzes .....	37
3.1.3	Klappenvitien .....	39
3.1.4	EuroSCORE II.....	39
3.1.5	Entscheidungskriterien des Herzteams.....	40
3.2	Prozedurale Daten .....	41
3.2.1	Jährliche Anzahl von Operationen .....	41
3.2.2	Dringlichkeit und operative/prozedurale Zeiten .....	42
3.2.3	Isolierter und kombinierter Eingriff .....	43
3.2.4	Prozedurale Komplikationen.....	45
3.3	Periprozeduraler Verlauf .....	46
3.3.1	Aufenthalt auf Intensivstation und im Krankenhaus.....	46
3.3.2	Mechanische Kreislaufunterstützung .....	46
3.3.3	Perioperative Komplikationen.....	47
3.3.3.1	Kardiovaskuläre Komplikationen .....	47
3.3.3.2	Blutungskomplikationen .....	48
3.3.3.3	Weitere perioperativ relevante Komplikationen .....	50

3.3.3.4	Perioperativer Pleura- und Perikarderguss sowie Pneumothorax .....	51
3.3.3.5	Re-Thorakotomie bei konventionellen Operationen und perioperativer erneuter Aortenklappenersatz .....	51
3.3.4	Transfusionen und pharmakologische Kreislaufunterstützung .....	51
3.3.5	Prozedurale Letalität .....	53
3.3.6	30-Tages-Letalität .....	53
3.3.7	Krankenhaus-Letalität .....	54
3.3.8	Faktoren der 30-Tages-Letalität .....	55
3.4	Langfristiger Verlauf .....	56
3.4.1	Nachbeobachtung (Follow-up) .....	56
3.4.1.1	Spätletalität .....	57
3.4.1.2	Letalität und Patientenalter .....	59
3.4.1.3	Letalität und Geschlecht .....	60
3.4.1.4	Letalität und EuroSCORE II .....	61
3.4.2	Morbidität im 3-Jahres-Follow-up .....	62
3.4.2.1	Erneute Eingriffe an der Aortenklappe .....	62
3.4.2.2	Infektiöse Endokarditis .....	63
3.4.2.3	Thrombembolische Ereignisse .....	64
3.4.2.4	Blutungskomplikationen .....	65
4.	Diskussion .....	66
4.1	Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse .....	66
4.2	Prozeduraler Erfolg .....	67
4.3	Letalität und Morbidität .....	68
4.3.1	Frühletalität und erwartete Letalität .....	68
4.3.2	30 – Tages-Letalität/krankenhausassoziierte Letalität .....	69
4.3.3	Faktoren der 30-Tages-Letalität .....	72
4.3.4	Spätletalität .....	73
4.3.5	Morbidität .....	75
4.4	Aufenthalt auf Intensivstation und im Krankenhaus .....	77
4.5	Entscheidung des Herzteams bei erneutem AKE .....	79
4.5.1	Herzteamscheidung bei primärem Aortenklappenersatz .....	85
4.6	Limitationen .....	86

4.7	Ausblick .....	87
5.	Literaturverzeichnis.....	88
6.	Anhang .....	95
6.1	Eidesstattliche Versicherung .....	95
6.2	Publikationen und Präsentationen .....	96
6.2.1	Anteilerklärung an erfolgter Publikation .....	96
6.2.2	Anteilerklärung an erfolgter Präsentation.....	97
6.2.3	Publikationsliste .....	98
6.3	Curriculum Vitae.....	99
6.4	Danksagung.....	101

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Biologische Aortenklappenprothesen mit und ohne Gerüst aus Rinder-und Schweinegewebe	16
Abbildung 2:	Offen herzchirurgische Implantation einer Klappenprothese in Aortenposition	20
Abbildung 3:	Transfemorale und transapikale Aortenklappen-Implantation	22
Abbildung 4:	Verteilung der Aortenklappenvitien in Gruppe A, B und C	39
Abbildung 5:	EuroSCORE II der Gruppe A, B und C	40
Abbildung 6:	Anzahl erneuter AKE-Operationen/Interventionen im zeitlichen Verlauf	42
Abbildung 7:	Kumulatives Überleben der gesamten Kohorte	58
Abbildung 8:	Kumulatives Überleben der drei Gruppen A, B und C	59
Abbildung 9:	Geschlechterspezifisches kumulatives Überleben der Gesamtkohorte	60
Abbildung 10:	EuroSCORE II abhängiges kumulatives Überleben der gesamten Kohorte	61
Abbildung 11:	Kumulative Freiheit von erneuten Eingriffen an der Aortenklappe	62
Abbildung 12:	Kumulative Freiheit von infektiöser Endokarditis	63
Abbildung 13:	Kumulative Freiheit von thrombembolischen Ereignissen	64
Abbildung 14:	Kumulative Freiheit von Blutungskomplikationen	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der neu implantierten Klappenprothesen	24
Tabelle 2:	Prothesentyp und Häufigkeit der neu chirurgisch implantierten Aortenklappenprothesen	25
Tabelle 3:	Prothesentypen mit Häufigkeit der Katheter-Klappenprothesen	26
Tabelle 4:	NYHA-Klassifikation	27
Tabelle 5:	Patientencharakteristika der Kohorte	36
Tabelle 6:	Merkmale der vorangegangenen AKE-Operation/Intervention	38
Tabelle 7:	Entscheidungskriterien des Herzteams	41
Tabelle 8:	Dringlichkeit und operative/prozedurale Zeiten	43
Tabelle 9:	Begleiteingriffe	44
Tabelle 10:	Aufenthalt auf Intensivstation und im Krankenhaus	46
Tabelle 11:	Perioperative kardiovaskuläre Komplikationen	48
Tabelle 12:	Perioperative Blutungskomplikationen	49
Tabelle 13:	Weitere relevante Komplikationen im perioperativen Zeitraum	50
Tabelle 14:	Perioperativ verabreichte Transfusionen und pharmakologische Kreislaufunterstützung	53
Tabelle 15:	Todesursache der 30-Tages-Letalität	54
Tabelle 16:	Einflussfaktoren der 30-Tages-Letalität	56
Tabelle 17:	Todesursachen der Spätletalität	57
Tabelle 18:	Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, im Krankenhaus sowie Beatmungszeit im Vergleich	78
Tabelle 19:	Herzteamscheidung Re-Intervention	85

## Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary artery bypass grafting, koronare Bypass-Operation
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CNV	Chronisches Nierenversagen
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IDDM	Insulin dependend diabetes mellitus, insulinabhängiger Diabetes mellitus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEDD	Linksventrikuläre enddiastolische Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
MKE	Mitralklappenersatz
MW	Mittelwert
NSVD	Nonstructural Valve Deterioration
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPM	Patient-Prosthesis Mismatch
redo-sAVR	redo surgical Aortic Valve Replacement (erneuter offener chirurgischer Aortenklappenersatz)
SD	Standardabweichung
STS	Society of Thoracic Surgeons
SVD	Structural Valve Deterioration
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation (katheter-gestützter Aortenklappenersatz)
ViV-TAVI	Valve-in-Valve transcatheter aortic valve implantation
VSD	Ventrikelseptumdefekt

## Abstract (Deutsch)

**Hintergrund:** Diese Studie untersuchte die Reintervention des erneuten Aortenklappenersatzes bei Patienten mit degenerierter biologischer Aortenklappenprothese vor und nach der Einführung von Valve-in-Valve-Transkatheter-Aortenklappenimplantation (ViV-TAVI). Die Ergebnisse wurden bis zu drei Jahren postoperativ hinsichtlich Morbidität und Letalität im Vergleich der Therapieverfahren untersucht.

**Methodik:** Zwischen 2005 und 2015 erhielten 110 Patienten (Durchschnittsalter 73 (65; 78) Jahre), Median EuroSCORE II 8,4% (5,2; 15,8%) aufgrund einer degenerierten biologischen Aortenklappenprothese einen erneuten Aortenklappenersatz. Die Kohorte wurde in drei Vergleichsgruppen aufgeteilt und die Ergebnisse retrospektiv zwischen den Gruppen verglichen; redo-sAVR zwischen 2005 und 2009 (Gruppe A, n=26), redo-sAVR zwischen 2010 und 2015 (Gruppe B, n=38) und ViV-TAVI zwischen 2010 und 2015 (Gruppe C, n=46). Das mediane Follow-up betrug 36 (28,8; 36,0) Monate.

**Ergebnisse:** Die Aortenklappenimplantation war in allen chirurgisch- und in 87% des katheterbasierten Aortenklappenersatzes erfolgreich. Die 30-Tages-Letalität betrug insgesamt 9,1%; 3,8% in Gruppe A, 10,5% in Gruppe B und 10,9% in Gruppe C (p=0,59). Diese ist mit dem weiblichem Geschlecht, Alter  $\geq 80$  Jahre und terminalem Nierenversagen sowie folgenden perioperativen Faktoren assoziiert: akutes Nierenversagen, Blutungskomplikationen, Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung, Endokarditis, Reintubation, Thrombozyten -oder Erythrozyten-Transfusionen und erforderliche Inotropika und/oder Vasopressoren für >48 Stunden. Die Komplexität der Eingriffe (p<0,001) und das operative Gesamtrisiko nahm im Laufe der Jahre zu (p=0,04). Die Entscheidung des Herzteams basierte im Wesentlichen auf folgenden Kriterien: Alter, systolischer pulmonal-arterieller Druck >55mmHg, Vorhandensein einer kompensierten oder dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz, vorherige Koronararterienbypass-Operation, Aortenklappenstenose oder kombiniertes Vitium, vorherige Aortenklappenprothese mit Gerüst sowie notwendige Begleiteingriffe. Das Überleben

nach 3 Jahren betrug kumulativ 83,6%; in Gruppe A 96,2%, in Gruppe B 78,9% und in Gruppe C 80,4% (p=0,17).

**Schlussfolgerung:** Beide Verfahren, der katheter-basierte und der konventionell offen chirurgisch durchgeführte Aortenklappenersatz bei degenerierten biologischen Aortenklappenprothesen sind etablierte Methoden zur erfolgreichen Implantation einer erneuten Aortenklappenprothese. Die Patientenkohorte zeigte im zeitlichen Verlauf eine Zunahme des operativen Letalitätsrisikos sowie der Komplexität der Eingriffe. Die Entscheidung im Herzteam zugunsten eines der beiden Therapiekonzepte muss im Kern auf Basis der anatomischen Situation und des operativen Letalitätsrisikos des Patienten diskutiert und getroffen werden. Die Ergebnisse der ViV-TAVI unterstützen den Trend, auch schon bei jüngerem Patienten eine biologische Klappenprothese bei Erst-AKE zu implantieren. Hier ist für die erfolgreiche Implantation einer späteren ViV-TAVI-Prothese bei Erst-AKE die Prothesenart – bevorzugt Klappenprothesen mit Gerüst – sowie deren Design von besonderer Bedeutung. Die redo-sAVR hat ihre Berechtigung bei Patienten mit geringem operativen Letalitätsrisiko und insbesondere wenn begleitende kardiovaskuläre Eingriffe erforderlich sind.

## Abstract (English)

**Background:** This study evaluates reinterventions for degenerated aortic xenografts, before and after, the introduction of valve-in-valve (ViV) transcatheter aortic valve implantation (TAVI). In comparison of the two treatment methods, the results were examined up to three years postoperatively with regard to morbidity and lethality.

**Methods:** Between 2005 and 2015, 110 consecutive patients (median age 73 (65; 78) years), median EuroSCORE II 8.4% (5,2; 15,8%) underwent reintervention for failed aortic bioprostheses. Analysis was based on a retrospective comparison between redo surgery from 2005 to 2009 (Group A, n=26), redo surgery from 2010 to 2015 (Group B, n=38), and ViV-TAVI from 2010 to 2015 (Group C, n=46). Median follow-up was 36 (28,8; 36,0) months.

**Results:** Valve implantation was successful in all surgical- and in 87% transcatheter cases. Early mortality (30 d) was 9,1% on average; 3,8% in group A, 10,5% in group B, and 10,9% in group C (p=0,59). It was associated with female gender, age  $\geq 80$  years, terminal kidney failure and the following perioperative factors: prolonged mechanical circulatory support, renal failure, bleeding complications, endocarditis, reintubation, platelet- or erythrocyte transfusions and inotropics and/or vasopressors required for >48 hours. The complexity of the procedures (p<0,001) and the overall operative risk increased over the years (p=0,04). The heart team's decision was essentially based on the following criteria: age, systolic pulmonary arterial pressure >55mmHg, compensated chronic renal failure or requiring dialysis, previous CABG, aortic valve stenosis or mixed aortic valve disease, stented previous aortic valve prosthesis and required concomitant procedures.

At 3 years, survival was 83,6% on average, 96,2% in group A, 78,9% in group B, and 80,4% in group C (p=0.17).

**Conclusions:** The catheter-based and the open surgically performed aortic valve replacement for degenerated biological aortic valve prostheses are established methods for a successful implantation of a new prosthesis. Risk profile of patients and the complexity of procedures increased over the years. The heart team's decision must essentially be discussed and based on the anatomical situation and the operative risk of the patient. The results of the ViV-TAVI

support the trend to implant a biological valve prosthesis, even in younger patients, at first aortic valve replacement. Therefore, to ensure a higher probability of a later successful implantation, the type of prosthesis – preferably a stented valve prosthesis – as well as their design is of particular importance. Redo surgery remains the appropriate choice in low-risk patients and especially if concomitant procedures are required.

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung**

In der westlichen Welt findet ein demographischer Wandel statt, der sich bei verlängerter Lebenserwartung durch eine stetige Zunahme des älteren Anteils der Bevölkerung auszeichnet <sup>1</sup>. Herzklappenerkrankungen wie die Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz sind vorrangig Erkrankungen des höheren Alters und somit nehmen Fragen zur Evaluation des therapeutischen Konzeptes dieser Erkrankungen an Bedeutung zu <sup>2</sup>. In der Regel wird bei entsprechender Indikation ein Klappenersatz durchgeführt <sup>2</sup>.

Bei den Herzklappeninterventionen war im Jahre 2019 eine starke Zunahme im Vergleich zum Vorjahr zu verzeichnen und es wurden in Deutschland insgesamt 15.304 katheter-gestützte perkutane Aortenklappenersatzinterventionen sowie 9.233 isolierte chirurgische Aortenklappenersatzoperationen durchgeführt <sup>3</sup>. Auch wurde in den letzten 15 Jahren bei deutlich mehr älteren Patienten die Herzoperation mit Aortenklappenersatz durchgeführt als zuvor <sup>4</sup>. Im Jahre 2019 wurden in Deutschland insgesamt 100.446 herzchirurgische Eingriffe vorgenommen, wobei 18,6% der Patienten 80 Jahre oder älter waren. Der konventionell chirurgische AKE gehört in der Herzchirurgie zu den Routineeingriffen. Es werden mechanische Klappenprothesen, biologische Klappenprothesen oder auch der Autograft (eigenes Gewebe des Patienten), z. B. im Rahmen der Ross-Operation, als Klappenersatz implantiert. Zunehmend werden biologische Klappenprothesen implantiert, während die Anzahl der implantierten mechanischen Klappenprothesen sinkt <sup>3,5-7</sup>.

In Ergänzung zur Herzklappenchirurgie mit Klappenersatz oder Klappenrekonstruktion existiert seit der erstmaligen TAVI im Jahre 2002 zusätzlich die Option, die Aortenklappe mittels katheter-gestützter perkutaner Intervention zu ersetzen. Während die Anzahl der herzchirurgisch durchgeführten isolierten Aortenklappenersatzoperationen über die letzten Jahre stabil blieb, steigt die Zahl der TAVI deutlich weiter an <sup>3</sup>. Besonders für die Patientengruppe mit einem hohen perioperativen Letalitätsrisiko kann die TAVI eine weniger invasive Alternative zum offenen herzchirurgischen Klappenersatz darstellen und ermöglicht somit eine erfolgreiche Durchführung des AKE <sup>8</sup>.

Da die Haltbarkeit von biologischen Klappenprothesen begrenzt ist, erfordert eine zunehmende Anzahl von Patienten aufgrund einer Strukturalteration der Aortenklappenprothese (SVD) oder

Dysfunktion ohne Strukturalteration der Aortenklappenprothese (NSVD) einen erneuten Klappenersatz <sup>6</sup>. Zudem werden beim Klappenersatz der nativen Aortenklappe auch aufgrund der erreichten Verbesserungen und Ergebnissen der Valve-in-Valve-TAVI, initial mehr biologische als mechanische Prothesen implantiert <sup>6,9</sup>.

## **1.2 Geschichte des Aortenklappenersatzes**

Der Herzchirurg Dwight E. Harken implantierte 1960 erstmalig eine von ihm entwickelte künstliche Herzklappe in Aortenposition. Im selben Jahr wurde durch A. Starr unter Mithilfe von Miles Lowell Edwards der erste künstliche Mitralklappenersatz in Mitralkappenposition durchgeführt. Beide Eingriffe waren auf die Unterstützung durch eine Herz-Lungen-Maschine angewiesen. Diese erste Aortenklappenprothese und Mitralkappenprothese erfüllten als mechanischer Klappenersatz ihre Funktion mittels eines Kugel-Käfig-Ventils.

In der Geschichte der biologischen Herzklappen wurde im Jahre 1962 von Donald Ross der erste Homograft in Aortenposition implantiert. Die Ross-Operation, bei der die erkrankte Aortenklappe durch die körpereigene gesunde Pulmonalklappe ersetzt wird, wurde ebenfalls erstmals von Donald Ross im Jahre 1967 durchgeführt. Diese biologischen Aortenklappen machten im Gegensatz zum mechanischen Klappenersatz eine lebenslange Antikoagulation obsolet. Der Erfolg des biologischen AKE wurde von den Herzchirurgen Carlos Duran und Alfred Gunning vorangetrieben. Beide konzentrierten sich auf die Konservierung von Xenografts und implantierten 1964 die erste gerüstgestützte porcine Prothese. Andere Herzchirurgen folgten, wie beispielsweise Alan Carpentier, der zusammen mit Miles L. Edwards eine eigene biologische Herzklappe entwickelte und diese kommerziell vermarktete. Der britische Herzchirurg Marion Ionescu hat 1969 den im Rahmen/Gerüst aufgehängten („gestentete“) autologen Herzklappenersatz eingeführt, welcher aus der Fascia lata des Patienten gewonnen wurde. Die erste aus Herzgewebe eines Rindes gewonnene gestentete Herzklappe implantierte Marion Inoescu im Jahre 1971 <sup>10</sup>.

Der französische Kardiologe Alain Cribier führte 2002 die erste TAVI an einem Patienten durch, eine perkutane katheter-gestützte Methode des biologischen AKE. Mit Hilfe der katheter-gestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) besteht seitdem die Möglichkeit, Patienten mit Aortenklappenvitien ohne Thorakotomie und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu behandeln.

Somit konnten nun auch Patienten, die aufgrund ihres Risikoprofils als nicht operabel galten, mit einem AKE versorgt werden <sup>11,12</sup>.

## **1.3 Biologische Aortenklappen-Prothesen**

### **1.3.1 Allgemeine Informationen**

Die Taschenklappen der biologischen Aortenklappenprothese bestehen aus tierischem Gewebe. Diese sogenannten Xenografts werden aus Aortenklappen vom Schwein, Rinderperikard oder aus porcinem Perikard gewonnen. Bei Homografts handelt es sich um humane Aortenklappen. Das biologische Gewebe der Prothesen wird in der Regel mittels Formaldehyd und Glutaraldehyd behandelt, um eine Fixierung der Gewebestruktur zu erreichen und eine immunologische Reaktion zu verhindern. Jeder Hersteller behandelt das Gewebe individuell noch zusätzlich mit Substanzen, die der Kalzifizierung der Prothese entgegenwirken.

Biologische Aortenklappenprothesen werden in gerüstfreie und Prothesen mit Gerüst unterteilt. Während die gerüstfreien Prothesen meist aus porcinen Aortenwurzeln hergestellt oder humanem Gewebe gewonnen werden und über keine unterstützend – aufhängende Struktur verfügen, sind Prothesen mit Gerüst aus Rinder-/Pferdeperikard oder porcinen Aortenklappen hergestellt und an einem Stent oder Gerüst aufgehängt <sup>13,14</sup>.

Im Jahre 2019 wurde in Deutschland bei 88,4% der isolierten AKE/MKE-Operationen eine biologische Klappenprothese verwendet <sup>3</sup>. Der Trend hin zur primären Implantation einer xenogenen Aortenklappenprothese wird durch die Option der Valve-in-Valve TAVI begünstigt. Bei Klappenprothesendysfunktion nach Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese steht im Gegensatz zur Klappenprothesendysfunktion nach mechanischen AKE mit der Valve-in-Valve TAVI eine effektive und weitaus geringer invasive, folglich risikoärmere Alternative für den erneuten AKE zur Verfügung. Es wird erwartet, dass der Trend auch bei Patienten im jüngeren Alter primär eine biologische Aortenklappenprothese zu implantieren, weiter steigt <sup>6</sup>.

Biologische Aortenklappenprothesen degenerieren nach 10-20 Jahren und resultieren dann in einer Aortenklappenstenose und/oder- insuffizienz <sup>13</sup>. Die Degenerationsrate dieser Prothesen ist von der hämodynamischen Beanspruchung der Klappenprothese und den individuellen Risikofaktoren des Patienten abhängig <sup>14</sup>. Die biologische Aortenklappenprothese hat eine lange

Haltbarkeit, sodass auch bei <60 Jährigen Patienten sogar 55% nach 20 Jahren keinen erneuten Klappenersatz aufgrund der Degeneration ihrer Bioprothese (SVD) benötigen <sup>15</sup>. Es wird erwartet, dass die Patientengruppe, die sich in Zukunft mit einer degenerierten biologischen Klappenprothese vorstellt und behandelt werden muss, weiter wächst <sup>16-18</sup>.



**Abbildung 1: Biologische Aortenklappenprothesen mit und ohne Gerüst aus Rinder- und Schweinegewebe**

(Quelle: Edwards Lifesciences, Edwards Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna-Ease™, Edwards S.A.V.™, Edwards Prima Plus™)

### **1.3.2 Degeneration biologischer Klappenprothesen (Structural Valve Deterioration)**

Die Structural Valve Deterioration beschreibt eine Degeneration der Klappenprothese oder eine Dysfunktion der Klappenprothese selbst. Diese Art der Klappenprothesendysfunktion/-degeneration wird durch Beobachtung bei der Re-Operation und bei klinischen Untersuchungen sowie post mortem aus Informationen des Autopsieberichtes festgestellt. Von dieser Kategorisierung ausgenommen sind Klappenprothesenthrombosen oder ein infektiöser Befall der Klappenprothese. Eine deutliche Verschlechterung der Klappenprotheseninsuffizienz/-stenose aufgrund einer Dysfunktion sollte mit quantitativen und semiquantitativen Methoden beobachtet werden. Der Begriff Structural Valve Deterioration

nimmt Bezug auf Veränderungen, welche die Klappenprothese selbst betreffen. Veränderungen wie Verschleiß, Kalzifikation, Risse und Brüche innerhalb der Prothese, fallen ebenso unter diese Begrifflichkeit wie Taschenklappeneinrisse und Taschenklappenausrisse<sup>19</sup>. Die Pathophysiologie und Auslöser der Degeneration biologischer Aortenklappenprothesen ist bislang noch nicht vollständig verstanden. Es ist ein multifaktorieller Prozess, in dem jedoch die Kalzifikation der bestimmende Faktor für Taschenklappeneinrisse und Einengung der Klappenöffnungsfläche ist. Dies mündet in Regurgitation und/oder Stenose der Prothese. Patienten, die ein kardiovaskuläres Risikoprofil durch z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Dyslipidämie oder Übergewicht haben, sowie Risikofaktoren wie das Rauchen aufweisen, neigen früher zu einer Kalzifikation der implantierten Bioprothese<sup>20</sup>. Das bioprothetische Gewebe ist in Glutaraldehyd fixiert, wodurch die Abstoßung des Xenotransplantats durch das Immunsystem vermieden wird. Aus dieser Behandlung resultierende freie Aldehydgruppen reagieren zusammen mit Phospholipiden und Calciumionen in einem passiven Prozess der Kalzifikation der Prothese. Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie und erhöhte mechanische Beanspruchung der Taschenklappen gehören zu den Hauptmechanismen, die zur Mineralisierung, Verdickung und Zerstörung des Prothesengewebes führen. Zusätzlich zu diesem passiven degenerativen Prozess zeigten weitere Studien, dass die Abstoßungsreaktion des Xenograft durch die Glutaraldehyd-Fixierung abnimmt, aber die Antigenität des bioprothetischen Gewebes nicht vollständig beseitigt und somit eine kontinuierliche inflammatorische Reaktion hervorruft. Diese Mechanismen liefern eine mögliche Erklärung für die höhere Wahrscheinlichkeit, dass gerade jüngere Patienten - die auch immunologisch aktiver sind – im Verlauf eine SVD entwickeln<sup>20,21</sup>.

### **1.3.3 Nonstructural Valve Deterioration**

Die Nonstructural Valve Deterioration ist eine Fehlfunktion der Klappenprothese, die ihre Ursache nicht in einem Versagen der Prothese selbst hat und mit einer Klappenprotheseninsuffizienz oder Klappenprothesenstenose assoziiert ist. Der Begriff Nonstructural Valve Deterioration nimmt also Bezug auf Probleme, die eine Klappeninsuffizienz oder-stenose verursachen, jedoch nicht unmittelbar Elemente der Klappenprothese betreffen.

Von dieser Kategorisierung ausgenommen sind, wie auch bei den SVD, die Klappenprothesenthrombosen oder eine Klappenprothesenendokarditis. Diese Art der

Klappenprothesendysfunktion wird aufgrund von Beobachtung bei einer Operation, klinischen Untersuchung oder post mortem der Informationen aus dem Autopsiebericht definiert. Beispiele für eine Nonstructural Valve Deterioration sind die Einklemmung der Prothese durch Pannus, sonstigem Gewebe oder Nahtmaterial, sowie eine paravalvuläre Leckage, Prothesenmismatch oder auch eine Fehlpositionierung der Prothese. Weitere Beispiele sind eine residuale Leckage oder Obstruktion der Klappenprothese nach Klappenimplantation und die intravaskuläre hämolytische Anämie.

Darüber hinaus ist eine Aortenklappeninsuffizienz aufgrund technischer Fehler, eine Dilatation des sinutubulären Übergangs oder des Klappenringes als NSVD definiert. Die neu aufgetretene koronare Obstruktion und paravalvuläre Leckage nach perkutanen-/transapikalen Klappenersatz oder offener herzchirurgischer Operation ist in diesem Zusammenhang ebenfalls zu erwähnen <sup>19</sup>.

## **1.4 Aortenklappenersatz**

### **1.4.1 Behandlungskonzepte nach vorherigem Aortenklappenersatz**

In den Behandlungskonzepten der Aortenklappenstenose und/oder Aortenklappeninsuffizienz nach vorherigem Aortenklappenersatz unterscheidet man zwischen konservativem, interventionellem und dem operativen Therapieansatz. Die Wahl des passenden Therapiekonzeptes richtet sich nach dem Schweregrad des Aortenklappenitiums, der Art des vorherigen Eingriffes, der implantierten Aortenklappenprothese, dem Risiko des Eingriffs und der Prognose des Patienten <sup>6,12,22</sup>.

Bei einer symptomatischen schweren AS besteht – selbst bei geringer Symptomatik – die Indikation, einen operativen/interventionellen AKE durchzuführen <sup>12</sup>. Ebenso ist der AKE bei einer schweren AS mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von  $\leq 50\%$  anzustreben. Eine Indikation zum AKE gilt gleichermaßen für Patienten, die zwar eine schwere asymptotische AS haben, jedoch aufgrund eines Koronararterienbypasses oder einer anderen Art von Eingriff am Herzen operiert werden müssen <sup>2</sup>.

Im Falle der AI ist ein AKE bei symptomatischen Patienten mit einer schweren AI zu empfehlen. Bei asymptotischen Patienten ist ein AKE auch dann zu empfehlen, wenn die LVEF  $\leq 50\%$

beträgt oder eine Vergrößerung des linken Ventrikels mit LVEDD >70 mm sowie LVESD >50 mm besteht <sup>13</sup>.

Beide erneute AKE-Verfahren, sowohl die valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation (ViV-TAVI) als auch der erneute offene chirurgische Aortenklappenersatz (redo-sAVR), stellen für die degenerierte Aortenklappenprothese technisch herausfordernde Eingriffe dar und sind folglich mit einem Risiko behaftet <sup>22</sup>.

## **1.4.2 Wahl der Aortenklappenprothese**

Jede Art der implantierten Aortenklappenprothese ist mit bestimmten gesundheitlichen Risiken verbunden. Vor diesem Hintergrund ist unter Berücksichtigung des Lebensstils und der spezifischen Wünsche des Patienten sorgfältig zwischen einer biologischen und einer mechanischen Aortenklappenprothese abzuwägen <sup>23</sup>. Biologische Herzklappen werden nach Guidelines bevorzugt bei Patienten >60. Lebensjahr und bei jüngeren Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko eingesetzt, wobei die Degenerationsrate biologischer Prothesen umso höher, je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Implantation ist <sup>23</sup>. Der Nachteil von mechanischen Klappen ist das erhöhte Risiko der Thromboembolie, das eine lebenslange Antikoagulation erfordert. Durch eine lebenslange Antikoagulation ist das Blutungsrisiko des Patienten erhöht, so dass dies ein wesentliches Kriterium zugunsten der Wahl einer biologischen Aortenklappenprothese darstellt. Vorteilhaft ist die fast uneingeschränkte Haltbarkeit der mechanischen Prothesen und die sich daraus ergebende niedrige Reoperationsrate <sup>12</sup>.

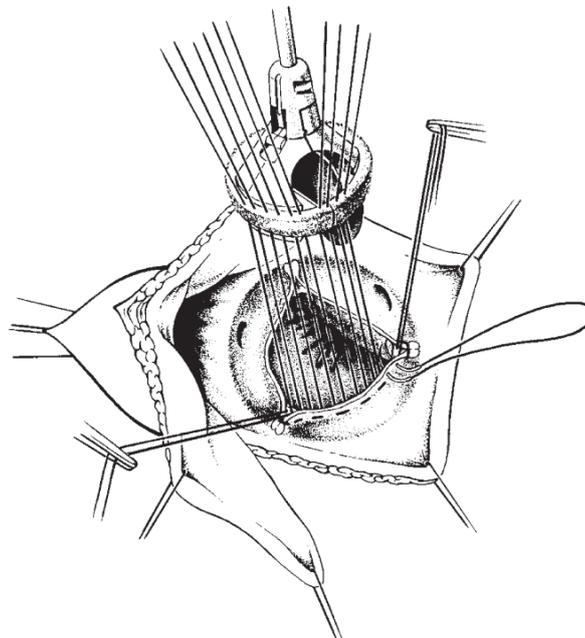
Erfüllt der Patient die Kriterien für einen erneuten Klappenersatz mit biologischer Prothese, sollte ein Herzteam, bestehend aus einem interventionellen Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem Echokardiografen und einem Anästhesisten – spezialisiert in kardio-/thoraxchirurgischen Eingriffen – den einzelnen Patientenfall diskutieren und dann zwischen konventioneller Re-OP (redo-sAVR) oder ViV-TAVI entscheiden <sup>22,23</sup>.

### 1.4.3 Der offene chirurgische Klappenersatz der nativen Aortenklappe sowie der erneute Aortenklappenersatz

Für den AKE der Nativklappe als auch für die degenerierte biologische Aortenklappenprothese, ist die TAVI und die offen chirurgische AKE-Operation eine effektive Therapiemethode, da diese nachweislich die Überlebensrate des Patienten erhöht <sup>6,11,13,23,24</sup>.

Wiederholte AKE-Operationen erhöhen bekannterweise das Morbiditäts- und Letalitätsrisiko des Patienten, besonders bei älteren Patienten, die sich häufig mit schweren Komorbiditäten vorstellen <sup>18,25-27</sup>. Die redo-sAVR ist verglichen mit dem AKE der nativen Klappe technisch herausfordernd; das Risiko der iatrogenen Verletzung von kardiovaskulären Strukturen ist größer, die kardiopulmonale Bypasszeit länger und das Risiko von Blutungen höher <sup>18</sup>.

Das Resultat der redo-sAVR hängt vom Zeitpunkt innerhalb des Krankheitsverlaufs, der Indikationsstellung der Operation, von kardialen und nicht kardialen Risikofaktoren, der Operationsart und zum Operationszeitpunkt vom implantierten Klappentyp ab <sup>25,27</sup>. Ist ein begleitender Eingriff, wie beispielsweise ein koronararterieller Bypass erforderlich, wird die Implantation der Klappenprothese meist als offen herzchirurgischer AKE durchgeführt <sup>23</sup>.



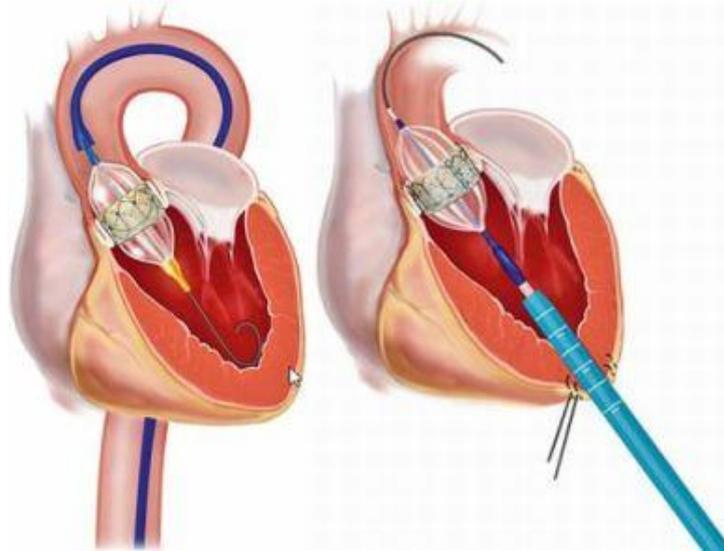
**Abbildung 2: Offen herzchirurgische Implantation einer Klappenprothese in Aortenposition <sup>10</sup>**

#### **1.4.4 Kathetergestützter Aortenklappenersatz (TAVI) und Valve-in-Valve-Implantation (ViV-TAVI)**

In den letzten Jahren hat sich die TAVI als alternative Behandlung von Patienten mit einer schweren AS sowie hohem operativen Risiko etabliert. Die TAVI zeigt zu dem offenen chirurgischen AKE vergleichbare mittelfristige Ergebnisse sowie eine verbesserte Lebensqualität unmittelbar nach Prozedur<sup>28-31</sup>.

Die ViV-TAVI als Behandlungsmethode von degenerierten Bioprothesen stellt eine Alternative für Patienten dar, bei denen eine operative Versorgung ein zu hohes Letalitätsrisiko darstellt<sup>23</sup>. Die Indikation, eine ViV-TAVI bei einem Patienten mit AS bei degenerierter biologischer Aortenklappenprothese durchzuführen, ist wie bei Patienten mit nativer AS, die mittels TAVI behandelt werden, gegeben. Im Unterschied zur TAVI – bei der die reine AI ohne Kalzifikation der Aortenklappe als relative Kontraindikation gilt – ist die AI als Folge der Degeneration einer implantierten biologischen Aortenklappenprothese bereits jetzt eine gut etablierte Behandlung<sup>12</sup>. Es müssen alle Charakteristika – Typ, Größe, Baumerkmal, Fehlerart – der vorangegangenen implantierten Klappenprothese identifiziert werden. Zudem sind die Merkmale der vorangegangenen AKE-Operation/Intervention relevant: supra- oder intraannuläre Klappenpositionierung, eine evtl. zuvor durchgeführte Aortenwurzelrekonstruktion oder Bypass-Operation<sup>6,32</sup>.

Es muss darüber hinaus das Risiko einer koronaren Obstruktion durch die ViV-TAVI abgeschätzt werden. Patienten mit einer Klappenprothesenthrombose, Endokarditis und paravalvulärer Leckage kommen für einen ViV-TAVI-Prozedur nicht infrage und werden alternativ einer offenen herzchirurgischen Operation unterzogen<sup>6,32</sup>.



**Abbildung 3: Transfemorale und transapikale Aortenklappen-Implantation (Quelle: <https://www.ukr.de>)**

## **1.5 Fragestellung und Zielsetzung**

1. Vergleich der Ergebnisse des erneuten AKE bei Patienten mit einer degenerierten biologischen Aortenklappenprothese, vor und nach der Einführung von Valve-in-Valve-katheter-gestützter Aortenklappenimplantation.
2. Untersuchung der Früh-und Spätletalität mit einem Follow-up von 3 Jahren.
3. Untersuchung von Komplikationen und Morbidität im perioperativen sowie mittelfristigen Verlauf.
4. Ermittlung der Faktoren, die eine Entscheidung zugunsten redo-sAVR und ViV-TAVI beeinflussen.
5. Ermittlung der Faktoren, die das Letalitätsrisiko der untersuchten Gesamtkohorte erhöhen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Das Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2014 aufgrund einer degenerierten biologischen Aortenklappenprothese an der Charité – Universitätsmedizin Berlin einem erneuten Aortenklappenersatz mittels konventioneller herzchirurgischer Operation oder mittels katheter-gestützter Prozedur (Valve-in-Valve-Transkatheter Aortic Valve Implantation, ViV-TAVI) unterzogen haben. Die lokale Ethikkommission erteilte ihr zustimmendes Votum (EA4/095/16). Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die beim vorangegangenen AKE mit einer Ross-Operation versorgt worden waren. Ferner alle Patienten, die aufgrund einer Endokarditis, ausschließlich aufgrund einer NSVD oder einer Klappenprothesenthrombose behandelt worden waren. Die Gesamtkohorte umfasst 110 Patienten, die – wie nachfolgend – in drei Gruppen unterteilt wurde.

### 2.2 Klappenprothesen

Die in dieser Studie zur Behandlung der degenerierten biologischen Aortenklappenprothese verwendeten Klappenprothesen umfassten mechanische Prothesen, biologische Prothesen, Katheterklappenprothesen sowie den Autograft (Ross-OP).

<b>Prothesentyp</b>		<b>Häufigkeiten</b>
<b>Ross-OP</b>	<b>n (%)</b>	3 (2,7)
<b>Mechanische Prothesen</b>	<b>n (%)</b>	5 (4,5)
<b>Biologische Prothese</b>	<b>n (%)</b>	56 (50,9)
- mit Gerüst	<b>n (%)</b>	9 (8,2)
- Conduit mit biologischer Klappenprothese	<b>n (%)</b>	1 (0,9)
- ohne Gerüst	<b>n (%)</b>	35 (31,8)
- gerüstfreie Wurzelprothese	<b>n (%)</b>	10 (9,1)
- nahtfrei	<b>n (%)</b>	1 (0,9)

<b>Katheterklappenprothesen</b>	<b>n (%)</b>	46 (41,8)
- selbstexpandierend	<b>n (%)</b>	15 (13,6)
- ballonexpandierend	<b>n (%)</b>	31 (28,2)

**Tabelle 1: Übersicht der neu implantierten Klappenprothesen  
[n=Anzahl]**

### **2.2.1 Unterteilung der Kohorte**

Gruppe A: 26 Patienten, die sich vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2009 einem redo-sAVR unterzogen haben. (23.6%)

Gruppe B: 38 Patienten, die sich vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2014 einem redo-sAVR unterzogen haben. (34.5%)

Gruppe C: 46 Patienten, die sich vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2014 einer ViV-TAVI unterzogen haben. (41.8%)

## **2.3 Eingriffe**

### **2.3.1 Konventionell chirurgische Re-Operation**

Bei allen Re-Operationen erfolgte der Zugang über eine mediane Sternotomie (mittels oszillierender Säge). Nach systemischer Heparinisierung wurde die extrakorporale Zirkulation durch arterielle Kanülierung der Aorta ascendens, des Aortenbogens oder der Arteria femoralis und durch venöse Kanülierung des rechten Vorhofs oder der Vena femoralis installiert. Die Perfusion erfolgte normotherm oder im Falle eines offenen Arteria-thoracica-interna-Bypasses unter hypothermen Bedingungen (32 °C). Nach Abklemmen der Aorta diente die intermittierende antegrade Blutkardioplegie nach Calafiore zur Induktion des Herzstillstandes und zur Myokardprotektion. Die degenerierte biologische Prothese wurde entfernt. Die Entscheidung über die Art der zu implantierenden Prothese sowie über die Notwendigkeit eines

Wurzellersatzes ergab sich aus der individuellen anatomischen Situation und wurde dem Operateur überlassen. Es wurden biologische Klappenprothesen verschiedener Hersteller und Typen verwendet sowie mechanische Klappenimplantationen und Ross-Operationen durchgeführt. Die implantierten Klappenprothesen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Biologische Klappenprothesen wurden in Prothesen mit Gerüst, Prothesen ohne Gerüst, und nahtfreie Prothesen klassifiziert (Tab. 2). Bei entsprechender Indikation erfolgten herzchirurgische Begleitprozeduren nach etabliertem Standard. Von den 46 (41,8%) gerüstfreien, biologischen Prothesen wurden 35 (76,1%) subkoronar, 5 (10,9%) als inclusion cylinder und 6 (13%) als Wurzellersatz implantiert.

<b>Aortenklappenprothesen</b>		<b>Häufigkeiten</b>	<b>Prothesentyp</b>
<b>Vaskutek Elan™</b>	<b>n (%)</b>	15 (13,6)	gerüstfreie, biolog. Prothese
<b>ATS 3f®</b>	<b>n (%)</b>	11 (0,1)	gerüstfreie biolog. Prothese
<b>Vaskutek® Elan root</b>	<b>n (%)</b>	5 (4,5)	gerüstfreie, biolog. Prothese, Wurzelprothese
<b>Labcor® Dokimos</b>	<b>n (%)</b>	5 (4,5)	biolog. Prothese mit Gerüst
<b>St. Jude Medical® Toronto</b>	<b>n (%)</b>	5 (4,5)	gerüstfreie, biolog. Prothese, Wurzelprothese
<b>Labcor®</b>	<b>n (%)</b>	4 (3,6)	biolog. Prothese mit Gerüst
<b>Medtronic Open Pivot™</b>	<b>n (%)</b>	4 (3,6)	mechanische Prothese
<b>SORIN Freedom SOLO™</b>	<b>n (%)</b>	4 (3,6)	gerüstfreie, biolog. Prothese
<b>Sorin® Pericarbon Freedom</b>	<b>n (%)</b>	3 (2,7)	gerüstfreie, biolog. Prothese
<b>Ross-OP</b>	<b>n (%)</b>	3 (2,7)	Autograft
<b>Labcor TLPB-A-Supra-G-Conduit™</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,1)	biolog. Prothese mit Gerüst, Conduit
<b>Sorin® Perceval</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,1)	nahtfreie biolog. Prothese
<b>Edwards® Prima Plus</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,1)	gerüstfreie, biolog. Prothese, Wurzelprothese
<b>Shelhigh®</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,1)	gerüstfreie, biolog. Prothese
<b>Medtronic Advantage®</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,1)	mechanische Prothese

**Tabelle 2: Prothesentyp und Häufigkeit der neu chirurgisch implantierten Aortenklappenprothesen [n=Anzahl]**

### 2.3.2 Valve-in-Valve-TAVI

Die Entscheidung zur Durchführung eines katheter-gestützten Eingriffs erfolgte im interdisziplinären Herzteam nach patientenindividueller Evaluation von anatomischen Gegebenheiten und Eingriffsrisiko. Zur Durchführung der Valve-in-Valve-TAVI wurde ein transfemoraler (n=44) oder transapikaler Zugang (n=2) gewählt. Dabei wurden ballonexpandierbare Klappenprothesen (Edwards Lifesciences Sapien™, Sapien 3™, Sapien XT™) und selbstexpandierende Klappenprothesen (Medtronic CoreValve™, CoreValve Evolute™ und CoreValve Evolute R™) als erneuter AKE implantiert (Tab. 3). Die Wahl der neu zu implantierenden Klappe basierte auf Typ, Größe und Implantationstechnik der degenerierten biologischen Prothese, den Dimensionen der Aortenwurzel, die anhand einer Mehrschicht-Spiral-CT, einer Angiographie und/oder Echokardiographie bestimmt wurden sowie der Erfahrung des die Implantation durchführenden Teams. Um bei Risikopatienten die Gefahr der koronaren Obstruktion vor Neuimplantation der Klappenprothese einzuschätzen, wurde eine Koronar- und Aortenwurzelangiographie durchgeführt. Die exakte Ausrichtung der zu implantierenden Klappenprothese erfolgte angiografisch in einer Phase ohne linksventrikulären Auswurf, die durch eine schrittmachergesteuerte hohe Herzfrequenz (140-180 Schläge pro Minute) erreicht wurde.

<b>Katheter-Klappenprothesen</b>		<b>Häufigkeiten</b>	<b>Prothesentyp</b>
<b>Edwards Lifesciences Sapien™</b>	<b>n (%)</b>	6 (13)	ballonexpandierbar
<b>Edwards Lifesciences Sapien XT™</b>	<b>n (%)</b>	1 (2,2)	ballonexpandierbar
<b>Edwards Lifesciences Sapien 3™</b>	<b>n (%)</b>	8 (17,4)	ballonexpandierbar
<b>Medtronic CoreValve™</b>	<b>n (%)</b>	17 (37)	selbstexpandierend
<b>Medtronic CoreValve Evolut™</b>	<b>n (%)</b>	12 (26,1)	selbstexpandierend
<b>Medtronic CoreValve Evolut R™</b>	<b>n (%)</b>	2 (4,3)	selbstexpandierend

**Tabelle 3: Prothesentypen mit Häufigkeit der Katheter-Klappenprothesen [n=Anzahl]**

## 2.4 Festlegungen und Definitionen

### 2.4.1 Einschätzung des Letalitätsrisikos

Das perioperative Letalitätsrisiko wurde bei allen Patienten mit dem EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) bestimmt <sup>35</sup>. Dabei handelt es sich um ein auf logistischer Regression beruhendes System, mit dem bedeutende und zuverlässige präoperative Faktoren zur Vorhersage des Risikos, perioperativ nach einer Herzoperation zu versterben, herangezogen werden. Der EuroSCORE II wurde anhand von Daten von etwa 20.000 Patienten aus 128 Krankenhäusern aus 8 europäischen Ländern entwickelt. Die größte Genauigkeit hat dieses Risikomodell in Bezug auf die Einschätzung der Letalität vor Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus, in welchem die Operation durchgeführt wurde und in der Voraussage der 30-Tages-Letalität <sup>33</sup>.

### 2.4.2 Einteilung der Herzinsuffizienz

Die präoperative Einteilung der Schwere der Herzinsuffizienz wurde mithilfe der NYHA-Klassifikation vorgenommen. Diese Einteilung umfasst Grad I-IV <sup>34</sup>:

NYHA I	Keine Einschränkung der Belastbarkeit und vollständiges Fehlen von Symptomen bei diagnostizierter Herzkrankheit.
NYHA II	Leichte Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung, Auftreten von Symptomen bei stärkerer Belastung.
NYHA III	Starke Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe, Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung.
NYHA IV	Dauerhafte Symptomatik auch in Ruhe.

**Tabelle 4: NYHA-Klassifikation**

### 2.4.3 Einteilung der Dringlichkeit

Die Dringlichkeit des Eingriffs wurde wie folgt definiert. Alle Eingriffe, die  $\leq 48$  Stunden nach Feststellung des operationsbedürftigen Aortenklappenitiums durchgeführt wurden, sind als Notfall klassifiziert. Als dringlich galten Eingriffe, bei denen der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Operation  $\geq 49$  Stunden  $\leq 5$  Tagen lag. Alle anderen Eingriffe wurden als elektiv definiert.

### 2.4.4 Ernährungszustand und Körperoberfläche

Um eine Bewertung des Körpergewichts und der Körperoberfläche durchzuführen, wurde anhand der präoperativen Daten von Körpergröße und Gewicht der Body-Mass-Index bzw. die Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) berechnet<sup>35,36</sup>:

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

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = \sqrt{(\text{Körpergewicht [kg]} \times \text{Körpergröße}^2 \text{ [m}^2\text{)})} / 3600$$

### 2.4.5 Morbidität

Perioperativ und im Follow-up aufgetretene Komplikationen wurden erfasst und zeitlich zugeordnet. Gemäß VARC-2-Kriterien<sup>37</sup> und weiterer wissenschaftlich akzeptierter Empfehlungen<sup>12,19,23,34</sup> wurden folgende Ereignisse gewertet:

Perioperativ und im Follow-up:

- Thrombembolische Ereignisse
- Blutungskomplikationen
- Endokarditis
- Schrittmacherimplantation
- Erneuter AKE-Operation/Prozedur

#### Ausschließlich perioperativ:

- Operative Komplikationen (Gruppe A + B)
- Prozedurale ViV-TAVI Komplikationen (Gruppe C)
- Vaskuläre Komplikationen (Gruppe C)
- Mechanische Kreislaufunterstützung
- Rethorakotomie (Gruppe A + B)
- Klappenthrombose
- Peripheres thrombembolisches Ereignis
- Wundinfektion (Gruppe A + B)
- Pneumonie
- Sepsis
- Akutes Nierenversagen
- Perikard- und Pleuraerguss sowie Pneumothorax
- Delir
- Reintubation/Tracheotomie

#### **2.4.6 Transfusionen, Inotropika und/oder Vasopressoren**

Es wurden alle Patienten erfasst, die im perioperativen Zeitraum Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten oder gerinnungsaktiven Plasmen erhalten haben. Zusätzlich wurde die Anzahl an Transfusionen pro Patient erhoben.

Außerdem wurden alle Patienten erfasst, die mit Inotropika und/oder Vasopressoren in einer Dosierung von  $>0,1$  mg/KG/min und über einen Zeitraum von  $>48$  Stunden behandelt wurden. Die verwendeten Inotropika/Vasopressoren waren Adrenalin, Noradrenalin, Enoximon und Levosimendan.

## 2.4.7 Letalität

Die Letalität wurde nach den VARC-2 Kriterien definiert<sup>38</sup>. Dabei wird zwischen prozeduraler Letalität sowie Früh- und Spätletalität unterschieden<sup>38</sup>. Bei Edmunds et al. wird noch zwischen einer 30-Tages-Letalität und einer Krankenhausletalität, die der Frühletalität entspricht, unterschieden<sup>39</sup>. In dieser Studie werden beide Einteilungen verwendet und nachfolgend erläutert:

Alle tödlichen Ereignisse, die während der Prozedur/Operation und bis <72 Stunden nach dem Eingriff auftreten, definieren die prozedurale Letalität.

Die 30-Tages-Letalität und die Krankenhausletalität werden in der Frühletalität zusammengefasst. Im Unterschied zur 30-Tages-Letalität, die durch alle tödliche Ereignisse innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage charakterisiert ist, wird die Krankenhausletalität, als Sterblichkeit definiert, die während der initialen, aufgrund des Herzklappeneingriffs bestehenden Hospitalisierung auftritt. Diese Kategorie umfasst somit auch jene Fälle, die eine kontinuierliche über 30 Tage hinaus andauernde postoperative Hospitalisierung benötigten und verstarben.

Die Spätletalität definiert sich durch später auftretende Todesfälle, die nicht unter die oben genannten Kategorien fallen.

Als Todesursache wird zwischen kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Letalität unterschieden. Unter den Begriff der kardiovaskulären Letalität fallen: Tod infolge einer kardialen Ursache (Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz etc.) und Tod durch nicht-koronare Gefäßereignisse (pulmonale Embolie, neurologische thrombembolische sowie hämorrhagische Ereignisse, Aortenwandruptur oder -dissektion, andere Gefäßerkrankungen). Darüber hinaus werden alle Todesfälle einbezogen, die im Zusammenhang mit der Prozedur/Operation stehen, alle klappenbezogenen (SVD, NSVD oder andere Klappenereignisse) sowie plötzliche unerklärliche und unbekannte Todesursachen.

Alle weiteren Todesursachen, die nicht unter die oben genannten Kategorien fallen, sind der nicht-kardiovaskulären Letalität zuzurechnen<sup>38</sup>.

## **2.5 Datenerhebung**

### **2.5.1 Vorgehensweise im Rahmen der Studie**

Unter Verwendung der vorhandenen Krankenakten wurden die operativen Daten sowie der prä-, und perioperative Verlauf der eingeschlossenen Patienten ermittelt und analysiert. Ein bereits an der o. g. Klinik vorhandener Datensatz über die operativen- und präoperativen Daten sowie dem perioperativen Verlauf von allen Patienten, die zwischen 2005 – 2010 einen erneuten Aortenklappenersatz erhalten haben, wurden in den Datensatz des Verfassers dieser Monographie integriert und fehlende Informationen aus den vorhandenen Krankenakten ergänzt.

Außerdem wurde im Zeitraum von Januar bis einschließlich April 2017 ein Follow-up zur Erhebung des längerfristigen Verlaufs durchgeführt. Die Patienten waren mit der Nachbeobachtung einverstanden, wurden telefonisch kontaktiert und der aktuelle Gesundheitsstatus wurde in einem konzipierten Fragebogen festgehalten.

### **2.5.2 Studienbuch**

Der Kriterienkatalog zur Erhebung der Daten beinhaltet Basisinformationen der Patienten über Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht sowie Operationsdaten. Präoperativ vorhandene relevante Grunderkrankungen wurden ebenso berücksichtigt wie kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die NYHA-Klassifikation vor Operationen, der das operative Letalitätsrisiko für kardiovaskuläre Operationen einschätzende EuroSCORE II sowie frühere herzchirurgische Eingriffe und präoperative echokardiographische Daten sind ebenfalls Bestandteil dieses Katalogs. Aus den Operationsberichten wurden Klappendetails und die Technik der Aortenklappenprothesenimplantation, die Operationszeiten, die Dringlichkeit sowie die kombinierten Eingriffe festgehalten. Alle Komplikationen, die während der Operation auftraten, wurden darüber hinaus aufgenommen.

Bei den perioperativen Daten wurden unter anderem Komplikationen, erneute Interventionen/Operationen und die Anzahl der benötigten Transfusionen, Vasopressoren sowie Inotropika protokolliert. Es wurde die Intubationszeit, die Verweildauer auf den jeweiligen Stationen und der zum Entlassungszeitpunkt bestehende Herzrhythmus der Patienten

festgehalten. Im Follow-up wurden Komplikationen, erneute kardiologische/kardio-vaskuläre Interventionen/Operationen sowie das Überleben bzw. die Letalität und die Letalitätsursache erfasst.

### **2.5.3 Festlegung der Ereigniszeitpunkte**

Waren zeitliche Angaben zu vorherigen Operationen, Interventionen oder anderen Ereignissen unvollständig, so wurde bei bekanntem Monat und Jahr das Ereignis dem ersten Tag des jeweiligen Monats zugeordnet. War jedoch nur das Jahr des Ereignisses bekannt, wurde der erste Tag des jeweiligen Jahres als Zeitpunkt gewählt. Fanden im Follow-up-Zeitraum Operationen und Interventionen statt oder wurden Komplikationen und Letalität erfasst, wurde das Verfahren analog der präoperativen Daten gewählt.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die Datenerhebung erfolgte in einer Excel-Tabelle (Programm Microsoft Excel 2010). Anschließend wurde zur statistischen Auswertung der Datensatz in ein SPSS-Format konvertiert und die statistische Analyse mittels des Programmes SPSS 24 für Windows realisiert (SPSS Inc. Chicago, IL; USA). Die statistischen Vergleiche wurden zwischen allen drei Gruppen, der Gruppe A + B versus C und innerhalb zweier Vergleichsgruppen durchgeführt: Gruppe A versus B und Gruppe B versus C. Alle metrischen Daten sind auf Vorhandensein einer Normalverteilung überprüft worden. Lag eine Normalverteilung vor, wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und angegeben [Schreibweise: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung]. Bei nicht normalverteilten Werten, wurde der Median sowie das erste und dritte Quartil angegeben [Schreibweise: Median (erstes Quartil; drittes Quartil)].

Der Zweigruppen-Vergleich wurde anhand des t-Tests nach Student bei unabhängigen normalverteilten und unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests bei allen unabhängigen nicht normalverteilten Werten durchgeführt. Der Mehrgruppenvergleich wurde bei allen unabhängigen nicht normalverteilten Werten mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet. Zur Darstellung kategorialer Werte wurden die absoluten Häufigkeiten mit deren prozentualem

Anteil an der jeweiligen Kohorte angegeben. Kreuztabellen für die Häufigkeitsverteilungen kategorialer Merkmale wurden nach Patientengruppen erstellt und bivariate Zusammenhänge, abhängig von der erwarteten Häufigkeit mit dem exakten Test nach Fischer oder Chi<sup>2</sup> - Test geprüft. Um Einflussfaktoren auf die 30-d-Letalität von Patienten identifizieren zu können, wurde die binäre logistische Regressionsanalyse verwendet. Auf eine multivariate Analyse musste bei kleiner Kohortengröße verzichtet werden. Unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebensraten sowie die Freiheit von bestimmten Ereignissen über die Zeit berechnet und graphisch dargestellt. Der Log-Rank-Test diente in diesem Zusammenhang zur Analyse von statistisch signifikanten Unterschieden. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p \leq 0,05$  mit einem Konfidenzintervall von 95% festgelegt.

### **2.6.1 Univariante Analyse der 30-Tages-Letalität**

Anhand der univariaten Analyse wurden Einflussfaktoren der 30-Tages-Letalität ermittelt. Unter Verwendung von einzelnen Faktoren des EuroSCORE II sowie weiteren Faktoren mit potentiell Einfluss auf die operative Letalität wurden Assoziationen mit der 30-Tages-Letalität untersucht <sup>33</sup>. Als weitere Faktoren wurden die Größendifferenz der neu zu implantierenden Klappengröße in Bezug auf die alte Klappenprothese, perioperative mechanische Kreislaufunterstützung, der Einsatz von Inotropika und/oder Vasopressoren  $>0,1$  mg/KG/min  $>48$  Stunden, Transfusionen, Schrittmacherimplantationen, erneute Intubationen, akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, Pneumonie, Delir, Sepsis, Endokarditis, Stroke/TIA und Blutungskomplikationen analysiert.

### **2.6.2 Graphische Darstellung**

Um eine übersichtliche graphische Darstellung der Ergebnisse zu erreichen, wurden Balken-, Kreis- und Liniendiagramme sowie Box-plots verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Präoperative und präinterventionelle Charakteristika

##### 3.1.1 Patientencharakteristika

Der jüngste Patient hat mit 36 Jahren, der älteste mit 92 Jahren einen erneuten AKE erhalten. Bei allen Patienten lag mindestens eine zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankung vor.

Parameter		Gesamt (n=110)	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	A vs. B  p	B vs. C  p
Alter	J	73 (65; 78)	68 (64,8; 74)	71,5 (65; 75,3)	77 (69,8; 81)	0,205	0,002
Männlich	n (%)	70 (63,6)	17 (65,4)	26 (68,4)	27 (58,7)	0,799	0,358
Weiblich	n (%)	40 (36,4)	9 (34,6)	12 (31,6)	19 (41,3)		
Körpergröße	cm	170,7 ± 9,2	170,9 ± 8,1	173,4 ± 8,8	168,3 ± 9,7	0,253	0,015
Körpergewicht	kg	78 ± 16	79,5 (64,8; 92)	75 (66,5; 90,5)	77 (66; 87,5)	0,850	0,648
Body-Mass- Index (BMI)	kg/m <sup>2</sup>	26,7 ± 4,6	26,5 (23,2; 29,9)	25,7 (22,2; 28,4)	26,6 (24,2; 29,5)	0,567	0,263
Körper- oberfläche	m <sup>2</sup>	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,722	0,215
Kardio- vaskuläre Merkmale:							
Arterielle Hypertonie	n (%)	100 (90,9)	23 (88,5)	35 (92,1)	42 (91,3)	0,680	1

<b>sPAP &gt;39 mmHg</b>	<b>n (%)</b>	66 (60)	13 (50)	22 (57,9)	31 (67,4)	0,533	0,369
<b>sPAP &gt;55 mmHg</b>	<b>n (%)</b>	33 (30)	7 (26,9)	8 (21,1)	18 (39,1)	0,586	0,074
<b>Gesicherte KHK</b>	<b>n (%)</b>	59 (53,6)	11 (42,3)	20 (52,6)	28 (60,9)	0,455	0,510
<b>Z. n. abgelaufenem Myokard- infarkt</b>	<b>n (%)</b>	13 (11,8)	3 (11,5)	4 (10,5)	6 (13)	1	1
<b>Carotisstenose</b>	<b>n (%)</b>	8 (7,3)	0 (0)	1 (2,6)	7 (15,2)	1	0,067
<b>Z. n. Schlaganfall</b>	<b>n (%)</b>	19 (17,3)	2 (7,7)	7 (18,4)	10 (21,7)	0,291	0,706
<b>Z. n. TIA</b>	<b>n (%)</b>	5 (4,5)	0 (0)	4 (10,5)	1 (2,2)	0,140	0,171
<b>NYHA- Stadium I</b>	<b>n (%)</b>	2 (1,8)	0 (0)	1 (2,6)	1 (2,2)	1	1
<b>NYHA- Stadium II</b>	<b>n (%)</b>	10 (9,1)	0 (0)	2 (5,3)	8 (17,4)	0,349	0,083
<b>NYHA- Stadium III</b>	<b>n (%)</b>	52 (47,2)	9 (34,6)	22 (57,9)	21 (45,7)	0,067	0,264
<b>NYHA- Stadium IV</b>	<b>n (%)</b>	46 (41,2)	17 (65,4)	13 (34,2)	16 (34,8)	0,014	0,956
<b>Präoperative Ejektions- fraktion</b>	<b>%</b>	50,9 ± 13,2	55 (45; 60)	57,5 (45; 60)	50 (40; 60)	0,634	0,151
<b>Z. n. Schrittmacher- implantation</b>	<b>n (%)</b>	20 (18,2)	3 (11,5 )	3 (7,9 )	14 (30,4)	0,68	0,014
<b>Weitere chronische Grund- erkrankungen:</b>							
<b>PAVK</b>	<b>n (%)</b>	16 (14,5)	3 (11,5)	4 (10,5)	9 (19,6)	1	0,254

<b>COPD</b>	<b>n (%)</b>	28 (25,5)	5 (19,2)	10 (26,8)	13 (28,3)	0,511	0,842
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>n (%)</b>	31 (28,2)	9 (34,6)	8 (21,1)	14 (30,4)	0,228	0,330
- <b>Davon Insulinpflichtiger Diabetes mellitus</b>	<b>n (%)</b>	16 (14,5)	4 (15,4)	5 (13,2)	7 (15,2)	1	1
<b>Kompensierte CNI + dialysepflichtige CNI</b>	<b>n (%)</b>	50 (45,5)	9 (34,6)	10 (26,3)	31 (67,4)	0,509	<0,001
- <b>Davon dialysepflichtige CNI</b>	<b>n (%)</b>	6 (4,6)	0 (0)	0	6 (13)		

**Tabelle 5: Patientencharakteristika der Kohorte [Mittelwert ± Standardabweichung, Median (unteres Quartil; oberes Quartil), J=Jahre, n=Anzahl, sPAP=systolischer pulmonalarterieller Druck, TIA=transitorische ischämische Attacke, KHK=koronare Herzkrankheit, COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, CNI=chronische Niereninsuffizienz]**

### 3.1.2 Merkmale des vorangegangenen Aortenklappenersatzes

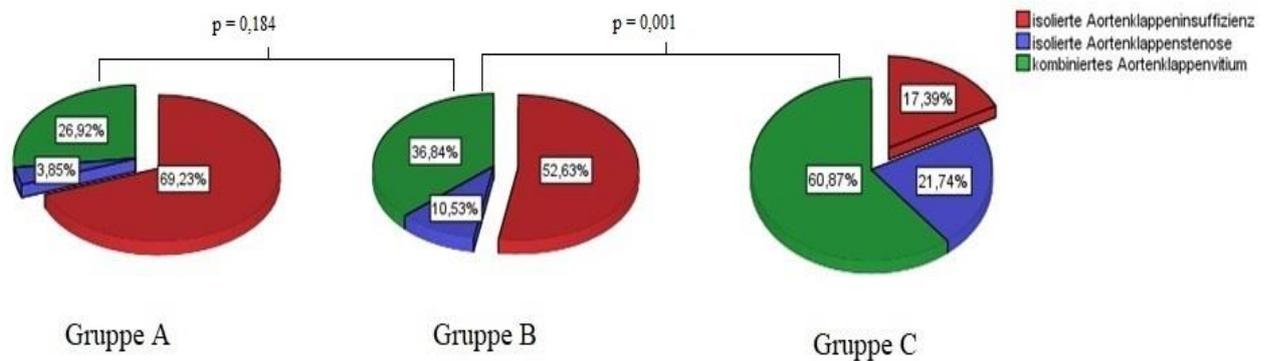
Nachfolgend sind die Merkmale des vorangegangenen AKE, der Aortenklappenprothesentyp und die Implantationstechnik der degenerierten Aortenklappenprothese sowie bei kombiniertem vorangegangenen AKE, die Art des kombinierten Eingriffes aufgelistet.

Parameter		Gesamt (n=110)	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	A vs. B	B vs. C
						p	p
<b>Merkmale der Aortenklappenersatz Voroperation:</b>							
<b>&gt;1 vorangegangener AKE</b>	n (%)	6 (7,1)	0 (0)	3 (7,9)	3 (6,5)	0,202	0,567
<b>Isolierter AKE</b>	n (%)	77 (70)	21 (80,8)	28 (73,7)	28 (60,9)	0,563	0,251
<b>Kombinierter AKE</b>	n (%)	33 (30)	5 (19,2)	10 (26,3)	18 (39,1)		
<b>Zeitlicher Abstand zur vorherigen AKE</b>	J	10 (6; 12)	10 (6,5; 12,5)	10 (6; 13)	8 (5; 12)	0,88	0,289
<b>Kombinierte Voroperationen:</b>							
<b>Koronararterien-Bypass-Operation</b>	n (%)	24 (21,8)	3 (11,5)	6 (15,8)	15 (32,6)		
<b>Mitralklappenersatz</b>	n (%)	4 (3,6)		1 (2,6)	3 (6,5)		
<b>Mitralklappenrekonstruktion</b>	n (%)	2 (1,8)		1 (2,6)	1 (2,2)		

<b>Aorta-ascendens-Ersatz</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,9)			1 (2,2)		
<b>Aorta-ascendens-Raffung</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,9)		1 (2,6)			
<b>Erweiterung der Aortenwurzel</b>	<b>n (%)</b>	2 (1,8)	1 (3,8)	1 (2,6)			
<b>Ventrikelseptumdefektverschluss</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,9)			1 (2,2)		
<b>Sonstige</b>	<b>n (%)</b>	2 (1,8)	2 (7,6)				
<b>Aortenklappenprothesentyp:</b>							
<b>Mit Gerüst</b>	<b>n (%)</b>	39 (35,5)	5 (19,2)	12 (31,6)	22 (47,8)	0,272	0,075
<b>Ohne Gerüst</b>	<b>n (%)</b>	68 (61,8)	21 (80,8)	26 (68,4)	21 (45,7)		
<b>Katheterklappenprothesen</b>	<b>n (%)</b>	3 (2,7)			3 (6,5)		

**Tabelle 6: Merkmale der vorangegangenen AKE-Operation/Intervention [Median (unteres Quartil; oberes Quartil), n=Anzahl, J=Jahre]**

### 3.1.3 Klappenvitien



**Abbildung 4: Verteilung der Aortenklappenvitien in Gruppe A, B und C**

In der gesamten Kohorte wurde bei 64 Patienten (58,2%) präoperativ eine Aortenklappenstenose oder ein kombiniertes Aortenklappenvitium und bei 46 Patienten (41,8%) eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz diagnostiziert.

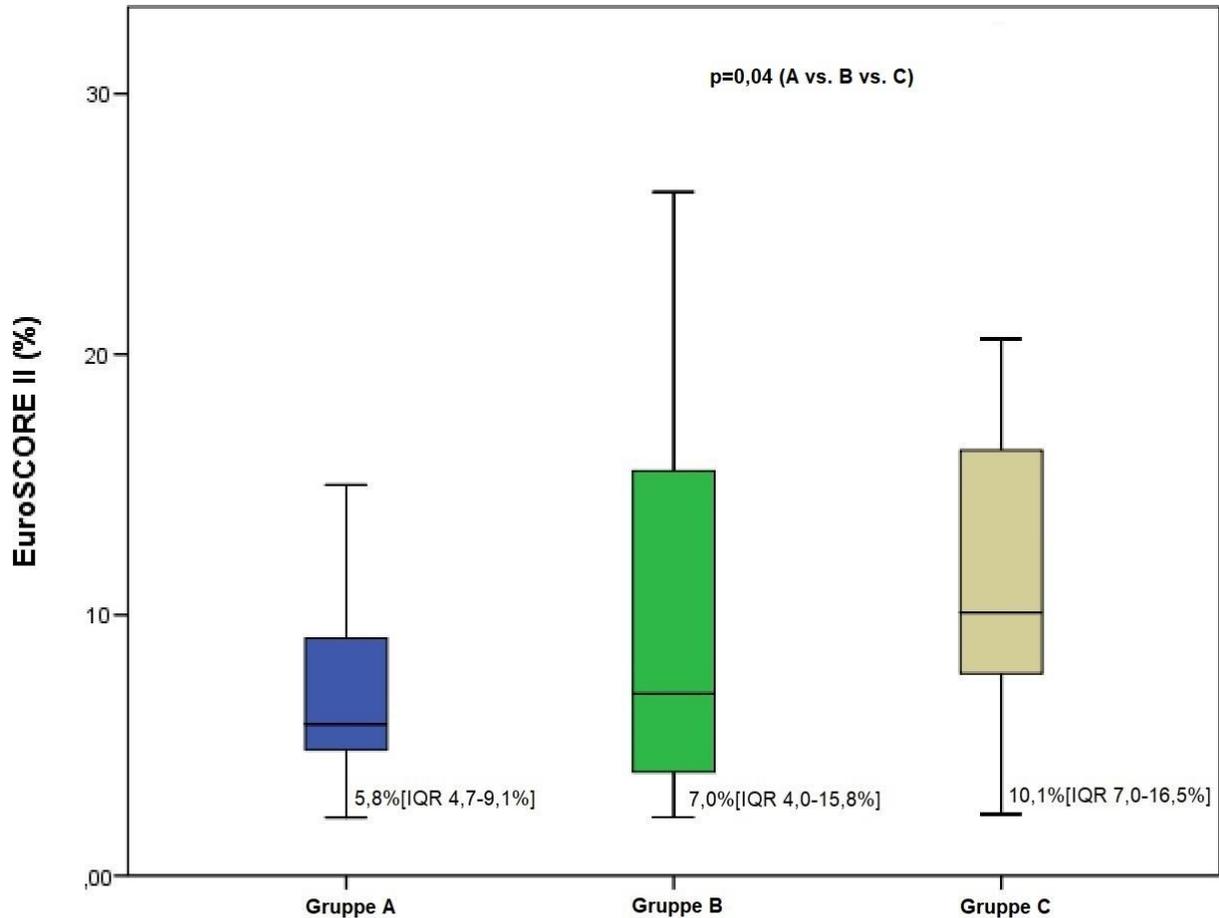
Aus Abbildung 4 wird ersichtlich, dass sich in Gruppe C mit 38 Patienten (82,6%) präoperativ statistisch signifikant mehr Patienten mit einer Aortenklappenstenose oder einem kombiniertem Aortenklappenvitium befanden als in Gruppe B.

### 3.1.4 EuroSCORE II

In der Gesamtkohorte betrug zum Operations-/Interventionszeitpunkt des AKE der EuroSCORE II 8,4% (5,2; 15,8). Es zeigte sich, dass innerhalb des Untersuchungszeitraumes von zehn Jahren ein Anstieg des EuroSCORE II mit einem statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich der Mediane ( $p=0,04$ ) zu verzeichnen war (Abb. 5).

Im direkten Vergleich der EuroSCORE II Mediane von Gruppe A 5,8% (4,7; 9,1) vs. Gruppe B 7,0% (4,0; 15,8) ( $p=0,538$ ) und Gruppe B vs. Gruppe C 10,1% (7,0; 16,5) ( $p=0,132$ ) bestand kein signifikanter Unterschied. Insgesamt bestand bei 44 Patienten (40%) ein sehr hohes Risiko (EuroSCORE II >10). Im zeitlichen Verlauf nahm dieser relative Anteil deutlich zu. In Gruppe A

wiesen 5 Patienten (19,2%) einen EuroSCORE II >10 auf, gegenüber 16 (42,1%) in Gruppe B ( $p=0,056$ ) und 23 (50%) in Gruppe C (A vs. C  $p=0,01$ ).



**Abbildung 5: EuroSCORE II der Gruppe A, B und C**

### 3.1.5 Entscheidungskriterien des Herzteams

Nach Einführung des ViV-TAVI-Verfahrens basierte die Herzteam-Entscheidung, welche Patienten konventionell chirurgisch bzw. perkutan kathetergestützt zu behandeln sind im Wesentlichen auf sieben Kriterien (Tab. 7).

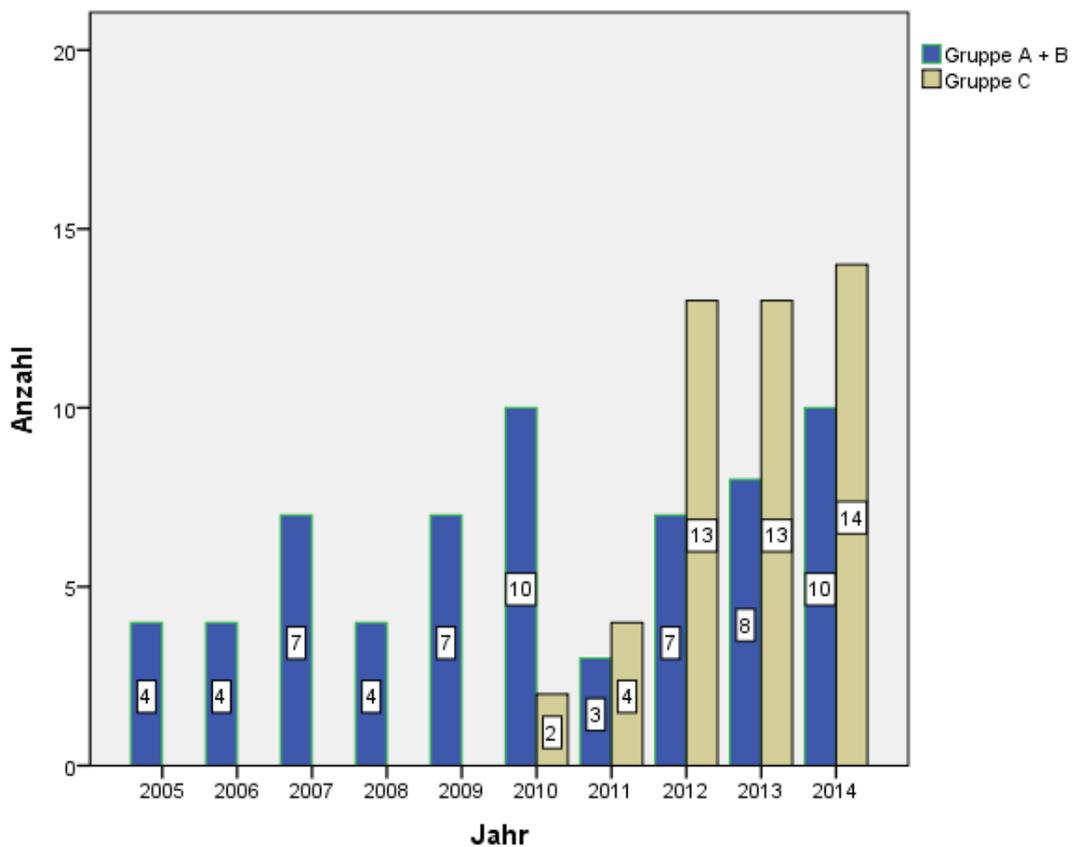
Parameter		Gesamt (n=110)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	B vs. C
					p
<b>Alter</b>	<b>J</b>	73 (65; 78)	71,5 (65; 75,3)	77 (69,8; 81)	0,002
<b>Systolischer pulmonal- arterieller Druck &gt;55 mmHg</b>	<b>n (%)</b>	33 (30)	8 (21,1)	18 (39,1)	0,074
<b>Kompensierte CNI + dialysepflichtige CNI</b>	<b>n (%)</b>	50 (45,5)	10 (26,3)	31 (67,4)	<0,001
<b>Vorherige Koronararterienbypass- Operation</b>	<b>n (%)</b>	24 (21,8)	6 (15,8)	15 (32,6)	0,076
<b>Aortenklappenstenose oder kombiniertes Vitium</b>	<b>n (%)</b>	46 (41,8)	18 (47,4)	38 (82,6)	0,001
<b>Vorherige Aortenklappenprothese mit Gerüst</b>	<b>n (%)</b>	42 (38,2)	12 (31,6)	22 (47,8)	0,075
<b>Begleiteingriffe</b>	<b>n (%)</b>	34 (30,9)	22 (57,9)	2 (4,3)	<0,001

**Tabelle 7: Entscheidungskriterien des Herzteams [Median (unteres Quartil; oberes Quartil), n=Anzahl, J=Jahre, CNI=chronische Niereninsuffizienz]**

## **3.2 Prozedurale Daten**

### **3.2.1 Jährliche Anzahl von Operationen**

Die Anzahl erneuter AKE-Operationen/Interventionen, die aufgrund einer degenerierten biologischen Aortenklappenprothese durchgeführt wurden, stieg in der Zeitachse vom 01.01.2005 bis 31.12.2014 deutlich an.



**Abbildung 6: Anzahl erneuter AKE-Operationen/Interventionen im zeitlichen Verlauf**

### 3.2.2 Dringlichkeit und operative/prozedurale Zeiten

Prozedurale Daten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Bei der überwiegenden Mehrheit von Patienten (82,7%) wurde ein elektiver Eingriff durchgeführt. Lediglich vier Patienten wurden als Notfall behandelt. Diese Patienten mussten alle aufgrund einer akuten schweren AI konventionell reoperiert werden.

Parameter		Gesamt (n=110)	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	A vs. B	B vs. C
<b>Dringlichkeit</b>						<b>p</b>	<b>p</b>
- elektiv	n (%)	91 (82,7)	17 (65,4)	30 (78,9)	44 (95,7)	0,228	0,019
- dringlich	n (%)	15 (13,6)	8 (30,8)	5 (13,2)	2 (4,3)	0,085	0,236
- Notfall	n (%)	4 (3,6)	1 (3,8)	3 (7,9)	0 (0)	0,640	0,089
<b>Operative- /Prozedurale Eingriffsdauer</b>	<b>min</b>	180 (85;240)	212,5 (180; 266,3)	222,5 (200;315 ,5)	80 (62,5;95)	0,149	<0,001
<b>Kardio- pulmonale Bypasszeit</b>	<b>min</b>		117,5 (91,8; 149,8)	128 (108,5; 187,5)		0,101	
<b>Aorten- abklemmzeit</b>	<b>min</b>		89,5 (66,5; 120,3)	92,5 (84; 126,3)		0,204	
<b>Röntgendurch- leuchtungszeit</b>	<b>min</b>				12 (9; 18)		

**Tabelle 8: Dringlichkeit und operative/prozedurale Zeiten [Median (unteres Quartil; oberes Quartil), n=Anzahl, min=Minuten]**

### 3.2.3 Isolierter und kombinierter Eingriff

In der gesamten Kohorte unterzogen sich 76 Patienten (69,1%) einem isolierten und 34 Patienten (30,9%) einem kombinierten Eingriff. Im Gegensatz zur konventionellen Re-OP wurde die ViV-TAVI-Prozedur überwiegend (97,8%) als isolierter Eingriff vorgenommen (Gruppe B versus C:  $p < 0,001$ ). Im Vergleich der drei Mediane zwischen den Gruppen A, B und C zeigte sich bei der Anzahl an kombinierten Eingriffen ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ).

Parameter	Gesamt (n=110)	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	A vs. B p	B vs. C p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Kombinierter Eingriff</b>	34 (30,9)	10 (38,5)	22 (57,9)	1 (2,2)	0,127	<0,001
- <b>mehr als eine zusätzliche Prozedur</b>	7 (6,4)	1 (3,8)	6 (15,8)	0 (0)	0,225	0,007
<b>Mitralklappenersatz/- rekonstruktion</b>	12 (10,9)	2 (7,7)	10 (26,3)			
<b>Pulmonalklappenersatz</b>	2 (1,8)		2 (5,3)			
<b>Koronararterien- bypass-Operation</b>	9 (8,2)	3 (11,5)	6 (15,8)			
<b>Myektomie</b>	3 (2,7)	1 (3,8)	2 (5,3)			
<b>Aorta ascendens- Ersatz</b>	2 (1,8)		2 (5,3)			
<b>Plastik der Aorta ascendens</b>	6 (5,5)	2 (7,7)	4 (10,5)			
<b>Koronare Stentimplantation</b>	1 (0,9)			1 (2,2)		
<b>Sonstige</b>	9 (8,2)	3 (11,5)	5 (13,2)			

**Tabelle 9: Begleiteingriffe [n=Anzahl]**

Obwohl in Gruppe B häufiger Kombinationseingriffe und häufiger mehr als eine zusätzliche Prozedur als in Gruppe A durchgeführt wurden, waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant (Tab. 9).

### 3.2.4 Prozedurale Komplikationen

Bei den konventionell operierten Patienten traten in Gruppe A keine, jedoch in Gruppe B bei fünf Patienten (13,2%) relevante Komplikationen auf. Bei diesen fünf Patienten entwickelte sich intraoperativ eine pharmakologisch therapierefraktäre Linksherzinsuffizienz, so dass die Notwendigkeit der mechanischen Kreislaufunterstützung bestand. Einer dieser Patienten verstarb intraoperativ aufgrund einer akuten Aortendissektion. Eine intraoperative Revision der Aortenklappenprothese war in keinem Fall erforderlich.

Bei den interventionell behandelten Patienten war die Klappenimplantation in 40 Fällen (87%) primär erfolgreich. Insgesamt waren 14 Patienten (30,4%) der Gruppe C von intraprozeduralen Komplikationen betroffen. Bei zwei Patienten (4,3%) trat während der Valvuloplastie eine Ballonruptur auf und einer dieser Patienten verstarb prozedural aufgrund eines Myokardinfarkts mit Ausbildung eines kardiogenen Schocks. In fünf Fällen (10,9%) trat eine Dislokation der implantierten Klappe auf mit der Konsequenz, dass es bei vier Patienten (8,7%) mit Prothesendislokation erforderlich war, innerhalb der ViV-TAVI-Prozedur eine erneute ViV-TAVI-Prothesenimplantation durchzuführen. Der fünfte Patient musste aufgrund einer Aortendissektion chirurgisch behandelt werden und verstarb aufgrund einer nicht beherrschbaren Blutung. Bei zwei Patienten (4,3%) trat nach Prothesenimplantation eine Obstruktion der Koronarostien auf. In einem Fall handelte es sich um eine transiente Verlegung, deren Behandlung zwar vorübergehend eine mechanische Reanimation, aber keine weitere Behandlung erforderlich machte, so dass der Patient im Verlauf entlassen werden konnte. Im zweiten Fall lag eine permanente Obstruktion beider Koronarostien vor, deren Behandlung einen herkömmlichen chirurgischen Eingriff zum Prothesenwechsel erforderte. Dieser Patient verstarb am 4. postoperativen Tag. Bei fünf ViV-TAVI-Patienten (10,9%) traten Gefäßkomplikationen auf. Hierbei handelte es sich um Blutungen aus dem femoralen Zugang der Leiste, welche eine operative Leistenrevision (n=1), eine femorale Stentimplantation (n=1) bzw. die Anlage eines femoralen Kompressionssystems (n=3) notwendig machte. Es musste bei insgesamt zwei Patienten (4,3%) der ViV-TAVI-Gruppe auf einen offenen herzchirurgischen Eingriff gewechselt werden.

### 3.3 Periprozeduraler Verlauf

#### 3.3.1 Aufenthalt auf Intensivstation und im Krankenhaus

In der interventionell behandelten Gruppe waren sowohl die Dauer der postprozeduralen Beatmung als auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus signifikant geringer im Vergleich zu den im gleichen Zeitraum konventionell chirurgisch behandelten Patienten.

Parameter		Gesamt (n=110)	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	A vs. B  p	B vs. C  p
Postprozedurale Beatmungszeit	h	10 (3; 24)	24 (7,8; 24)	20,5 (11; 92,5)	2,5 (2; 5,3)	0,067	<0,001
Zeit auf Intensivstation	d	4 (2; 7,3)	3 (1; 6)	7 (3; 13,3)	3 (2,8; 5)	0,005	0,001
Zeit der Hospitalisation	d	13 (8; 21)	12 (6; 18,8)	15 (11,8; 26,5)	10,5 (8; 16,3)	0,039	0,004

**Tabelle 10: Aufenthalt auf Intensivstation und im Krankenhaus [Median (unteres Quartil; oberes Quartil), n=Anzahl, h=Stunden, d=Tage]**

#### 3.3.2 Mechanische Kreislaufunterstützung

In der gesamten Kohorte benötigten neun Patienten (8,2%) aufgrund schwerer Herzinsuffizienz eine mechanische Kreislaufunterstützung.

In acht Fällen wurde eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) installiert und bei zwei Patienten wurde zusätzlich eine intraaortale Ballongegenpumpe (IABP) angelegt. Ein Patient wurde ausschließlich mit einer IABP unterstützt.

Die Anzahl der Patienten, die eine mechanische Kreislaufunterstützung benötigten, war in Gruppe B (n=5, 13,2%) höher als in Gruppe A (n=0, 0%), auch wenn statistisch keine Signifikanz erreicht wurde (p=0,074). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe B und Gruppe C (n=4, 8,7%, p=0,725). Sechs der Patienten, die eine mechanische Kreislaufunterstützung benötigten, verstarben im Verlauf des stationären Aufenthaltes.

### 3.3.3 Perioperative Komplikationen

Insgesamt waren 64 Patienten (58,2%) im perioperativen Verlauf von einer oder mehreren Komplikationen betroffen.

#### 3.3.3.1 Kardiovaskuläre Komplikationen

In allen drei untersuchten Gruppen wurden keine ventrikulären Rhythmusstörungen beobachtet. Periprozedural trat bei 9 Patienten ein Vorhofflimmern auf, das spontan sistierte bzw. medikamentös oder elektrisch kardiovertiert wurde (Tab. 11). Kein Patient der Gruppe A, B oder C war im perioperativen Zeitraum von einer Klappenprothesenthrombose betroffen.

<b>Parameter</b>	<b>Gesamt (n=110)</b>	<b>Gruppe A (n=26)</b>	<b>Gruppe B (n=38)</b>	<b>Gruppe C (n=46)</b>	<b>A vs. B</b>	<b>B vs. C</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>p</b>
<b>AV-Block mit resultierender Schrittmacher-implantation</b>	11 (10)	2 (7,7)	6 (15,8)	3 (6,5)	0,456	0,288
<b>Neu aufgetretenes Vorhofflimmern</b>	9 (8,2)	1 (3,8)	2 (5,3)	6 (13)	1	0,284
<b>Myokardinfarkt</b>	5 (4,5)	2 (7,7)	1 (2,6)	2 (4,3)	0,561	1

<b>peripher lokalisierte thrombembolische Ereignisse*</b>	2 (1,8)	0 (0)	1 (2,6)	1 (2,2)	1	1
<b>Transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall**</b>	3 (2,7)	0 (0)	1 (2,)	2 (4,3)	1	1

**Tabelle 11: Perioperative kardiovaskuläre Komplikationen [n=Anzahl]**

\* Bei einem Patienten in Gruppe C waren multiple periphere thrombembolische Ereignisse eingetreten.

\*\* Zwei Patienten erlitten einen Schlaganfall (Gruppe B n=1, Gruppe C n=1) und ein Patient eine transitorische ischämische Attacke (Gruppe C n=1).

### 3.3.3.2 Blutungskomplikationen

Im perioperativen Zeitraum entwickelten 28 Patienten (25,5%) eine Blutungskomplikation (Tab. 12).

Bei den insgesamt 8 Patienten mit einer „Minor bleeding“ handelte es sich in sieben Fällen um Blutungen aus einer Leistenpunktionsstelle mit lokaler Hämatombildung und bei einem Patientenfall um eine obere gastrointestinalen Blutung, die spontan sistierte und nicht transfusionspflichtig wurde.

Bei 9 Patienten, die ein „Major bleeding“ Ereignis hatten, waren 8 Patienten von einem intraoperativ erhöhten Blutverlust, der einen transfusionspflichtigen Hämoglobinabfall zur Folge hatte, betroffen. Darüber hinaus kam es postoperativ bei einem Patienten zu einer transfusionspflichtigen oberen gastrointestinalen Blutung.

In der Kohorte waren 11 Patienten von einer „Life-threatening or disabling bleeding“ betroffen. Es kam intraoperativ bei einem Patienten zu einem relevanten Blutverlust, der im Verlauf zur

Kreislaufinstabilität führte. Es waren zwei Patienten von einer postoperativen Perikardtamponade und drei Patienten von einem Hämatothorax betroffen, die alle operativ entlastet werden mussten.

Bei einem Patienten trat im postoperativen Verlauf aufgrund einer Zökumischämie eine kreislaufrelevante untere gastrointestinale Blutung auf, die daraufhin eine dringliche operative Intervention und Hemikolektomie rechts erforderte. Nach Reanimation trat bei einem Patienten eine intraabdominelle Blutung auf, die eine Kreislaufinstabilität zur Folge hatte. Weiterhin war ein Patient von einer Kreislaufinsuffizienz infolge einer Blutung aus der distalen aortalen Anastomose betroffen. Bei einem weiteren Patienten ist nach Konversion auf einen offenen chirurgischen Eingriff aufgrund einer frustranen ViV-TAVI, eine massive intrathorakale Blutung aufgetreten. Ein Patient entwickelte im postoperativen Verlauf ein Subduralhämatom.

<b>Parameter</b>	<b>Gesamt (n=110)</b>	<b>Gruppe A (n=26)</b>	<b>Gruppe B (n=38)</b>	<b>Gruppe C (n=46)</b>	<b>A vs. B</b>	<b>B vs. C</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>p</b>
<b>Blutungs- komplika- tion</b>	28 (25,5)	5 (19,2)	12 (31,6)	11 (23,9)	0,272	0,295
<b>„Minor bleeding“</b>	8 (7,3)	0 (0)	1 (2,6)	7 (15,2)	1	0,067
<b>„Major bleeding“</b>	9 (8,2)	4 (15,4)	4 (10,5)	1 (2,2)	0,705	0,171
<b>„Life-threatening or disabling bleeding“</b>	11 (10)	1 (3,8)	7 (18,4)	3 (6,5)	0,128	0,174

**Tabelle 12: Perioperative Blutungskomplikationen [n=Anzahl]**

### 3.3.3.3 Weitere perioperativ relevante Komplikationen

Bei einem Patienten war aufgrund einer infektiösen Endokarditis ein erneuter operativer AKE erforderlich. Postoperativ war kein Patient mit neu aufgetretenem Nierenversagen dauerhaft dialysepflichtig.

Parameter	Gesamt (n=110)	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	A vs. B	B vs. C
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p	p
<b>Perioperative infektiöse Endokarditis</b>	3 (2,7)	0 (0)	2 (5,3)	1 (2,2) *	0,510	0,587
<b>Wundinfektion**</b>	3 (2,7)	2 (7,7)	1 (2,6)	-	0,561	-
<b>Pneumonie</b>	17 (15,5)	6 (23,1)	7 (18,4)	4 (8,7)	0,755	0,212
<b>Sepsis</b>	7 (6,4)	0 (0)	6 (15,8)	1 (2,2)	0,073	0,043
<b>Akutes Nierenversagen</b>	22 (20)	6 (23,1)	14 (36,8)	2 (4,3)	0,283	<0,001
<b>Delir</b>	15 (13,6)	2 (7,7)	10 (26,3)	3 (6,5)	0,101	0,016
<b>Reintubation</b>	8 (7,3)	3 (11,5)	3 (7,9)	2 (4,3)	0,68	0,654
<b>Tracheotomie</b>	5 (4,5)	0 (0)	5 (13,2)	0 (0)	0,074	0,016

**Tabelle 13: Weitere relevante Komplikationen im perioperativen Zeitraum [n=Anzahl]**

\* Dieser Patient war von einer Mitralklappenendokarditis betroffen

\*\* In zwei Fällen waren diese Infektionen oberflächlich (Gruppe A n=1, Gruppe B n=1). In einem Fall (Gruppe A n=1) handelte es sich um eine Poststernotomie-Mediastinitis, die mit einer Prothesenendokarditis assoziiert war und zu einem erneuten Prothesenwechsel führte.

### **3.3.3.4 Perioperativer Pleura- und Perikarderguss sowie Pneumothorax**

Fünf Patienten (4,5%) wiesen im perioperativen Zeitraum einen Pleuraerguss auf, der durch Punktion oder Drainage entlastet wurde. Bei zwei Patienten (1,8%) trat ein Perikarderguss im perioperativen Zeitraum auf, der in einem Fall eine subxiphoidale Entlastung erforderte. Ein Patient (0,9%) entwickelte einen Pneumothorax, der mit einer Drainage behandelt wurde.

### **3.3.3.5 Re-Thorakotomie bei konventionellen Operationen und perioperativer erneuter Aortenklappenersatz**

Bei 5 konventionell operierten Patienten (4,5%) wurden aufgrund eines Hämatothorax (n=5) bzw. einer Perikardtampnade (n=1) insgesamt sechs Rethorakotomien durchgeführt. Das betraf in Gruppe A einen Patienten (3,8%) und in Gruppe B vier Patienten (10,5%); dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,64$ ).

Bei insgesamt zwei Patienten (beide Gruppe B) war im perioperativen Zeitraum ein erneuter Aortenklappenprothesenwechsel erforderlich. Bei einem weiteren Patienten war aufgrund einer Prothesenendokarditis bei Poststernotomie-Mediastinitis der erneute AKE notwendig geworden sowie bei einem Patienten aufgrund einer nicht-strukturellen Dysfunktion einer gerüstfreien, biologischen Prothese mit resultierender hochgradiger AI – zusätzlich ist bei dem letzteren Patienten eine koronare Bypassoperation durchgeführt worden.

### **3.3.4 Transfusionen und pharmakologische Kreislaufunterstützung**

Es zeigte sich im Vergleich der Gruppen, dass in Gruppe B eine statistisch signifikant größere Anzahl an Patienten perioperativ Erythrozytenkonzentrate ( $p=0,004$ ), Thrombozyten-konzentrate ( $p<0,001$ ) und gerinnungsaktives Plasma ( $p<0,001$ ) transfundiert bekommen haben. Im Vergleich zu Gruppe A waren in Gruppe B zwar fast doppelt so viele Patienten mit Vasopressoren/Inotropika  $>0,1$  mg/kg/min über mehr als 48 Stunden behandelt worden, dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ( $p=0,245$ ). Es gab einen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen der höheren Anzahl an Patienten in der Gruppe B gegenüber der Gruppe C (p=0,002).

Parameter	Gesamt (n=110)	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=38)	Gruppe C (n=46)	A vs. B  p	B vs. C  p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Anzahl an Patienten mit perioperativ verabreichten Transfusionen:</b>						
<b>Erythrozytenkonzentrate</b>	57 (51,8)	15 (57,7)	26 (68,4)	16 (34,8)	0,433	0,004
<b>Thrombozytenkonzentrate</b>	33 (30)	9 (34,6)	20 (52,6)	4 (8,7)	0,204	<0,001
<b>Gerinnungsaktives Plasma</b>	41 (37,3)	13 (50)	23 (60,5)	5 (10,9)	0,204	<0,001
<b>Vasopressoren/Inotropika &gt;0,1 mg/kg/min über mehr als 48 Stunden</b>	17 (15,5)	4 (15,4)	11 (28,9)	2 (4,3)	0,208	0,002
<b>Adrenalin:</b>						
<b>Kein Einsatz</b>	86 (78,2)	18 (69,2)	25 (65,8)	43 (93,5)	0,773	0,001
<b>OP-Tag</b>	24 (21,8)	8 (30,8)	13 (34,2)	3 (6,5)	0,773	0,001
<b>&gt;24 Stunden</b>	11 (10)	4 (15,4)	6 (15,8)	1 (2,2)	0,625	0,031
<b>&gt;48 Stunden</b>	7 (6,4)	2 (7,7)	4 (10,5)	1 (2,2)	0,531	0,126
<b>Noradrenalin:</b>						
<b>Kein Einsatz</b>	68 (61,8)	16 (61,5)	16 (42,1)	36 (78,3)	0,127	0,001
<b>OP-Tag</b>	42 (38,2)	10 (38,5)	22 (57,9)	10 (21,7)	0,127	0,001
<b>&gt;24 Stunden</b>	24 (21,8)	5 (19,2)	17 (44,7)	2 (4,3)	0,035	<0,001
<b>&gt;48 Stunden</b>	14 (12,7)	2 (7,7)	10 (26,3)	2 (4,3)	0,057	0,004
<b>Enoximon:</b>						
<b>Kein Einsatz</b>	95 (86,4)	22 (84,6)	28 (73,7)	45 (97,8)	0,299	0,001
<b>OP-Tag</b>	15 (13,6)	4 (15,4)	10 (26,3)	1 (2,2)	0,299	0,001

>24 Stunden	6 (5,5)	1 (3,8)	5 (13,2)	0 (0)	0,211	0,016
>48 Stunden	4 (3,6)	1 (3,8)	3 (7,9)	0 (0)	0,461	0,089
<b>Levosimendan:</b>						
<b>Kein Einsatz</b>	103 (93,6)	24 (92,3)	36 (94,7)	43 (93,5)	0,539	0,591
<b>OP-Tag</b>	7 (6,4)	2 (7,7)	2 (5,3)	3 (6,5)	0,539	0,591
>24 Stunden	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	2 (4,3)	-	0,297
>48 Stunden	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-

**Tabelle 14: Perioperativ verabreichte Transfusionen und pharmakologische Kreislaufunterstützung [n=Anzahl]**

### 3.3.5 Prozedurale Letalität

Prozedural verstarben vier Patienten (3,6%). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der prozeduralen Letalität zwischen Gruppe A und Gruppe B ( $p=1$ ) sowie zwischen Gruppe B und Gruppe C ( $p=0,405$ ).

### 3.3.6 30-Tages-Letalität

Innerhalb von 30 Tagen verstarben weitere sechs Patienten, so dass die 30-Tages-Letalität 9,1% beträgt. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied der 30-Tages-Letalität zwischen der Gruppe A ( $n=1$ , 3,8%) und Gruppe B ( $n=4$ , 10,5%,  $p=0,401$ ) sowie zwischen der Gruppe B und Gruppe C ( $n=5$ , 10,9%,  $p>0,99$ ). Es zeigte sich, dass numerisch die Letalität in der Gruppe B und C verglichen mit der Gruppe A mehr als doppelt so hoch ist.

Die Todesursachen der 30-Tages-Letalität waren:

<b>Todesursache der 30-Tages Letalität</b>	<b>Gruppe A/B/C</b>	<b>Postoperativer Tag</b>	<b>EuroSCORE II (%)</b>
<b>Multiorganversagen (n=1)</b>	A	12	15
<b>Aortendissektion (n=1)</b>	B	0	45,7
<b>Multiorganversagen (n=1)</b>	B	4	5,5
<b>Multiorganversagen (n=1)</b>	B	5	6,6
<b>Akutes Leberversagen (n=1)</b>	B	13	5,1
<b>Myokardinfarkt (n=1)</b>	C	0	29,6
<b>Herzinsuffizienz (n=1)</b>	C	0	17,2
<b>Aortendissektion (n=1)</b>	C	0	5,9
<b>Koronarobstruktion (n=1)</b>	C	4	11
<b>Ischämischer Hirninfarkt (n=1)</b>	C	22	10,3

**Tabelle 15: Todesursache der 30-Tages-Letalität [n=Anzahl]**

### 3.3.7 Krankenhaus-Letalität

Während des Krankenhausaufenthaltes verstarb am 44. postoperativen Tag ein weiterer Patient im Multiorganversagen infolge einer Sepsis. Die Krankenhausletalität betrug somit 10%. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied der Frühletalität zwischen der Gruppe A (n=1, 3,8%) und Gruppe B (n=5, 13,2%, p=0,39) sowie zwischen der Gruppe B und Gruppe C (n=5, 10,9%, p=0,75). Dennoch ist die Letalität in Gruppe B und C, verglichen mit der Gruppe A ca. dreimal so hoch.

### 3.3.8 Faktoren der 30-Tages-Letalität

Zwischen den Gruppen A, B und C wurden nachfolgend Faktoren für die 30-Tages-Letalität anhand der Gesamtkohorte analysiert. In der Analyse von Einflussfaktoren auf die 30-Tages-Letalität zeigt sich, dass von den präoperativen Faktoren das weibliche Geschlecht und ein Alter  $\geq 80$  Jahre statistisch signifikante Einflussgrößen darstellen. Grenzwertig signifikant zeigte sich als weiterer Einflussfaktor für die 30-Tages-Letalität ein terminales Nierenversagen. Perioperativ waren die mechanische Kreislaufunterstützung und die Anwendung von Inotropika und/oder Vasopressoren  $>48$  Stunden oder die Transfusion von Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentraten sowie das Auftreten von akutem Nierenversagen, Blutungskomplikationen oder Endokarditis und eine erneute Intubation statistisch signifikante Faktoren für die 30-Tages-Letalität.

<b>Parameter</b>	<b>30-Tage Letalität n</b>	<b>30-Tage Letalität %</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenz- intervall</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Präoperative EuroSCORE II Faktoren:</b>					
<b>Weibliches Geschlecht (n=40)</b>	7/10	70	4,64	1,15-19,51	0,031
<b>Alter <math>\geq 80</math> Jahre (n=17)</b>	4/10	40	4,46	1,11-17,97	0,035
<b>Terminales (dialysepflichtiges) Nierenversagen (n=6)</b>	2/10	20	6	0,95-37,94	0,057
<b>Weitere Faktoren:</b>					
<b>Mechanische Kreislauf- unterstützung (n=9)</b>	6/10	60	10,00	0,52-192,25	$<0,001$
<b>Inotropika und/oder Vasopressoren <math>&gt;48</math> perioperativ (n=17)</b>	5/10	50	7,33	1,85-29,11	0,005
<b>Erythrozytenkonzentrat Transfusion (n=57)</b>	9/10	90	9,75	1,19-79,85	0,034

<b>Thrombozytenkonzentrat Transfusion (n=33)</b>	6/10	60	4,06	1,06-15,49	0,041
<b>Akutes Nierenversagen perioperativ (n=22)</b>	5/10	50	4,88	1,27-18,74	0,021
<b>Endokarditis perioperativ (n=3)</b>	2/10	20	24,75	2,02-303,4	0,012
<b>Blutungskomplikation perioperativ (n=28)</b>	6/10	60	5,32	1,38-20,53	0,015
<b>Reintubation perioperativ (n=8)</b>	5/10	50	132,33	5,97-175,26	<0,001

**Tabelle 16: Einflussfaktoren der 30-Tages-Letalität [n=Anzahl]**

### **3.4 Langfristiger Verlauf**

#### **3.4.1 Nachbeobachtung (Follow-up)**

Von den 110 Patienten der Ausgangskohorte war es bei neun Patienten (8,2%) nicht möglich, Daten in der Nachbeobachtung zu erheben. Elf Patienten (10%) waren bereits krankenhausassoziiert verstorben. Es konnten somit von insgesamt 90 Patienten Daten in der Nachbeobachtung erhoben werden.

Die Dauer der Nachbeobachtung lag bei maximal drei Jahren postprozedural. Der Median der Nachbeobachtung in der Gesamtkohorte betrug 36 (14,5; 36) Monate. In der Gruppe A, B und C betrug er 36 (8; 36), 36 (10,75; 36) bzw. 33 (18,25; 36) Monate. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der Mediane zwischen den Gruppen A und B ( $p=0,474$ ) sowie den Gruppen B und C ( $p=0,686$ ).

### 3.4.1.1 Spätletalität

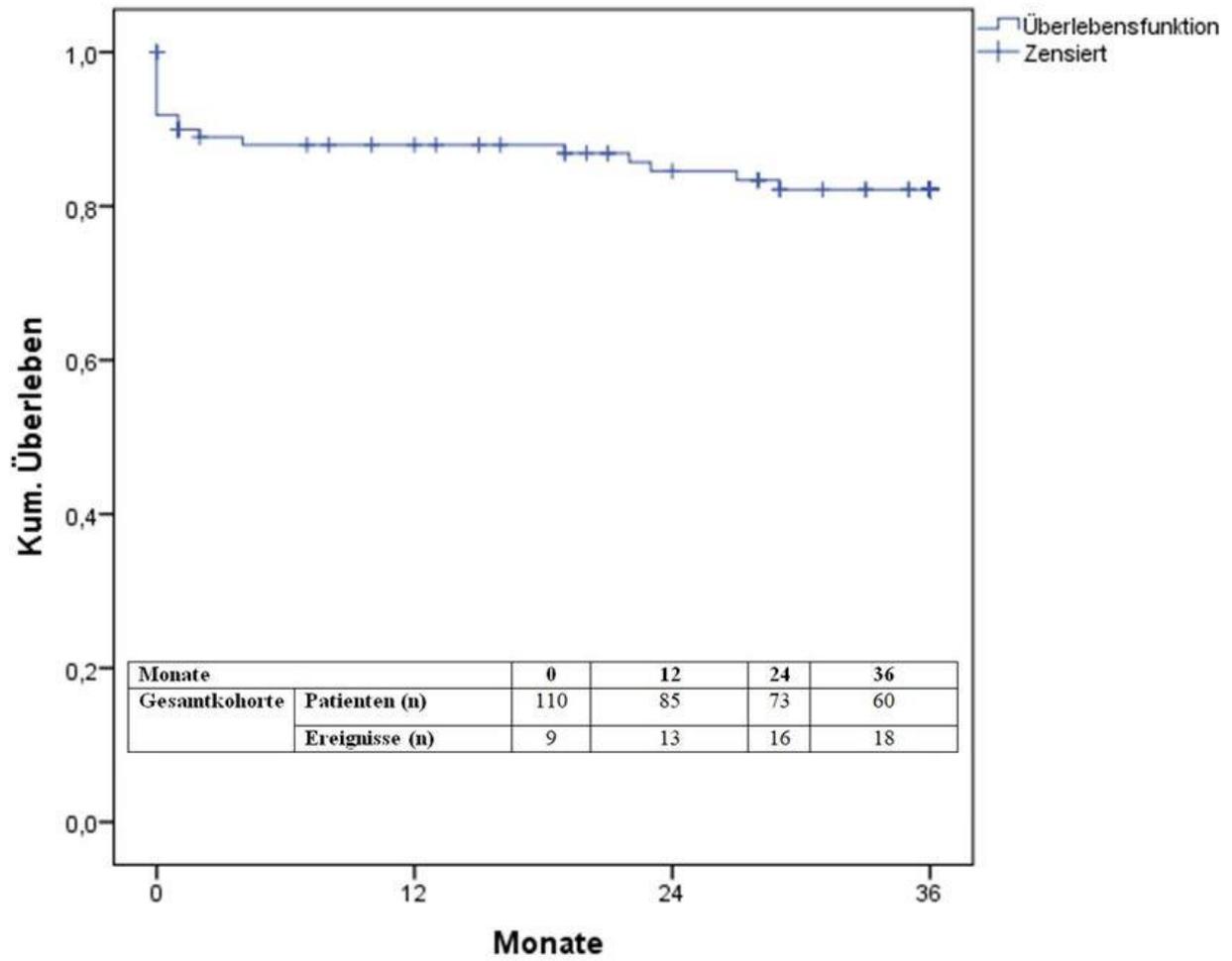
Nach drei Jahren waren insgesamt 18 Patienten (16,4%) verstorben: ein Patient (3,8%) in Gruppe A, acht Patienten (21,1%) in Gruppe B und neun Patienten (19,6%) in Gruppe C ( $p= 0,122$ ). Insgesamt sind innerhalb des Follow-up Zeitraumes 7 Patienten (6,4%) mit den folgenden Todesursachen verstorben:

<b>Todesursache der Spätletalität</b>	<b>Gruppe A/B/C</b>
Septisches Multiorganversagen bei Sternumosteomyelitis (n=1)	B
Septisches Multiorganversagen bei Pneumonie (n=2)	B
Traumatische intrazerebrale Blutung (n=1)	B
Herzinsuffizienz (n=1)	C
Mitralklappenendokarditis (n=1)	C
Prostatakarzinom (n=1)	C
unbekannt (n=1)	C

**Tabelle 17: Todesursachen der Spätletalität [n=Anzahl]**

Im Ergebnis sind vier Patienten (3,6%) an einer kardiovaskulären Ursache und drei Patienten (2,7%) an einer nicht-kardiovaskulären Ursache im Follow-up Zeitraum verstorben.

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der gesamten Kohorte betrug drei Jahre nach dem Eingriff  $82,2\% \pm 3,9\%$  (Abb. 7). In der Gruppe A, B und C betrug die Dreijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit  $96,2\% \pm 3,8\%$ ,  $77\% \pm 7,2\%$  und  $78,8\% \pm 6,4\%$  (Abb. 8). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich der Gruppen ( $p=0,169$ ).



**Abbildung 7: Kumulatives Überleben der gesamten Kohorte [n=Anzahl]**

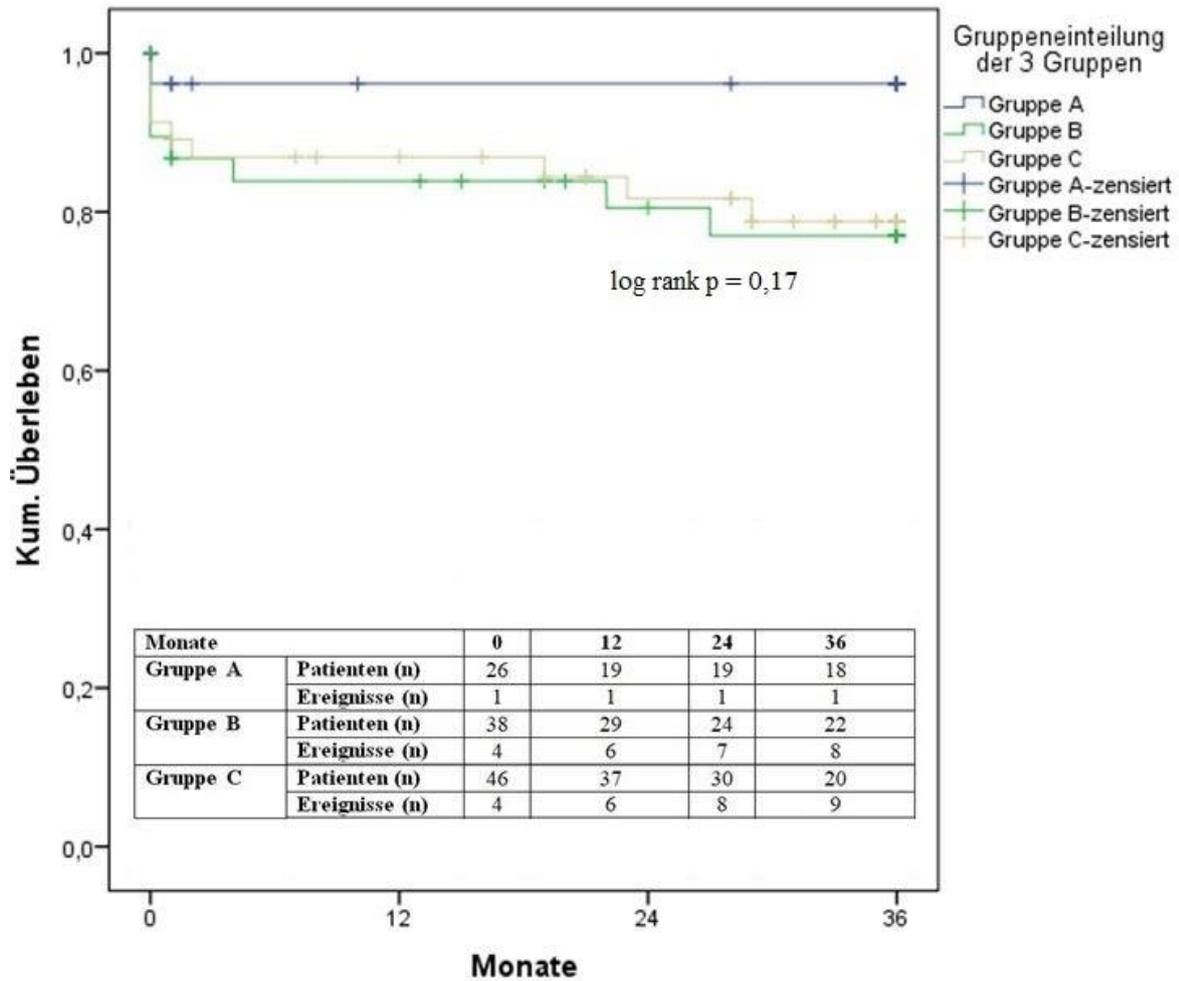


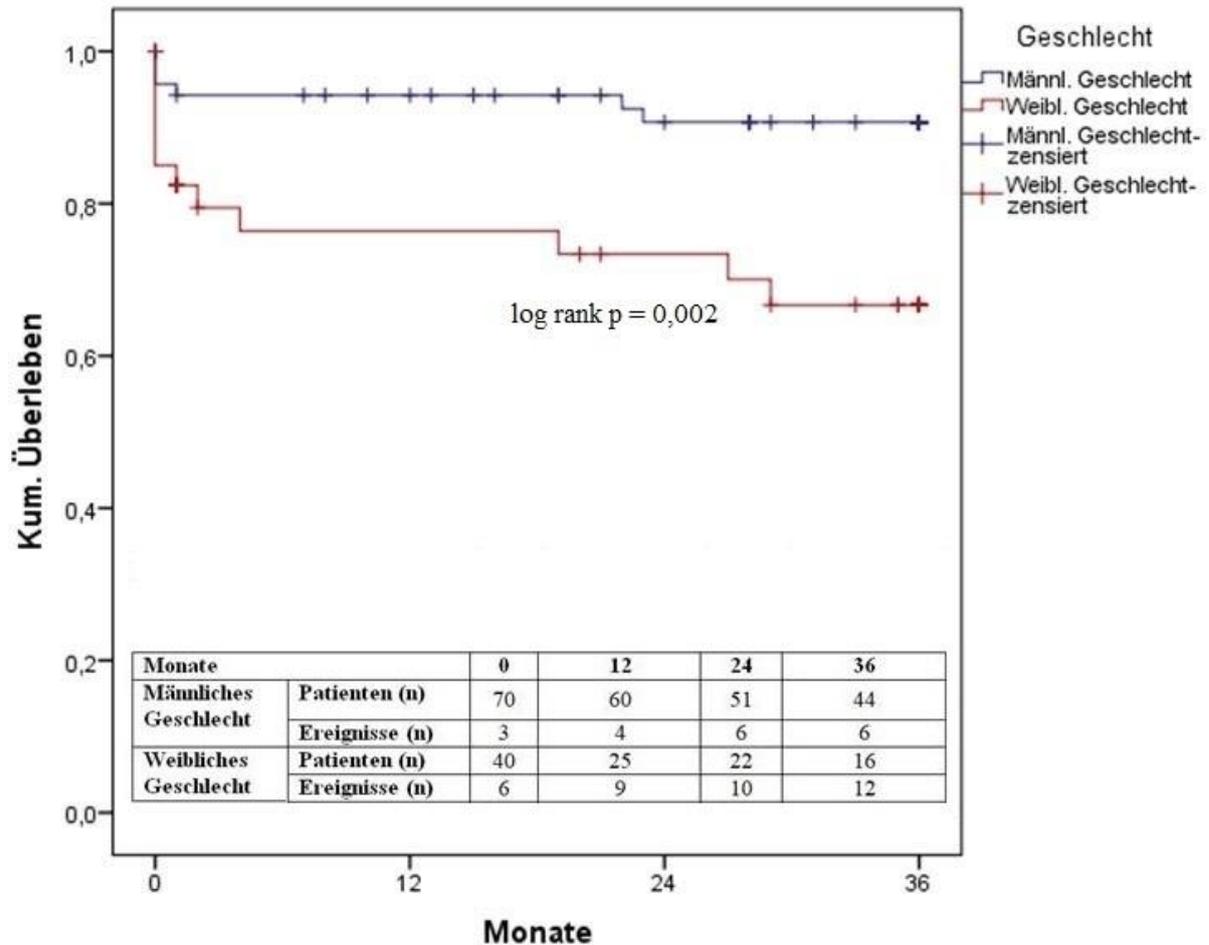
Abbildung 8: Kumulatives Überleben der drei Gruppen A, B und C  
[n=Anzahl]

### 3.4.1.2 Letalität und Patientenalter

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug drei Jahre nach dem Eingriff bei Patienten, die jünger als 80 Jahre alt waren,  $86\% \pm 3,8\%$ , während sie bei Patienten  $\geq 80$  Jahren mit  $61,2\% \pm 12,7\%$  signifikant niedriger war ( $p=0,022$ ).

### 3.4.1.3 Letalität und Geschlecht

Die Drei-Jahres-Überlebensrate war bei männlichen Patienten signifikant höher als bei weiblichen Patienten (90,7% ± 3,6% versus 66,7% ± 8%, p=0,002).



**Abbildung 9: Geschlechterspezifisches kumulatives Überleben der Gesamtkohorte [n=Anzahl]**

### 3.4.1.4 Letalität und EuroSCORE II

Die Dreijahresüberlebensrate war signifikant mit dem EuroSCORE II assoziiert. Von den Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko (EuroSCORE II <5) war drei Jahre nach dem Eingriff kein Patient verstorben. Bei Patienten mit mittlerem Risiko (EuroSCORE II 5-10) betrug die Dreijahresüberlebenswahrscheinlichkeit  $90,2\% \pm 4,6\%$  und bei Patienten mit hohem Risiko (EuroSCORE II >10)  $66,2\% \pm 7,8\%$  ( $p=0,002$ ).

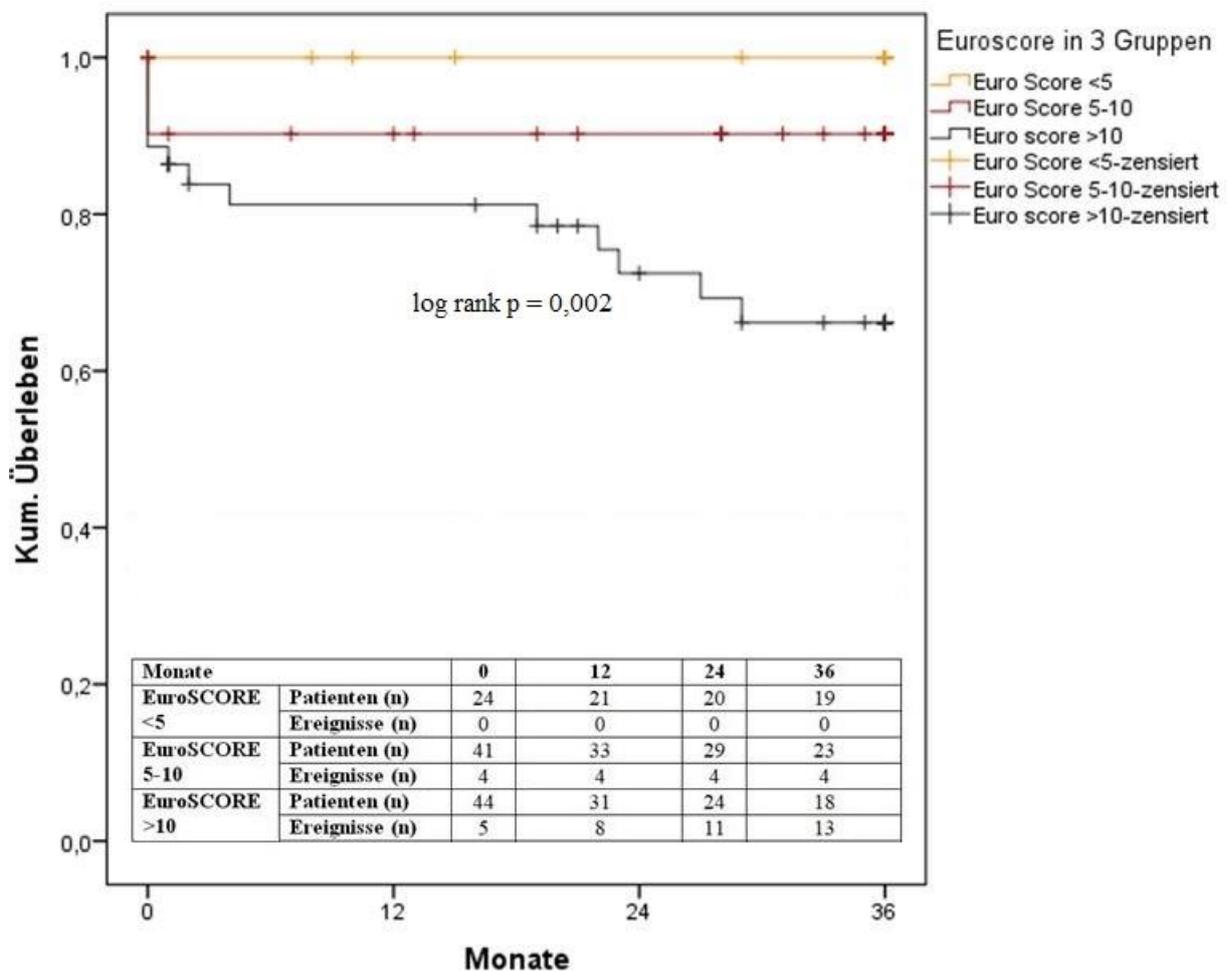


Abbildung 10: EuroSCORE II abhängiges kumulatives Überleben der gesamten Kohorte [n=Anzahl]

### 3.4.2 Morbidität im 3-Jahres-Follow-up

#### 3.4.2.1 Erneute Eingriffe an der Aortenklappe

Im Follow-up-Zeitraum waren bei weiteren zwei Patienten erneute Eingriffe an der Aortenklappe erforderlich. Dabei erfolgte bei einem Patienten aus Gruppe B aufgrund eines Pseudoaneurysmas der Aorta ascendens mit resultierender Aortenklappenprotheseninsuffizienz ein konventionell-chirurgischer Aortenklappenprothesenwechsel. Bei einem Patienten aus Gruppe C wurde bei Aortenklappeninsuffizienz nach einem Jahr eine erneute ViV-TAVI durchgeführt. Somit erfolgten bei insgesamt vier Patienten (3,6%) erneute Eingriffe an der Aortenklappe. Die Wahrscheinlichkeit, frei von erneuten Aortenklappeneingriffen zu sein, betrug in der Gesamtkohorte nach drei Jahren  $95,6\% \pm 2,2\%$ . In der Gruppe A, B und C betrug diese Wahrscheinlichkeit  $100\%$ ,  $91,1\% \pm 5\%$  und  $96,7\% \pm 3,3\%$ , es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Abb. 12).

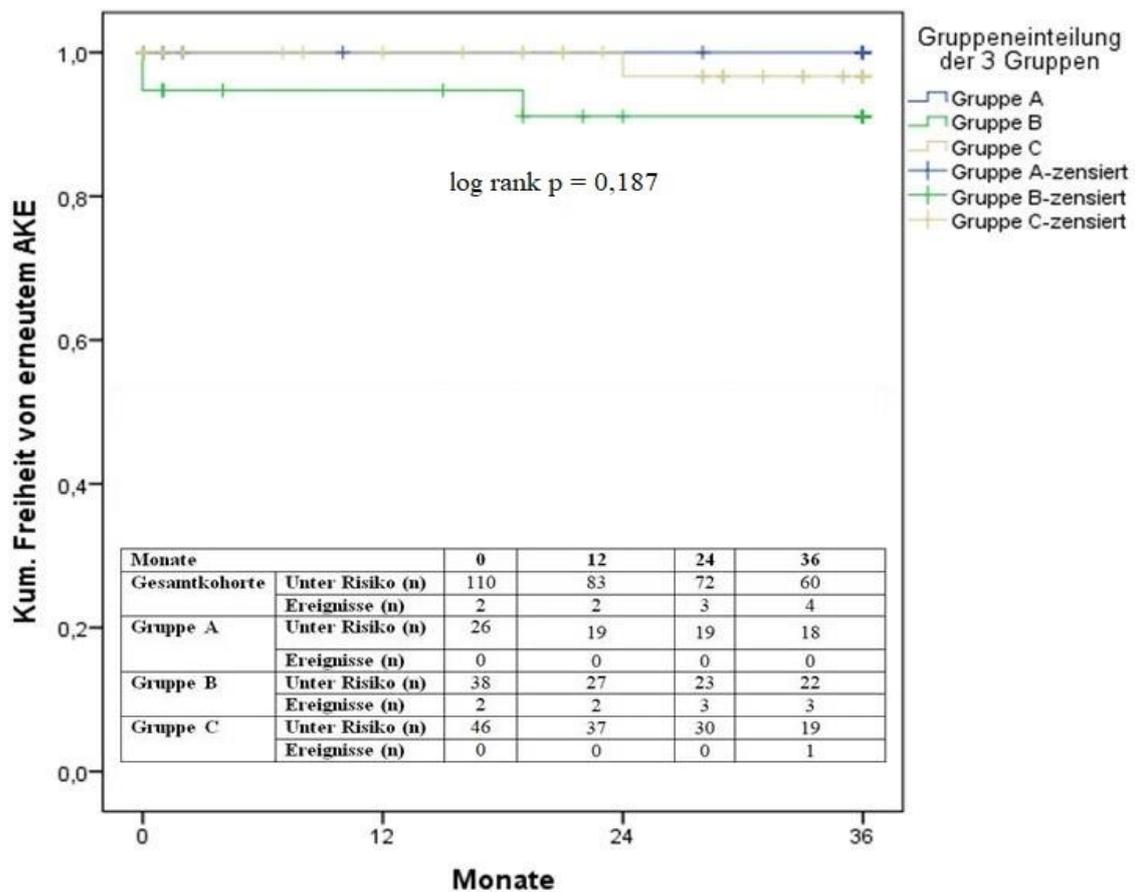


Abbildung 11: Kumulative Freiheit von erneuten Eingriffen an der Aortenklappe [n=Anzahl]

### 3.4.2.2 Infektiöse Endokarditis

Im Follow-up waren weitere vier Patienten von einer Endokarditis betroffen. Die Ereignisse traten vor allem in den ersten zwölf Monaten auf; nach 13 Monaten wurden keine Endokarditiden mehr beobachtet.

In allen Fällen erfolgte eine antibiotische Behandlung; eine Indikation zur operativen Behandlung bestand in keinem Fall. Einer dieser Patienten ist aufgrund der neu aufgetretenen infektiösen Endokarditis verstorben. Die Wahrscheinlichkeit, frei von einer infektiösen Endokarditis zu sein, lag in der Gesamtkohorte drei Jahre nach dem Eingriff bei  $92,9\% \pm 2,6\%$ . In der Gruppe A, B und C betrug die Wahrscheinlichkeit, frei von einer infektiösen Endokarditis zu sein  $95\% \pm 4,9\%$ ,  $91,5\% \pm 4,7\%$  und  $92,8\% \pm 4\%$ , es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

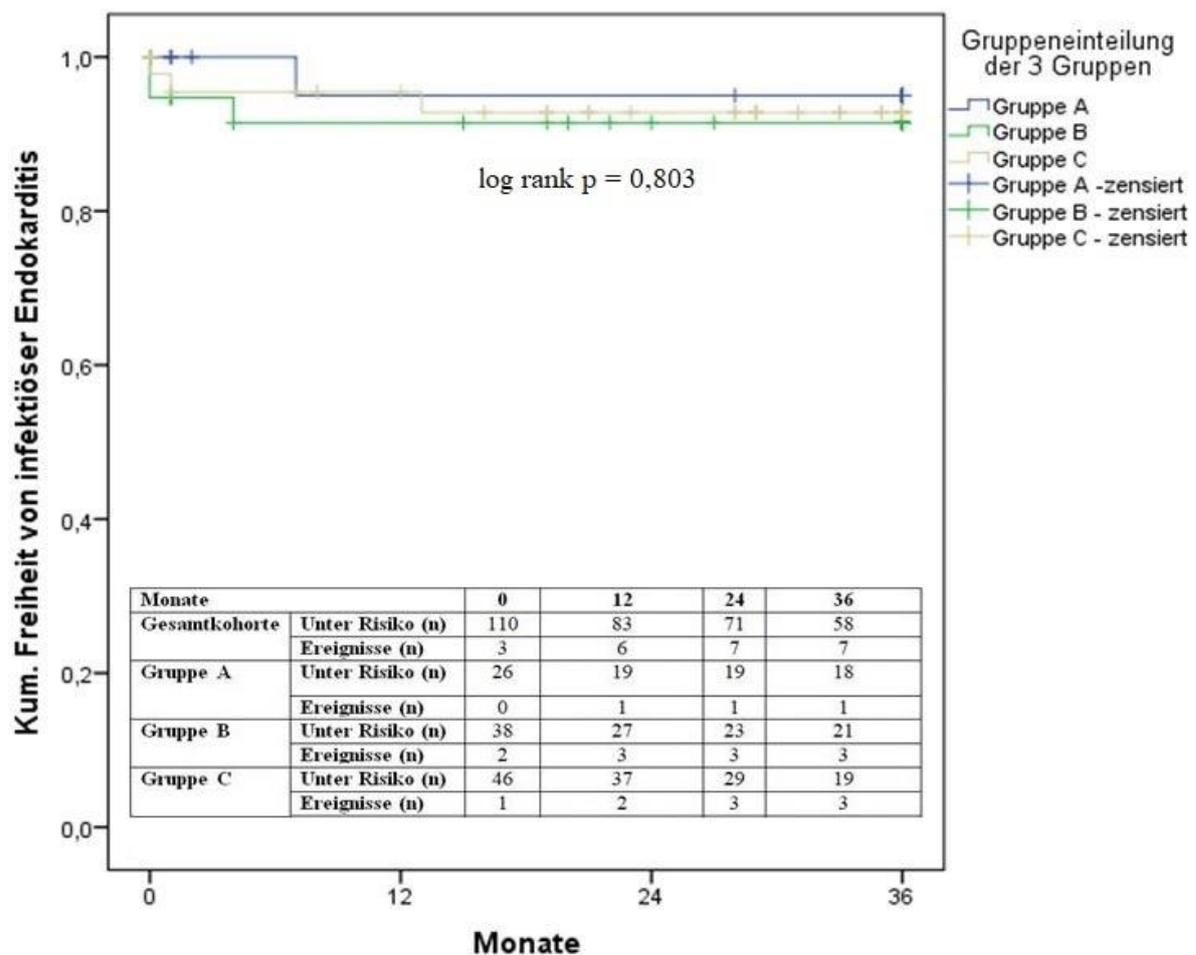


Abbildung 12: Kumulative Freiheit von infektiöser Endokarditis [n=Anzahl]

### 3.4.2.3 Thrombembolische Ereignisse

Im Follow-up-Zeitraum waren insgesamt 13 Patienten von einem thrombembolischen Ereignis betroffen. Die Wahrscheinlichkeit, frei von einem thrombembolischen Ereignis zu sein, betrug in der Gesamtkohorte nach drei Jahren  $86,8\% \pm 3,5\%$ . In der Gruppe A, B und C betrug die Wahrscheinlichkeit, frei von einem thrombembolischen Ereignis zu sein  $88,1\% \pm 6,5\%$ ,  $86,5\% \pm 6,5\%$  und  $86,4\% \pm 5,2\%$ , es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

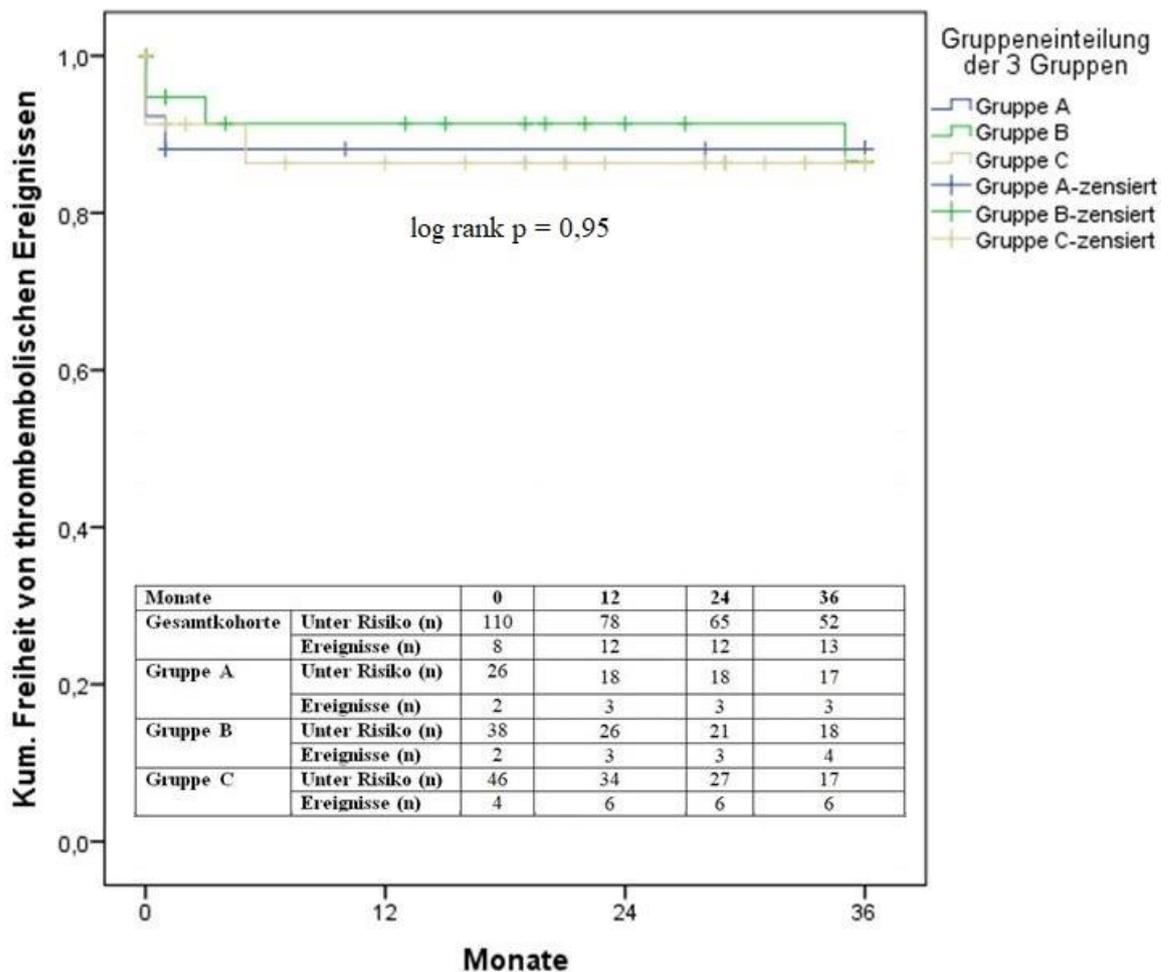


Abbildung 13: Kumulative Freiheit von thrombembolischen Ereignissen  
[n=Anzahl]

### 3.4.2.4 Blutungskomplikationen

Im Follow-up-Zeitraum traten bei weiteren drei Patienten Blutungskomplikationen auf. Dabei handelte es sich um eine gastrointestinale Blutung („major bleeding“) und zwei sturzbedingte intrakranielle Blutungen unter Antikoagulation („life-threatening or disabling bleeding“). Somit waren insgesamt 31 Patienten (28,2%) von einer Blutungskomplikation betroffen. Die Wahrscheinlichkeit, frei von einer Blutung zu sein, betrug in der Gesamtkohorte nach drei Jahren  $70,9\% \pm 4,5\%$ . In der Gruppe A, B und C betrug die Wahrscheinlichkeit, frei von einer Blutung zu sein  $80,8\% \pm 7,7\%$ ,  $61,2\% \pm 8,3\%$  und  $73,4\% \pm 6,6\%$ , es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

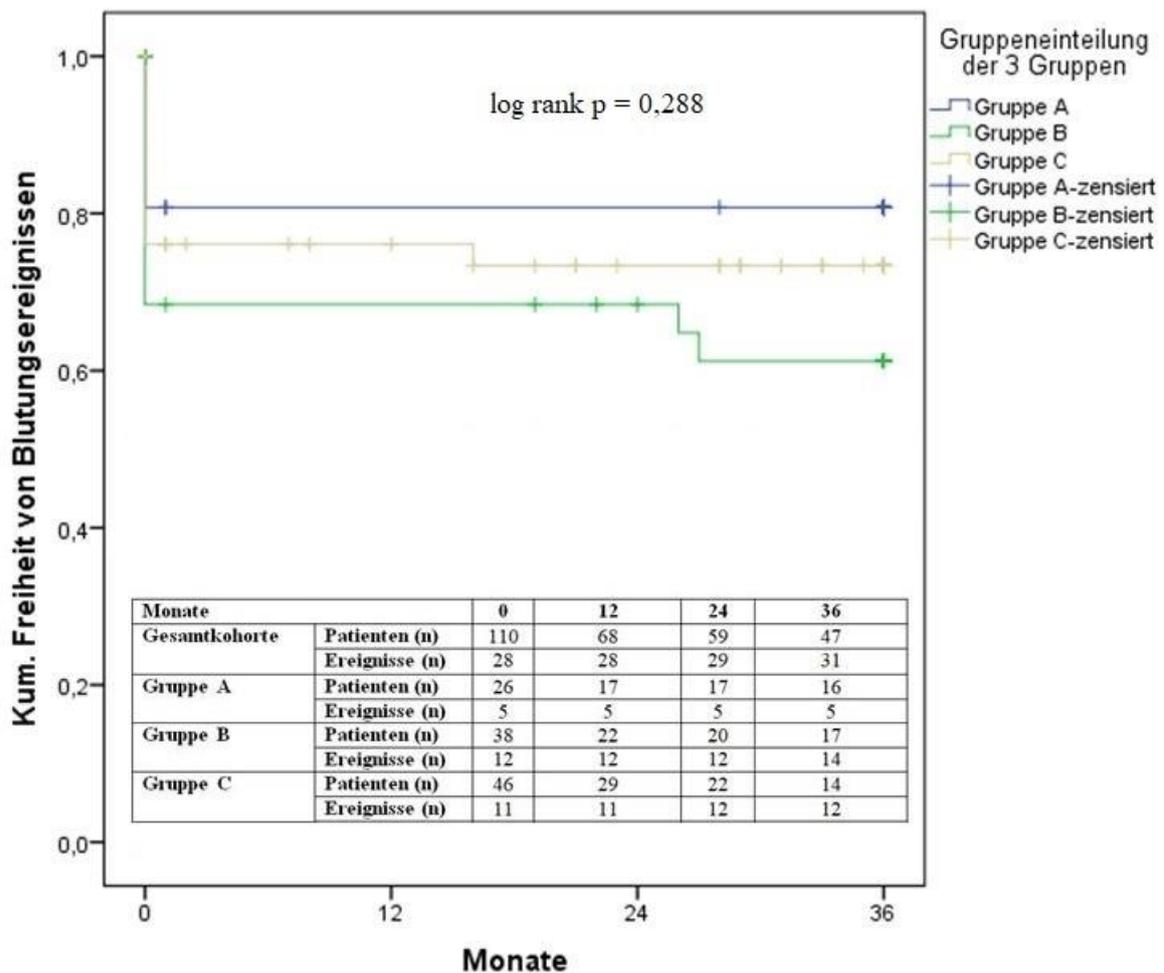


Abbildung 14: Kumulative Freiheit von Blutungskomplikationen  
[n=Anzahl]

## **4. Diskussion**

Die Behandlung von degenerierten biologischen Aortenklappenprothesen stellt eine Herausforderung dar. Mit der Einführung der ViV-TAVI-Prozedur steht für den erneuten AKE für diese Patientengruppe eine alternative Behandlungsmethode zur Verfügung.

Diese Arbeit untersucht retrospektiv den prozeduralen Erfolg, die Früh- und Spätletalität mit der dazugehörigen Morbidität für den redo-sAVR und die ViV-TAVI in einem Zeitraum von bis zu 3 Jahren postoperativ.

### **4.1 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse**

Konventionelle Re-Operation und ViV-TAVI sind effektive Behandlungsmethoden, um einen erneuten Aortenklappenersatz bei Patienten mit degenerierter biologischer Aortenklappenprothese durchzuführen. In dieser Studie zeigte sich, dass die Komplexität der Eingriffe bei den Patienten innerhalb des Studienzeitraums zunahm. So wurden in den Jahren 2010-2015 zu 57,9% kombinierte redo-sAVR durchgeführt, während es zwischen 2005-2009 lediglich 38,5% waren. Es wurden bei der ViV-TAVI im Vergleich zum redo-sAVR deutlich weniger kombinierte Eingriffe durchgeführt.

ViV-TAVI-Patienten waren älter und wiesen ein höheres operatives Risiko auf. Außerdem waren die ViV-TAVI-Patienten zum Zeitpunkt der Operation häufiger von pulmonaler Hypertonie (syst. PAP >55mmHg), präoperativem chronischen Nierenversagen, Aortenklappenstenose oder einem kombinierten Vitium betroffen und hatten häufiger einen Zustand nach vorheriger Koronararterienbypass-Operation sowie eine biologische Aortenklappenprothese mit Gerüst implantiert. All diese Faktoren erwiesen sich neben den anatomischen Gegebenheiten der Aortenwurzel als relevant für das Herzteam, die geeignete Implantationstechnik (ViV-TAVI vs. redo-sAVR) festzulegen. Im zeitlichen Verlauf nahm das mittels EuroSCORE II ermittelte Letalitätsrisiko deutlich zu.

Im perioperativen Verlauf waren die Patienten nach redo-sAVR im Vergleich zur ViV-TAVI-Patientenkohorte länger intubiert, verbrachten eine längere Zeit auf der Intensivstation, waren länger hospitalisiert, benötigten häufiger Transfusionen und Vasopressoren/Inotropika, hatten

häufiger ein perioperatives Nierenversagen sowie häufigeres Vorkommen von postoperativem Delir und entwickelten perioperativ häufiger eine Sepsis als die ViV-TAVI-Patienten.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der 30-Tages-Letalität und der Dreijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Drei-Jahres-Überlebensrate war bei männlichen Patienten signifikant höher als bei weiblichen Patienten.

Faktoren wie ein Alter  $\geq 80$  Jahren zum Zeitpunkt der Intervention/Operation und das weibliche Geschlecht waren mit einer höheren 30-Tages-Letalität assoziiert. Zusätzlich waren eine mechanische Kreislaufunterstützung, das perioperative akute Nierenversagen, die perioperative respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der Reintubation, perioperative Blutungskomplikationen, die perioperative Notwendigkeit von Transfusionen und der prolongierte Bedarf an Inotropika und/oder Vasopressoren mit einer erhöhten 30-Tages-Letalität assoziiert.

## **4.2 Prozeduraler Erfolg**

In der vorliegenden Studie konnte bei der redo-sAVR-Gruppe die Aortenklappenprothese bei allen Patienten erfolgreich implantiert werden. Bei den ViV-TAVI behandelten Patienten war die Klappenimplantation in 87% der Fälle primär erfolgreich. Weitere Studien berichten von ebenfalls einer 100% erfolgreichen Klappenprothesenimplantation in der redo-sAVR-Gruppe<sup>40,41</sup>. Dvir et al. wiesen vergleichbare Ergebnisse bezüglich ViV-TAVI auf. Hier war bei 10,3% der selbstexpandierenden Klappenprothesen eine Repositionierung und bei 5,7% der Gesamtkohorte eine zweite ViV-TAVI-Klappenprothese in der gleichen Intervention erforderlich<sup>6</sup>. Auch Silaschi et al. berichten von ViV-Fehlimplantationen bei 4,2% der ViV-TAVI-Patienten<sup>40</sup>. Andere Studien erwähnen nicht explizit die technisch erfolgreiche Implantation, berichten aber nicht von einer frustranen Klappenprothesenimplantation<sup>18,42,43</sup>. Ejiofor et al. analysieren abweichend von der eigenen Studie eine 100% erfolgreiche Klappenprothesenimplantation bei der ViV-TAVI<sup>41</sup>.

Es konnte auch festgestellt werden, dass eine längere Anwendungserfahrung mit der ViV-TAVI deutlich zur Sicherheit dieser Methode beiträgt. Im PARTNER 2 valve-in-valve registry wird der Erfahrungsgrad der implantierenden Ärzte hervorgehoben. Hier zeigte sich in der multizentrischen Studie, dass durch längere Erfahrung mit der ViV-TAVI in den Kliniken eine

signifikante Reduktion der 30-Tages- ( $p < 0,001$ ) und 1-Jahres-Letalität ( $p = 0,006$ ) zu beobachten war<sup>32</sup>. In der eigenen Studie konnte dieser Trend nicht eindeutig festgestellt werden. In den ersten 2 Jahren (2010-2011) waren 100% ( $n=6$ ) ViV-TAVI erfolgreich. Im 3. Jahr (2012) der ViV-TAVI wurden 92,3% ( $n=13$ ), im 4. Jahr (2013) 76,9% ( $n=13$ ) und im 5. Jahr (2014) 85,7% ( $n=14$ ) ViV-TAVI erfolgreich implantiert. Nach Implantation einer gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese war ViV-TAVI häufiger nicht erfolgreich, auch wenn dieser Trend keine statistische Signifikanz erreichte ( $p = 0,095$ ). Von den 6 nicht erfolgreichen ViV-TAVI Implantationen waren 5 in zuvor implantierten gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothesen. Diese Beobachtung bestätigt das in der Literatur bereits beschriebene erhöhte Risiko der ViV-TAVI bei zuvor implantierten gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothesen.

### **4.3 Letalität und Morbidität**

#### **4.3.1 Frühletalität und erwartete Letalität**

In der internationalen multizentrischen EuroSCORE II Studie von 2010 wurden auf der Basis von 22.381 Patientendatensätzen verschiedene Risikofaktoren auf ihre Signifikanz hinsichtlich der Krankenhausletalität sowie zusätzlich der 30-Tage- und 90-Tage-Letalität bei kardiovaskulären chirurgischen Eingriffen analysiert. Diese Studie diente zum Update des originalen etablierten EuroSCORE Risikostratifizierungsmodells und ist seit 2011 verfügbar<sup>33</sup>. Die größte Genauigkeit hat das EuroSCORE Risikomodell bei der Einschätzung der Letalität vor Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus, in dem die Operation durchgeführt worden ist. Dennoch zeigte sich in der Studie auch, dass die 30-Tages-Letalität und die krankenhaussassoziierte Letalität fast identisch sind und somit das Modell auch für die 30-Tages-Letalität angewendet werden kann<sup>33</sup>. Da auch in dieser Studie die 30-Tages-Letalität mit 9,1% und die krankenhaussassoziierte Letalität mit 10% sehr nah zusammenliegen, wurde aufgrund des klar definierten Zeitraumes die 30-Tages-Letalität als Messpunkt festgelegt.

Die erwartete Letalität anhand des EuroSCOREs II betrug für das gesamte Patientenkollektiv 8,4% (5,2; 15,8) und lag damit unter der tatsächlichen 30-Tages-Letalität von 9,1%. In der Gruppe A betrug die erwartete Letalität 5,8% (4,7; 9,1) und die tatsächliche 30-Tages-Letalität 3,8%, in der Gruppe B betrug die erwartete Letalität 7% (4,0; 15,8) und die tatsächliche 30-

Tages-Letalität 10,5% und in der Gruppe C die erwartete Letalität 10,1% (7; 16,5) und die tatsächliche 30-Tages-Letalität 10,9%. Wesentlich für die Abweichungen der erwarteten und tatsächlichen Letalität in dieser Studie waren die relativ kleine Fallzahl pro Vergleichsgruppe und eine generelle Unterrepräsentation der in dieser Studie untersuchten Patienten in der EuroSCORE II-Kohorte.

Im Vergleich der drei Mediane stieg im Zeitraum der Studie der EuroSCORE II innerhalb von 10 Jahren signifikant an ( $p=0,04$ ). Dies macht deutlich, dass Patienten, die einen erneuten biologischen AKE benötigen, ein zunehmend komplexeres Risikoprofil mitbringen. Darüber hinaus waren auch in anderen Studien die Patienten, die einen erneuten AKE benötigten, in der Tendenz eine älter und kränker werdende Kohorte<sup>6,17,18,22,25,40-43</sup>. Somit stellt bei diesen Patienten der erneute AKE eine größer werdende Herausforderung dar.

#### **4.3.2 30 – Tages-Letalität/krankenhausassoziierte Letalität**

Das valve-in-valve registry von Dvir et al., in dem 459 ViV-TAVI-Patienten in einer multinationalen Studie untersucht wurden, beschreibt mit 7,6% eine mit der eigenen Studie vergleichbare 30-Tages-Letalität<sup>6</sup>. Die retrospektive Studie von Pechlivanidis et al. hat insgesamt 131 Patienten (80,9% biologische und 19,1% mechanische Prothesen) untersucht, die aufgrund eines Aortenklappenprothesenversagens einen isolierten oder kombinierten (ausschließlich redo-sAVR + CABG) erneuten AKE erhielten. In der Studie wurde von einer geringen krankenhausassoziierten Letalität von 2,3% berichtet<sup>43</sup>.

In der eigenen Studie zeigten die Patienten der Gruppe A eine deutlich, wenn auch nicht signifikant geringere 30-Tages-Letalität gegenüber der Gruppe B und zum Operationszeitpunkt unterschied sich die anhand des EuroSCOREs II ermittelte erwartete Letalität. Es gab in Gruppe A signifikant weniger Hochrisikopatienten mit einem EuroSCORE II >10. Allerdings kann die geringe Kohortengröße der Gruppe A auch Einfluss auf dieses Ergebnis haben. Von einer ähnlich geringen krankenhausassoziierten Letalität wie die 30-Tages Letalität in Gruppe A berichtete Pechlivanidis et al., die zu einem annähernd gleichen Zeitpunkt (2002 und 2011) redo-sAVR untersuchten (s.o.)<sup>25,43</sup>. Das höhere Alter in Gruppe B, die größere Anzahl an erforderlichen kombinierten Eingriffen und die vermehrte Anzahl an präoperativ vorhandenen

Komorbiditäten der Gruppe B gegenüber der Gruppe A, ist ein mögliche Erklärung für diese Beobachtung.

In anderen Studien, die redo-sAVR mit ViV-TAVI vergleichen, lagen die Letalitätsraten der redo-sAVR zwischen 0% und 5,1% <sup>22,40-42</sup> und der ViV-TAVI zwischen 0% und 4,2% <sup>22,40-42</sup>, ohne dass diese Studien einheitlichen Standards folgten. Es wurden in diesen Studien unterschiedliche Definitionen der Letalität (30-Tages-Letalität, Krankenhaus- oder Frühletalität) verwendet und es bestehen unterschiedliche Verteilungen der zusätzlichen Eingriffe sowie unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien gegenüber der eigenen Studie. Die damit sehr heterogenen Patientenkollektive erschweren die Vergleichbarkeit der Letalitätsraten mit der in der eigenen Studie:

- Silaschi et al. berichten in ihrer retrospektiven Studie mit 130 Patienten, die zwischen 2002 und 2015 operiert/behandelt wurden, von einer 30-Tages-Letalität von 4,2% bei ViV-TAVI und 5,1% bei der redo-sAVR, die somit geringer ist als in der eigenen Studie. Bezogen auf die redo-sAVR-Patientengruppe sind alle Patienten, die zwischen 2002-2015 operiert wurden, zusammengefasst und der ViV-TAVI-Patientengruppe, die erst ab 2008 zur Anwendung kam, gegenübergestellt worden. Wie in der eigenen Studie gezeigt, haben Patienten der redo-sAVR vor der Einführung der ViV-TAVI eine geringere Letalität als nach der Einführung. Diese Tatsache und der Ausschluss aller Patientenfälle, in denen kombinierte Aortenklappenersatzoperationen/-interventionen durchgeführt worden waren, hat die Gesamtletalität der Vergleichsgruppen verändert. Im Gegensatz zur eigenen Studie war es in keinem Patientenfall der ViV-TAVI-Gruppe notwendig, auf einen offen chirurgischen AKE zu wechseln und es gab aufgrund der ViV-TAVI keine koronare Obstruktion – was die Autoren u. a. der strengen Patientenselektion und präventiven Messungen während der Intervention zuschreiben <sup>40</sup>.
- Erlebach et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 102 Patienten, die zwischen Januar 2001 und Oktober 2014 operiert/behandelt wurden. Sie berichten von einer 30-Tages-Letalität von 4% bei der redo-sAVR-Patientengruppe und von 0% bei der ViV-TAVI-Patientengruppe. Ebenfalls wurden in dieser Studie alle Patienten, die von 2001-2014, also redo-sAVR, operiert worden waren im Gegensatz zur eigenen Studie zusammengefasst und den ViV-TAVI-Patienten, die erst seit 2007 in der Klinik existieren, gegenübergestellt. Auch hier wurden im Gegensatz zur eigenen Studie alle

Patienten ausgeschlossen, die einen kombinierten Aortenklappenersatz erhielten. Darüber hinaus war der Anteil an Patienten mit relevanten Komorbiditäten in fast allen Fällen deutlich kleiner verglichen mit der eigenen und dem Patientenkollektiv der Erlebach et al. Studie, generell ein gesünderes <sup>42</sup>.

- Ejiofor et al. haben retrospektiv 91 Patienten untersucht, die von Januar 2002 bis Januar 2015 operiert/behandelt worden waren. 22 Patienten der redo-sAVR-Gruppe wurde auf Grundlage des ermittelten STS-score mit allen 22 Patienten der ViV-TAVI gepaart, so dass das erwartete Letalitätsrisiko bei diesen Patienten annähernd identisch war. Die krankenhaussassoziierte Sterblichkeit betrug bei der redo-sAVR 4,3% und 0% bei der ViV-TAVI. In dieser Studie wurden, wie in den oben genannten, ebenfalls alle redo-sAVR-Patienten zusammengefasst und mit der ViV-TAVI-Gruppe verglichen, obwohl die erste ViV-TAVI erst im Mai 2012 durchgeführt worden war. Im Gegensatz zur eigenen Studie wurden auch hier alle kombinierten Aortenklappenersatzoperationen/-interventionen ausgeschlossen <sup>41</sup>.

Mit Ausnahme von Pechlivanidis et al. – hier auch nur ausschließlich redo-sAVR + CABG – schloss keine Studie die kombinierten Aortenklappenersatzoperationen/-interventionen ein, die in der eigenen Studie einen Anteil von 38,5% in der Gruppe A, 57,9% in der Gruppe B und 4,3% in der Gruppe C ausmachen. Brennan et al. untersuchten 145.911 Patienten mit einem isolierten oder einem kombinierten Aortenklappenersatz (AKE + CABG). Sie konnten zeigen, dass die Krankenhausletalität bei einem kombinierten Aortenklappenersatz höher liegt als bei isolierten AKE-Eingriffen <sup>24</sup>.

Der Ausschluss von kombinierten Eingriffen, die von der eigenen Studie abweichende Einteilung der redo-sAVR-Kohorte und das teilweise gesündere Patientenkollektiv haben einen gravierenden Einfluss auf die im Vergleich zur eigenen Studie beobachtete geringere Letalität.

Alle Studien hatten gemeinsam, dass die 30-Tages-Letalität der redo-sAVR und der ViV-TAVI sich nicht signifikant unterscheiden <sup>22,40-42</sup>. Eine Feststellung, die sich mit den Ergebnissen der eigenen Studie deckt.

### 4.3.3 Faktoren der 30-Tages-Letalität

Das weibliche Geschlecht, das präoperative terminale Nierenversagen und ein Alter  $\geq 80$  Jahre, die auch als Risikofaktoren in den EuroSCORE II eingehen, zeigen sich auch in dieser Studie signifikant mit der 30-Tages-Letalität assoziiert <sup>33</sup>.

Die Faktoren mechanische Kreislaufunterstützung, das perioperative akute Nierenversagen, die perioperative respiratorische Insuffizienz mit der Notwendigkeit der Reintubation und die perioperative Notwendigkeit von Transfusionen waren auch bei Onorati et al. – wie in der eigenen Studie – signifikant, aber hier mit der Krankenhausletalität bzw. in der eigenen Studie mit der 30-Tages-Letalität, assoziiert <sup>18</sup>.

Grubitzsch et al., berichteten von einer Assoziation der 30-Tages-Letalität mit den Faktoren des prolongierten Bedarfs an Inotropika und/oder Vasopressoren, der mechanischen Kreislaufunterstützung sowie der perioperativen Blutungskomplikationen. Zusätzlich ist in der Arbeit von Grubitzsch et al. ein kombinierter Eingriff bei der redo-sAVR und die koronare Obstruktion nach Aortenklappenimplantation mit der 30-Tages-Letalität assoziiert <sup>22</sup>. Bei anderen Studien waren die LVEF von  $<30\%$  <sup>18,25</sup>, eine präoperative pAVK <sup>18,25</sup>, der Notfalleingriff <sup>17,25</sup> und der präoperative kardiogene Schock <sup>17,25</sup> signifikant mit der Krankenhausletalität assoziiert.

Darüber hinaus berichten Onorati et al., dass bei der redo-sAVR, der präoperative EuroSCORE, „major re-entry cardiovascular complications“ (definiert als jegliche schwere und/oder lebensbedrohliche Komplikation, die sich während eines perioperativ notwendig gewordenen erneuten chirurgischen Eingriffes ereignete und eine Verletzung der Koronargefäße oder Verletzung von Herzstrukturen zur Folge hatte) und die akute postoperative Herzinsuffizienz unabhängig und signifikant mit der Krankenhausletalität assoziiert sind <sup>18</sup>. Davierwala et al. berichten zusätzlich bei einem angeborenen Herzfehler, Nierenversagen und der Notwendigkeit der Aortenwurzelerweiterung von einer Assoziation mit der krankenhaussassoziierten Letalität <sup>17</sup>. Außerdem berichten Leontyev et al. von einer krankenhaussassoziierten Letalität bei präoperativen neurologischen Dysfunktionen und einer präoperativen NYHA-Klasse IV <sup>25</sup>.

Überdies zeigten Dvir et al. eine Assoziation der 30-Tages-Letalität bei Patienten, die eine ViV-TAVI mit einer Aortenklappenprothesengröße  $\leq 21$  mm erhalten und eine transapikale ViV-TAVI bekommen haben. Zusätzlich war der präoperativ ermittelte STS-Score bei Patienten, die

sich mit einer AS zum Zeitpunkt des ViV-TAVI vorgestellt haben, mit der 30-Tages-Letalität assoziiert <sup>6</sup>. In der Literatur nicht beschrieben und in der eigenen Studie erstmalig aufgezeigt, wurde überdies noch eine perioperativ aufgetretene Endokarditis als mit der 30-Tages-Letalität assoziierter Faktor ermittelt.

Die eigenen Ergebnisse bezüglich signifikanter assoziierter Faktoren der 30-Tages-Letalität decken sich zum größten Teil mit Beobachtungen in der Literatur. Alle oben genannten Faktoren sollten bei der Entscheidung zur Intervention/Operation vom Herzteam berücksichtigt und die perioperative Behandlung entsprechend angepasst werden.

#### **4.3.4 Spätletalität**

In der vorliegenden Arbeit konnte drei Jahre nach erneuter AKE-Operation/Prozedur kein statistisch signifikanter Unterschied der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich der Gruppen festgestellt werden. Auch hier sind aufgrund der jeweils unterschiedlichen Festlegungen des Zeitpunktes zur Messung der Spätletalität die Ergebnisse anderer Studien nur bedingt mit der eigenen und untereinander vergleichbar. Dvir et al. zeigten vergleichbare Ergebnisse, sodass hier die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr 83,2% (95% CI, 80,8-84,7) betrug <sup>6</sup>. Pechlivanidis et al. berichten von einer Überlebenswahrscheinlichkeit 10 Jahre nach dem Eingriff von 61,5% ± 8,6% <sup>43</sup>.

Ejiofor et al. berichten über vergleichbare Ergebnisse der Überlebenswahrscheinlichkeit bei redo-sAVR von 76,3% (95% CI, 58,1-94,5) versus 78,7% (95% CI, 56,2-100) der ViV-TAVI nach 3 Jahren– und ebenfalls ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,410) <sup>41</sup>. In der Untersuchung von Silaschi et al. wird von einer Letalitätsrate nach 180 Tagen von 7,8% bei der redo-sAVR versus 10,9% bei der ViV-TAVI ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen berichtet (p=1) <sup>40</sup>. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Erlebach et al. beträgt nach einem Jahr in der redo-sAVR-Gruppe 96% mit einem signifikanten Unterschied zur ViV-TAVI-Gruppe 83% (p<0,001) <sup>42</sup>. Dies ist mit dem deutlichen Ungleichgewicht der Grundcharakteristika der zwei Vergleichsgruppen zu erklären. In der Studie war die redo-sAVR-Patientenkohorte im Vergleich eine jüngere und gesündere Patientenkohorte als die ViV-TAVI-Gruppe.

In der eigenen Kohorte fand sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit drei Jahre nach erneutem AKE zwischen Patienten, die <80 Jahre und  $\geq$ 80 Jahre waren. Jedoch zeigte die Patientengruppe, die  $\geq$ 80 Jahre alt war eine akzeptable Überlebensrate. Diese Tatsache, ist vergleichbar mit dem in der Literatur von Kaneko et al. und Eitz et al. beschriebenen Überleben von 69% und 70,8% bei Patienten, die ausschließlich einen konventionell offenen chirurgischen AKE erhalten hatten<sup>44,45</sup>. Dies zeigt, dass auch bei älteren Patienten ein verhältnismäßig gutes Ergebnis erzielt werden kann. Diese Subgruppe hat gegenüber jüngeren Patienten vor allem aufgrund der generell eingeschränkten Lebenserwartung und hohen Anzahl an Komorbiditäten ein geringeres mittelfristiges Überleben.

Die Dreijahresüberlebensrate war in der vorliegenden Studie bei männlichen Patienten signifikant höher als bei weiblichen Patienten. Die höhere Sterblichkeit des weiblichen Geschlechts war bereits in der 30-Tages-Letalität der eigenen Studie gezeigt worden – dieser Trend setzt sich in der Spätletalität fort. Das weibliche Geschlecht ist auch laut EuroSCORE II ein Risikofaktor der krankenhausessoziierten Letalität für einen kardiovaskulären Eingriff<sup>33</sup>. Leider gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Studie, die die Spätletalität geschlechterspezifisch untersucht hat. Jedoch zeigte sich in anderen Studien, die das Geschlecht mit Bezug auf die koronare Bypass-Operation untersucht haben, dass das weibliche Geschlecht nicht als isolierter Risikofaktor zu betrachten ist. In vielen Studien waren vielmehr weibliche Patienten häufig älter, häufiger von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck etc. betroffen und diese Faktoren erhöhten das Letalitätsrisiko<sup>46</sup>.

Es wurde die Dreijahresüberlebensrate auch in Bezug auf den präoperativ ermittelten EuroSCORE II untersucht. Hier zeigte sich, dass der präoperative EuroSCORE II auch eine Vorhersagekraft für die Spätletalität haben könnte. In der vorliegenden Arbeit bestand zwischen der Einteilung, geringem perioperativen Risiko (EuroSCORE II <5), mittlerem Risiko (EuroSCORE II 5-10) und hohem Risiko (EuroSCORE II >10), ein signifikanter Unterschied in der Spätletalität. Inwiefern diese Vorhersagekraft des EuroSCORE II gewichtet auf die Spätletalität anwendbar ist, bleibt zukünftigen Untersuchungen vorbehalten. Die RECORD-Studie von Onorati et al. zeigte zusätzlich, dass zum Zeitpunkt der redo-sAVR, die präoperative NYHA Klasse IV, die kombinierte AKE mit Mitralklappenoperation und die akute dekompensierte Herzinsuffizienz mit der Spätletalität bei einem Follow-up-Zeitraum von 120 Monaten assoziiert waren<sup>18</sup>.

Darüber hinaus berichten Pechlivanidis et al. über weitere signifikant assoziierte Faktoren bezüglich der Letalität im Follow-up bis zu 10 Jahren: EuroSCORE I-Wert, Alter, NYHA-Klasse, Endokarditis, relevante Herzrhythmusstörungen und die Dringlichkeit der Operation <sup>43</sup>.

In den beiden die Implantationstechnik separat betrachtenden Studien von Dvir et al. und Pechlivanidis et al. wurden, wie in der vorliegenden Studie, gute Ergebnisse hinsichtlich der Spätletalität erzielt <sup>6,43</sup>. Bis auf Erlebach et al. zeigen die genannten Studien, die analog zur eigenen eine Gegenüberstellung von ViV-TAVI und redo-sAVR vornahmen, dass die Langzeitergebnisse der redo-sAVR und der ViV-TAVI miteinander vergleichbar sind <sup>42</sup>. Das in der eigenen Studie sowie in der Literatur beobachtete höhere präoperative Letalitätsrisiko der ViV-TAVI-Kohorte ließ sich (bis auf die oben genannte Ausnahme) nicht in eine höhere tatsächliche 30-Tages- oder Spätletalität übertragen. Dies unterstreicht die Bedeutung der präoperativen Evaluation durch das Herzteam und der damit verbundenen optimalen Behandlungsstrategie für die degenerierte biologische Aortenklappenprothese des Patienten.

Zukünftig sollte eine stetige Erhebung von Risikofaktoren für die Letalität an einheitlich festgelegten Follow-up-Zeitpunkten intensiviert werden, um vergleichbare mittel-bis langfristige Ergebnisse zu erzielen.

#### **4.3.5 Morbidität**

Die Wahrscheinlichkeit, frei von einer infektiösen Endokarditis zu sein, war in der vorliegenden Studie hoch, ohne dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten drei Gruppen gab. Silashi et al. berichten ebenfalls von einer geringen Rate von infektiöser Endokarditis, sodass lediglich 0,8% der Patienten ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen redo-sAVR und ViV-TAVI nach 180-Tagen Follow-up eine Endokarditis entwickelten <sup>40</sup>.

Die Wahrscheinlichkeit, frei von einem thrombembolischen Ereignis zu sein, lag bei Pechlivanidis et al. mit einer Freiheit von  $91,2\% \pm 3,2\%$  und Onorati et al. mit einer Freiheit von  $96,3\% \pm 1,2\%$  nach jeweils 10 Jahren Follow-up und zeigten mit der eigenen Studie vergleichbare Ergebnisse <sup>18,43</sup>. In der Studie von Dvir et al. waren 30 Tage postoperativ 1,7% Patienten von einem Schlaganfall betroffen <sup>6</sup>. Es wurden in anderen Studien ebenfalls im Vergleich von ViV-TAVI vs. redo-sAVR keine signifikanten Unterschiede bezüglich

Schlaganfall nach 180 Tagen postoperativ 0% vs. 3,9% ( $p=0,20$ )<sup>40</sup> und im 30-Tages postoperativen Intervall bezüglich Schlaganfall und Myokardinfarkte beobachtet<sup>47</sup>.

Es zeigte sich bei Blutungsereignissen, dass drei Jahre nach AKE- Operation/Intervention kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen festzustellen war. Es gibt in anderen Studien keine Vergleichsanalysen zu Blutungsereignissen im langfristigen Follow-up. Insgesamt erlitt die überwiegende Mehrheit der Patienten in der hier erhobenen Studie (28 von insgesamt 31) die Blutungsereignisse im perioperativen Zeitraum. Es zeigte sich jedoch, dass die Gruppe B perioperativ vor allem häufiger – wenn auch nicht signifikant – als Gruppe C von einer „major bleeding“ oder „Life-threatening or disabling bleeding“ Blutungskomplikation betroffen ist. Die damit gleichzeitig beobachtete signifikant höhere Anzahl an Patienten mit perioperativ verabreichten Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma) und Vasopressoren/Inotropika  $>0,1$  mg/kg/min über mehr als 48 Stunden in Gruppe B gegenüber Gruppe C, kann ein konsequentes Resultat hiervon sein. Der Einsatz von Vasopressoren/Inotropika wurde in anderen Vergleichsstudien nicht untersucht. Onorati et al. berichten über eine vergleichbare Anzahl an Patienten (75%), die bei redo-sAVR eine Transfusion benötigten<sup>18</sup>. Einen signifikanten Unterschied beobachteten ebenfalls Silaschi et al., bei der Blutungskomplikationshäufigkeit „Life-threatening or disabling bleeding“ mit einer Häufigkeit in der redo-sAVR von 33,9% und 9,9% bei der ViV-TAVI ( $p<0,01$ ). Hier wird die VARC-2 Definition für Blutungskomplikation für redo-sAVR-Patienten in Frage gestellt, da diese Patientengruppe häufiger als ViV-TAVI-Patienten unter niedrigen präoperativen Hämoglobinwerten leidet und damit häufiger eine größere Anzahl an Erythrozytenkonzentraten benötigt<sup>40</sup>. Erlebach et al. berichten im Gegensatz hierzu von keinem Unterschied der beiden Vergleichsgruppen bezüglich der Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate<sup>42</sup>. Da mit der redo-sAVR eine deutlich größere Operationswunde und intraoperativ gezwungenermaßen vermehrter Weichteilschaden verbunden sowie eine längere Operationszeit im Gegensatz zur ViV-TAVI notwendig ist, bieten diese Faktoren einen Erklärungsansatz für die beobachteten häufigeren schwerwiegenderen Blutungskomplikationen.

In der redo-sAVR-Gruppe waren in der vorliegenden Arbeit signifikant häufiger Patienten von einer Sepsis betroffen – hier die Hälfte der Patienten aufgrund einer pulmonalen Infektion. Diese Tatsache ist auch im Zusammenhang mit den im Vergleich zur ViV-TAVI-Gruppe signifikant längeren Beatmungszeiten der redo-sAVR-Gruppe zu sehen. Weiterhin ist bei einem Patienten der redo-sAVR-Gruppe aufgrund einer Sternuminfektion, bei einem anderen im Zusammenhang mit einer Darmischämie sowie bei einem dritten aufgrund einer Leisteninfektion nach Herz-

Lungen-Maschinenanlage eine Sepsis aufgetreten. In der ViV-TAVI-Gruppe war ein Patient von einer Mitralklappenendokarditis betroffen, die schließlich in eine Sepsis mündete.

Es wurde in der eigenen Studie wie auch bei Silaschi et al. ( $p=0,04$ ) von einem signifikant häufigeren Auftreten von akutem Nierenversagen perioperativ bei der redo-sAVR-Gruppe im Vergleich zur ViV-TAVI-Gruppe berichtet <sup>40</sup>. Durch die längeren Operationszeiten und der kardiopulmonalen Bypass-Zeit der Gruppe B im Vergleich zu Gruppe C, kann eine Nierenschädigung entstehen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bereits bei einem signifikant höheren Anteil an Patienten der Gruppe C ein kompensiertes CNV oder dialysepflichtiges CNV vor ViV-TAVI-Eingriff bestand und bei diesen Patienten eine weitere Nierenschädigung im Verlauf nicht quantifiziert wurde.

Die Anzahl an Patienten, die einen erneuten Aortenklappenprothesenwechsel benötigten, war in der eigenen Studie drei Jahre nach der AKE- Operation/Prozedur ohne signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Pechlivanidis et al. und Onorati et al. berichten jeweils 10 Jahre nach redo-sAVR von einer Freiheit von erneutem Eingriff  $97,8\% \pm 1,5\%$  bzw.  $97,2\% \pm 0,8\%$  und haben hiermit auch unter diesem Kriterium vergleichbare Ergebnisse im Follow-up erzielt <sup>18,43</sup>. Diese Ergebnisse bestätigen die hohe Erfolgsrate nach erneuter Aortenklappenimplantation.

#### **4.4 Aufenthalt auf Intensivstation und im Krankenhaus**

Erlebach et al. berichten, vergleichbar mit der eigenen Studie, ebenfalls von einem signifikanten Unterschied der Eingriffsdauer für die redo-sAVR von  $251 \pm 75,5$  Minuten und ViV-TAVI von  $101 \pm 46,0$  Minuten. Auch in anderen Vergleichsstudien war die operative/prozedurale Eingriffsdauer bei den redo-sAVR signifikant länger als bei der ViV-TAVI <sup>40,42</sup>.

Redo-sAVR-Patienten wurden im Median länger beatmet, befanden sich länger auf der Intensivstation und waren insgesamt länger im Krankenhaus als die ViV-TAVI-Patienten. Die Beatmungsdauer bei der Gruppe B war statistisch signifikant und deutlich länger als jene in Gruppe C und hieraus resultierend, die signifikant größere Anzahl an Patienten in Gruppe B mit einer perioperativen Tracheotomie. Da ein intensivmedizinischer Aufenthalt das Risiko für zerebrale Dysfunktion im Rahmen einer kritischen Erkrankung erhöht, ist dies ein Erklärungsansatz für den beobachteten signifikanten Unterschied zwischen Gruppe B zu Gruppe

C in der Anzahl an Patienten, die ein postoperatives Delir entwickelten <sup>48</sup>. Auch andere Studien zeigten eine bei den redo-sAVR-Patienten im Vergleich statistisch signifikant länger verbrachte Zeit auf der Intensivstation <sup>40,41</sup>. Ejiofor et al. zeigten ebenfalls im Vergleich eine bei den redo-sAVR-Patienten statistisch signifikant länger verbrachte Zeit im Krankenhaus <sup>41</sup>. Die verschiedenen Aufenthaltsdauern der Vergleichsstudien sind in tabellarischer Übersicht dargestellt:

	Beatmungszeit		Zeit auf ICU		Zeit im Krankenhaus	
	ViV-TAVI	redo-sAVR	ViV-TAVI	redo-sAVR	ViV-TAVI	redo-sAVR
<b>Eigene Studie</b>	2,5 h (2; 5,25)	20,5 h (11; 92,5)	3 d (2.75; 5)	7 d (3; 13.25)	10.5 d (8; 16.25)	15 d (11.75; 26.5)
<b>Ejiofor <sup>41</sup></b>	NA	NA	0 h (0- 50)	68 h (43- 98)	5 d (2; 7)	10,5 d (8- 18)
<b>Grubitzsch <sup>22</sup></b>	4 h (2; 12)	11 h (4,5; 42)	3 d (2; 6)	6 d (2,5; 11,5)	11 d (9; 17)	13 d (7,5; 21,5)
<b>Silaschi <sup>40</sup></b>	NA	NA	2 ± 1,8 d	3,4 ± 2,9 d	NA	NA
<b>Erlebach <sup>42</sup></b>	10 h (2- 761)	9 h (3- 1,01)	8 ± 10 d	7,8 ± 13,7 d	13,7 ± 9,7 d	14,9 ± 13,8 d

**Tabelle 18: Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, im Krankenhaus sowie Beatmungszeit im Vergleich [h= Stunden, d=Tage, Median (unteres Quartil; oberes Quartil), Mittelwert ± Standartabweichung, NA=keine Angabe]**

Die differierenden absoluten Zeiten in den jeweiligen Studien haben unterschiedliche Ursachen. Einerseits ist die retrospektive Analyse der jeweiligen Zeiten nicht immer einheitlich erhoben worden, andererseits hat auch die krankenhausinterne Politik einen Einfluss auf die jeweiligen Aufenthaltszeiten. Die Tendenz, dass ViV-TAVI-Patienten kürzer beatmet werden, weniger Zeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus verbringen, ist jedoch auch in den anderen Studien

zu beobachten<sup>40,41</sup>. Erlebach et al. beobachteten in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen der redo-sAVR und ViV-TAVI, untersuchten aber auch ein generell gesünderes Patientenkollektiv<sup>42</sup>.

Die geringere Invasivität der ViV-TAVI-Methode ermöglicht eine kürzere prozedurale/operative Dauer der Aortenklappenimplantation, eine schnellere Extubation und eine schnellere postoperative Rehabilitation.

#### **4.5 Entscheidung des Herzteams bei erneutem AKE**

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Studie besteht darin, die Kriterien zu untersuchen, die in der präoperativen Evaluation eine Entscheidung des Herzteams zugunsten der redo-sAVR bzw. ViV-TAVI im untersuchten Patientenkollektiv eine substantielle Rolle gespielt haben – und darüber hinaus zusätzlich in der künftigen Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollten.

Das Alter der ViV-TAVI-Patienten in der vorliegenden Studie war fast identisch mit dem Alter aus dem valve-in-valve registry  $77,6 \pm 9,8$  Jahren<sup>6</sup>. Sowohl in der vorliegenden als auch in anderen Studien zeigte sich, dass das Alter der ViV-TAVI-Patienten im Vergleich zu der redo-sAVR-Kohorte signifikant höher ist<sup>22,40,42</sup>. In der Übersichtsarbeit von Gozdek et al., in der 342 Patienten aus fünf Studien analysiert worden waren, zeigte sich, dass die ViV-TAVI-Patienten im Durchschnitt fünf Jahre älter waren als die mit redo-sAVR behandelten Patienten<sup>47</sup>. Es ist durchaus plausibel, dass Patienten der ViV-TAVI im Schnitt älter sind, da diese häufig – wie in der eigenen Studie auch beobachtet – ein höheres Risikoprofil aufweisen und vor diesem Hintergrund öfter eine ViV-TAVI-Behandlung bevorzugt wird. Es existiert aktuell kein Goldstandard zur Behandlung älterer Patienten mit degenerierter biologischer Aortenklappenprothese. Die Möglichkeit der ViV-TAVI-Behandlung führt nicht nur zur zusätzlichen Rekrutierung von älteren Patienten mit biologisch degenerierten Aortenklappenprothesen. Vielmehr sichert sie zusammen mit der redo-sAVR eine erweiterte sowie individualisierte Behandlungsmöglichkeit für diese Patienten<sup>40</sup>.

Patienten der ViV-TAVI-Gruppe waren präoperativ häufiger von pulmonaler Hypertonie (syst. PAP >55 mmHg) betroffen als Patienten der redo-sAVR-Gruppe ( $p=0,074$ ). Erlebach et al. beschreiben einen signifikanten Unterschied hinsichtlich pulmonaler Hypertonie zwischen der ViV-TAVI-Gruppe 56% und der redo-sAVR-Gruppe 19% ( $p<0,001$ )<sup>42</sup>. In dem EuroSCORE II

Risikostratifizierungsmodell geht die pulmonale Hypertonie als ein multiplizierender Risikofaktor ein <sup>33</sup>. Diese Beobachtung kann mit dem höheren Alter der ViV-TAVI-Gruppe erklärt werden, da im hohen Alter die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie steigt und – wesentlich in diesem Zusammenhang – mit einer zunehmenden Ventrikeldysfunktion aufgrund der länger bestehenden linksseitigen Herzklappenerkrankung einhergeht. Auch zeigt sich, dass die pulmonale Hypertonie eine häufige Begleiterkrankung von Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose ist <sup>49</sup>.

Von einer AS oder einem kombinierten Vitium war mit signifikantem Unterschied, präoperativ die Gruppe C im Vergleich zur Gruppe B häufiger betroffen. Erlebach et al. berichten ebenfalls von 82% in der ViV-TAVI-Gruppe und von 42% in der redo-sAVR-Gruppe, die eine AS oder ein kombiniertes Vitium hatten – und somit von einer mit dieser Studie vergleichbaren Verteilung <sup>42</sup>. Bei Silaschi et al. war im Gegensatz hierzu der Anteil der Patienten in der ViV-TAVI-Gruppe mit einer AS oder einem kombinierten Vitium mit 62% gegenüber 62,7% in der redo-sAVR-Gruppe fast identisch <sup>40</sup>. Dvir et al. verweisen in ihrer Studie auf einen hohen prozentualen Anzahl von Patienten (69,7%), die präoperativ eine AS oder ein kombiniertes Vitium hatten <sup>6</sup>. Weiterhin berichten sie, dass es keinen Unterschied des präoperativ ermittelten Mortalitätsrisikos (EuroSCORE I, STS-score) zwischen den Entitäten des Aortenklappenitiums gebe. Jedoch seien ein höherer BMI (Stenose Gruppe  $27,7 \pm 4,8$ ), eine größere Anzahl von weiblichen Patienten (52%) und ein höherer BSA (Stenose Gruppe  $1,98 \pm 0,24 \text{ m}^2$ ) signifikant mit einer AS assoziiert <sup>6</sup>. In der vorliegenden Studie waren in der Gruppe C im Vergleich mehr weibliche Patienten als in Gruppe B und mit einem BMI von  $26,6 (24,2; 29,5)$  und BSA von  $1,9 \pm 0,2 \text{ m}^2$  die Werte der Patienten zwar nicht signifikant, jedoch höher als in der Gruppe B. Diese Werte gleichen den Werten von Dvir et al. und könnten den höheren Anteil an Patienten mit einer AS oder einem kombinierten Vitium in der ViV-TAVI-Gruppe erklären <sup>6</sup>. Die relative Kontraindikation für eine ViV-TAVI-Prozedur, die AI mit paravalvulärer Leckage, könnte zusätzlich den höheren Anteil an Patienten mit AS oder einem kombinierten Vitium in den ViV-TAVI-Gruppen erklären.

Ein weiteres relevantes Kriterium für die Entscheidung des Herzteams ist das präoperative chronische Nierenversagen, das bei Patienten der ViV-TAVI-Gruppe häufiger vorkommt als bei Patienten der redo-sAVR-Gruppe. Hier lag in der vorliegenden Studie signifikant und bei Ejiofor et al. ein knapp nicht signifikanter Unterschied ( $p=0,063$ ) des präoperativen Vorliegens von chronischem Nierenversagen zwischen der ViV-TAVI-Gruppe und der redo-sAVR-Gruppe vor <sup>41</sup>. Zu erwähnen sind darüber hinaus Patienten der Gruppe C (13%) mit chronischem

Nierenversagen, die aufgrund ihrer Dialysepflichtigkeit alle ausschließlich mit der ViV-TAVI behandelt wurden. Erlebach et al. berichten über einen Patienten (2%) der ViV-TAVI-Patientengruppe, der aufgrund von Dialysepflichtigkeit ausschließlich mit dem ViV-TAVI behandelt werden konnte <sup>42</sup>. Die Studie von Dvir et al. umfasste 48,8% Patienten mit präoperativem chronischen Nierenversagen und wies somit einen niedrigeren Prozentsatz als in der eigenen Studie aus <sup>6</sup>. Das chronische Nierenversagen geht als ein multiplizierender Risikofaktor auch in das EuroSCORE Risikostratifizierungsmodell ein <sup>33</sup>. Patienten mit einem dialysepflichtigen Nierenversagen haben eine generell geminderte Lebenserwartung und ein hohes Operationsrisiko. Diese Faktoren spielen bei der Entscheidung zugunsten einer ViV-TAVI eine wesentliche Rolle. Darüber hinaus sind ältere Patienten mit einem höheren Risikoprofil – in denen bevorzugt eine ViV-TAVI implantiert wird – häufiger von chronischem Nierenversagen betroffen als jüngere Patienten.

Der Zustand nach Koronararterienbypass-Operation zum Operations-/Interventionszeitpunkt ist bei der Silaschi et al.-Studie in der ViV-TAVI-Gruppe – wie auch in der vorliegenden Arbeit – knapp nicht signifikant häufiger als in der redo-sAVR-Gruppe <sup>40</sup>. Es berichten jedoch Erlebach et al. von einem signifikanten Unterschied der beiden Vergleichsgruppen ( $p=0,001$ ) <sup>42</sup>. Bevor die Patienten in der Ejiofor et al.-Studie anhand des Risikoscores gepaart wurden, zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied ( $p=0,012$ ) <sup>41</sup>. Indirekt fließt der Zustand nach Koronararterienbypass-Operation zum Operations-/Interventionszeitpunkt als generelle herzchirurgische Voroperation in das EuroSCORE II Risikostratifizierungsmodell als multiplizierender Faktor mit ein <sup>33</sup>. Bekannt ist ein höheres perioperatives Risiko nach vorheriger Koronararterienbypassoperation <sup>50,51</sup>. Bei einer medianen Sternotomie besteht hier vor allem die Gefahr der Verletzung eines intakten Koronararterienbypasses. Dieses Risiko kann für die Entscheidung zugunsten der ViV-TAVI-Methode ausschlaggebend sein.

Die Mehrheit der Patienten der ViV-TAVI-Gruppe hatte zum Operations-/Interventionszeitpunkt im Vergleich zur redo-sAVR, wenn auch knapp nicht signifikant eine biologische Aortenklappenprothese mit Gerüst implantiert. Im valve-in-valve-registry hatte die Mehrheit der Patienten (79,7%) eine biologische Aortenklappenprothese mit Gerüst zum Operations-/Interventionszeitpunkt implantiert <sup>6</sup>. In der ViV-TAVI-Gruppe von Silaschi et al. waren ein hoher Anteil (85,9%) an biologischen Aortenklappenprothesen mit Gerüst vorimplantiert, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur redo-sAVR-Gruppe, die mit 79,7% ebenfalls eine biologische Aortenklappenprothese mit Gerüst implantiert hatten <sup>40</sup>. Ejiofor et al. untersuchten in der Studie ausschließlich nur Patienten, die eine Aortenklappenprothese mit Gerüst hatten <sup>41</sup>. Die

Präferenz für ViV-TAVI bei biologischen Aortenklappenprothesen mit Gerüst liegt unter anderem an der einfacheren technischen Durchführung. Prothesen mit Gerüst können, sofern sie radiologisch darstellbar sind, den Operateuren anatomische Marker geben, um die Implantation korrekt durchzuführen – bei gerüstoffreien Prothesen ist dies erschwert und kann bei Malpositionierung der Klappenprothese zu schweren prozeduralen Komplikationen führen.

Die Entscheidung des Herzteams zugunsten eines redo-sAVR oder ViV-TAVI muss vor allem auch auf anatomische Gegebenheiten der Aortenwurzel basieren. Der redo-sAVR sollte die Therapie im Falle einer die erfolgreiche Implantation von ViV-TAVI erschwerenden Aortenkonfiguration sein. In diesen erschwerenden Fällen besteht insbesondere die Gefahr der koronaren Obstruktion, bei der die Aortenwurzelgeometrie eine zentrale Rolle spielt. Es erwähnen Grubitzsch et al., dass die Wahl einer zu großen Klappenprothese, die Geometrie der Aortenwurzel (zylindrische Konfiguration mit einem Sinusdiameter, der nicht größer ist als der Annulusdiameter), die Klappenimplantationstechnik (subkoronare Implantationstechnik), vorherig implantierte biologische gerüstoffreie Perikard Prothesen – Klappensegel hier meist höher reichend – sowie voluminöse Kalzifikationen der Klappensegel dieses Risiko erhöhen<sup>22</sup>. Eine Obstruktion koronarer Ostien nach Prothesenimplantation trat bei 4,3% der Patienten in der eigenen und bei 2% in der Dvir et al.-Studie auf<sup>6</sup>. Beide von Obstruktion koronarer Ostien betroffene Patienten hatten in der eigenen Studie zuvor eine gerüstofffreie Klappenprothese implantiert bekommen. Auch Dvir et al. erwähnen, dass gerade bei gerüstofffreien Klappenprothesen, bei denen keine Kalzifikation vorliegt und somit die anatomischen Marker fehlen, eine optimale Platzierung der Klappenprothese während der Implantation erschwert ist<sup>6</sup>. In der eigenen Studie war bei 8,7% und bei Dvir et al. bei 5,7% aufgrund einer Prothesendislokation innerhalb der ViV-TAVI-Prozedur eine erneute ViV-TAVI-Prothesenimplantation erforderlich<sup>6</sup>. Bei drei Patienten in der eigenen Studie war die neu implantierte Aortenklappenprothese zu klein und in einem Fall wurde die Prothese zu tief implantiert. Die unterschiedlichen Häufigkeiten können mit der im Vergleich zur eigenen Studie deutlich größeren Kohortengröße erklärt werden. Um das Risiko der koronaren Obstruktion sowie der Prothesendislokation zu minimieren, ist daher die genaue Planung der Prozedur vor allem mit Hilfe von präprozedural durchgeführten bildgebenden Verfahren von großer Bedeutung<sup>22,52,53</sup>. Die Mehrschicht-Computertomographie wird als das geeignetste bildgebende Verfahren betrachtet, um die Aortenwurzelanatomie zu erfassen. Auf dieser diagnostischen Basis ist das Herzteam in der Lage, die optimale Prothese und Implantationsstrategie zu definieren

22,40-42,54

Begleitende kardiale Erkrankungen, die simultan zur Re-Aortenklappenimplantation behandelt werden müssen, erfordern häufiger ein konventionell offen chirurgisches Verfahren. Sofern eine Sternotomie aufgrund eines erforderlichen Begleiteingriffes erfolgen muss, wird der erneute AKE auch simultan offen chirurgisch durchgeführt. In der vorliegenden Studie war dies in den Ergebnissen signifikant ersichtlich.

Ejiofor et al. beschreiben, dass das Letalitätsrisiko unter Verwendung des STS-Score der ViV-TAVI 7,54% ± 3,0% signifikant höher lag als bei der redo-sAVR-Gruppe 4,36% ± 3,1% (p=0,001) <sup>41</sup>. Weitere Studien zeigen unter Verwendung des EuroSCORE ebenfalls ein signifikant höheres operatives Letalitätsrisiko der ViV-TAVI-Gruppe gegenüber der redo-sAVR-Gruppe <sup>40,42,54</sup>. Auch wenn in der eigenen Studie kein signifikanter Unterschied zwischen dem EuroSCORE II-Ergebnis der Gruppe B vs. Gruppe C festgestellt wurde, bestätigt sich jedoch der in der Literatur beschriebene Trend von einem höheren präoperativ berechneten erwarteten Letalitätsrisiko der ViV-TAVI-Gruppe. Das erwartete Letalitätsrisiko hat deutlichen Einfluss auf die Entscheidung des Herzteams, da mit der ViV-TAVI-Methode eine weniger invasive Implantationsmethode zur Verfügung steht, von der vor allem ausgewählte Hoch-Risikopatienten profitieren können. Da der EuroSCORE II sich nur auf operative kardiovaskuläre Eingriffe bezieht und damit die ViV-TAVI nicht erfasst und der redo-sAVR-Eingriff in der EuroSCORE II-Kohorte unterrepräsentiert ist, wäre eine Entscheidung des Herzteams ausschließlich auf Basis des EuroSCORE II als kritisch zu betrachten. Als Orientierung gebender Risikoscore sollte er jedoch Einfluss auf die Entscheidung haben.

Bei Patienten, denen aufgrund einer ViV-TAVI der Effekt des Patienten-Prothesen Mismatches (PPM) droht, wird bevorzugt eine re-sAVR durchgeführt. Silaschi et al. berichten, dass bei vorliegender schwerer PPM ein konventioneller offener chirurgischer AKE erfolgte <sup>40</sup>. Das valve-in-valve registry berichtet, dass eine ViV-TAVI bei vorliegender schwerer PPM nur in Ausnahmefällen durchzuführen ist, da diese keine effektive Vergrößerung der Aortenklappenöffnungsfläche, keine verbesserten transvalvuläre Gradienten und im allgemeinen keine verbesserte Hämodynamik bietet <sup>6</sup>. Weitere potentielle Kontraindikationen für eine ViV-TAVI sind die AI mit paravalvulärer Leckage, die Aortenklappenendokarditis und die Aortenklappenthrombose <sup>6</sup>.

Die Option der ViV-TAVI bei degenerierter biologischer Aortenklappenprothese und die erzielten guten Ergebnisse unterstützen den Trend, auch schon jüngeren Patienten bei Erst-AKE eine biologische Klappenprothese zu implantieren. Eine initial mechanisch implantierte

Aortenklappenprothese bei einem jungen Patienten erfordert im Gegensatz zur biologischen Aortenklappenprothese eine lebenslange Antikoagulation mit dem dazugehörigen erhöhten Blutungsrisiko und hat bei Dysfunktion der Klappenprothese, keine interventionelle Alternative zum erneuten AKE. Die Größe der gewählten biologischen Klappenprothese ist bei dem Erst-AKE mit Blick auf einen möglichen Zweitklappenersatz bei Degeneration von besonderer Bedeutung. Bei initial zu klein gewählter Klappenprothese kann dem Patienten die Option einer ViV-TAVI verwehrt bleiben <sup>6</sup>. Denn eine Klappenöffnungsflächenvergrößerung kann zwar in der ViV-TAVI-Methode durch eine Sprengung des Prothesenrings erreicht werden, allerdings eignen sich hierfür nicht alle Klappenprothesen. Eine in der ViV-TAVI-Methode implantierte zu kleine Klappenprothese kann zu einer weiteren Klappenöffnungsverkleinerung, somit zu einer PPM und den damit verbundenen Komplikationen führen.

Zusammenfassend kann unter Berücksichtigung der eigenen Studienergebnisse aufgrund nachfolgender verallgemeinernder Kriterien zwischen redo-sAVR und ViV-TAVI entschieden werden – bei vorherrschendem Trend, dass bei Erst-AKE häufiger biologische Prothesen bei jüngeren Patienten implantiert werden:

	<b>redo-sAVR</b>	<b>ViV-TAVI</b>
Hohes operatives Letalitätsrisiko	-	+
- hohes Alter ( $\geq 75$ Jahre)	-	+
- kompensierte CNI + dialysepflichtige CNI	-	+
- hoher systolischer pulmonal-arterieller Druck ( $>55$ mmHg)	-	+
Vorherige Koronararterien-Bypass-Operation mit intakten Bypass-Gefäßen	-	+
Notwendige kardiovaskuläre Begleitoperation	+	-
Gefahr eines Patienten-Prothesen Mismatch	+	-
Gerüstfreie vorimplantierte Aortenklappenprothese	+	-
Gefahr der koronaren Obstruktion durch ViV-TAVI (geringe Abstände zwischen Anulus und Koronarostien; gerüstfreie Klappenprothese in subkoronarer Implantationstechnik und/oder	+	-

hochragenden Taschen; prominente Verkalkungen; Gerüstprothesen mit außen liegenden Taschen; ungünstige (zylindrische) Geometrie der Aortenwurzel)		
Aortenklappeninsuffizienz mit paravalvulärer Leckage	+	-

**Tabelle 19: Herzteamsentscheidung Re-Intervention [„+“ = Kriterium pro Implantationsmethode, „-“ Kriterium contra Implantationsmethode]**

Bei Patienten mit gegenläufigen Befunden, wie z.B. einem sehr hohen operativen Letalitätsrisiko, aber eine anatomisch schlechte Eignung bzw. Indikation zu Kombinationseingriffen, ist in Abhängigkeit der prognostizierten Lebenserwartung sowie dem Anspruch des Patienten hinsichtlich körperlicher Belastungsfähigkeit, ein zuwartendes Verhalten ohne Intervention oder eine Hochrisiko-Intervention (z. B. mit Sicherung der Koronarostien mittels Koronarstent oder Inzision der Prothesentaschen – BASILICA Methode) zu erwägen <sup>55</sup>. Zudem muss bei bestehender Indikation für Kombinationseingriffe zwischen dem operativen Letalitätsrisiko und der Dringlichkeit der Notwendigkeit des Begleiteingriffs abgewogen werden. Hier kann in Einzelfällen eine ViV-TAVI die bevorzugte Therapieoption sein. Für diese Entscheidungen bedarf es eines erfahrenen Herzteams, das für den individuellen Patienten das geeignete Therapiekonzept festlegt.

#### **4.5.1 Herzteamsentscheidung bei primärem Aortenklappenersatz**

Bei der Wahl der primären Aortenklappenprothese müssen der Wunsch des Patienten und seine individuellen Risikofaktoren sowie die prognostizierte Lebenserwartung berücksichtigt werden. Die Wahl der mechanischen Aortenklappenprothese sollte bei Patienten unter 60 Jahren aufgrund ihrer theoretisch unbegrenzten Haltbarkeit erwogen werden. Insbesondere bei Patienten mit einem Risiko für beschleunigte strukturelle Klappendegeneration oder Patienten, die bei zukünftiger erneuter Klappenprothesenoperation einem hohem Letalitätsrisiko ausgesetzt wären

und Patienten, die keine Kontraindikation für eine lebenslange Antikoagulation vorweisen<sup>23</sup>. Mit der ViV-TAVI steht eine im Vergleich zur redo-sAVR risikoärmere und geringer invasive Behandlungsalternative bei degenerierter biologischer Aortenklappenprothese zur Verfügung. Somit können auch bei jungen Patienten oder Patienten mit erhöhtem Risiko bei Reoperation die Vorteile einer biologischen Aortenklappenprothese genutzt und die Entscheidung zugunsten einer biologischen Aortenklappenprothese getroffen werden. Um eine sichere Implantation einer im Verlauf notwendigen ViV-TAVI gewährleisten zu können, sollte bei der primären Aortenklappenersatzoperation eine biologische Aortenklappenprothese mit Gerüst gewählt werden. Bei fehlenden anatomischen röntgendichten Markern im Bereich der degenerierten primären biologischen Aortenklappenprothese ist eine korrekte intrainerventionelle Positionierung der ViV-TAVI Klappenprothese erschwert und somit die Gefahr der Malpositionierung oder Dislokation der ViV-TAVI Klappenprothese erhöht.

Darüber hinaus ist eine ausreichende Klappenprothesengröße des primär implantierten biologischen Aortenklappenersatzes notwendig, sodass ein Patienten-Prothesen-Mismatch – begründet durch einen zu klein gewählten Annulusdiameter – vermieden wird.

## **4.6 Limitationen**

Diese Untersuchung beinhaltet alle für retrospektive Studien typischen Limitationen. Die Patienten wurden nicht randomisiert auf die Interventions-/Operationsverfahren aufgeteilt, sondern unterlagen einem Selektionsprozess des Herzteams. Die Kohorte ist aufgrund der Häufigkeit der Erkrankungen und der durchgeführten Prozeduren relativ klein und heterogen.

Die Operationen und Interventionen zum erneuten AKE wurden von verschiedenen Ärzten durchgeführt. Dies kann bei der ViV-TAVI und der redo-sAVR Einfluss auf die Eingriffszeiten haben. Zusätzlich können die Erfahrung des Operateurs und die Durchführung das Ergebnis der Operation/Intervention beeinflussen. Vereinzelt konnten klinische und Follow-up-Daten nicht erhoben werden.

## 4.7 Ausblick

Seit der Verfügbarkeit von katheter-basierten Aortenklappenimplantationen besteht bei Patienten mit degenerierten biologischen Aortenklappenprothesen die Möglichkeit, einen erneuten Aortenklappenersatz anhand einer nochmaligen offenen chirurgischen Aortenklappenersatzoperation (redo-sAVR) oder einer Valve-in-Valve-Transkatheter-Aortenklappenimplantation (ViV-TAVI) durchzuführen.

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es noch keine Studien zu Langzeitresultaten (>10 Jahre) der ViV-TAVI. Langzeitstudien könnten den Trend der vorhandenen mittelfristigen Ergebnisse weiter bestätigen <sup>6,32,47</sup>, neue Komplikationen aufzeigen, gegebenenfalls die Indikationen zur Anwendung erweitern und die Vergleichbarkeit mit der bereits in Langzeitstudien untersuchten redo-sAVR <sup>14,15,18,24</sup> erhöhen. Insbesondere sollten kontinuierlich Strategien entwickelt und untersucht werden, um Komplikationen der ViV-TAVI zu minimieren. Zur Sicherung der Koronarostien besteht bereits heute mit der BASILICA-Methode eine effektive Methode durch Inzision der Prothesentaschen – wenn auch als Hochrisikointervention – die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer koronaren Obstruktion zu verringern <sup>55</sup>. Darüber hinaus konnte in der Literatur gezeigt werden, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten verringert, wenn bei der ViV-TAVI eine Klappenprothese mit einem zu geringem Durchmesser implantiert wird <sup>6</sup>. Aufgrund der fehlenden Fähigkeit älterer vorimplantierter Klappenprothesenmodelle im Durchmesser zu expandieren, kann hier eine Lösung in der von Edwards Lifesciences Corporation© entwickelten Edwards Inspiris Resilia® Bioprothese gesehen werden (Vermeidung einer PPM), deren Klappenring sich im Falle einer valve-in-valve-Prozedur aufdehnen lässt. Es existiert jedoch bis dato noch keine an Menschen durchgeführte Studie, die diese Bioprothese untersucht hat <sup>56</sup>. Bei neueren vorimplantierten Prothesentypen besteht mit der „Bioprosthetic Valve Fracturing Procedure“ die Möglichkeit, bei der ViV-TAVI eine für den Patienten geeignete Klappenprothesengröße zu verwenden <sup>57</sup>. Unter Berücksichtigung dieser oben genannten neu entwickelten Behandlungsstrategien sind mittelfristige und langfristige Resultate ausstehend und erforderlich.

Es ist eine kontinuierliche Datenermittlung und Auswertung hinsichtlich Morbidität und Letalität notwendig – und es sollten insbesondere klare Entscheidungskriterien für das Herzteam ermittelt werden, um die Möglichkeiten und Grenzen in der Therapie von Patienten mit degenerierter biologischer Aortenklappenprothese aufzuzeigen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. EUROSTAT. (Accessed 07.02.2017, 2017, at <http://ec.europa.eu/eurostat/>.)
2. Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders; 2012.
3. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2020;68:263-76.
4. Piccardo A, Blossier JD, Le Guyader A, Orsel I, Sekkal S, Cornu E, Laskar M. Fate of aortic bioprostheses: An 18-year experience. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2016;151:754-61.e1.
5. Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2015;63:258-69.
6. 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, Bekerredjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetché 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. The Journal of the American Medical Association 2014;312:162-70.
7. Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Welz A. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2016;64:462-74.
8. Webb JG, Wood DA. Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement. Journal of the American College of Cardiology 2012;60:483-92.
9. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes

- in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009;137:82-90.
10. Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie* 2010.
  11. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2012;105:146-52.
  12. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung 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 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). *European Heart Journal* 2012;33:2451-96.
  13. Webb JG, Dvir D. Transcatheter aortic valve replacement for bioprosthetic aortic valve failure: the valve-in-valve procedure. *Circulation* 2013;127:2542-50.
  14. Aupart MR, Mirza A, Meurisse YA, Sirinelli AL, Neville PH, Marchand MA. Perimount pericardial bioprosthesis for aortic calcified stenosis: 18-year experience with 1133 patients. *The Journal of heart valve disease* 2006;15:768-75; discussion 75-6.
  15. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, 3rd, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *The Annals of Thoracic Surgery* 2015;99:1239-47.
  16. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bédard P, Masters RG, Pipe AL, Mesana TG. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2004;25:364-70.
  17. Davierwala PM, Borger MA, David TE, Rao V, Maganti M, Yau TM. Reoperation is not an independent predictor of mortality during aortic valve surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006;131:329-35.e2.
  18. Onorati F, Biancari F, De Feo M, Mariscalco G, Messina A, Santarpino G, Santini F, Beghi C, Nappi G, Troise G, Fischlein T, Passerone G, Heikkinen J, Faggian G. Mid-term results of aortic valve surgery in redo scenarios in the current practice: results from the multicentre European RECORD (REdo Cardiac Operation Research Database) initiative†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2015;47:269-80.

19. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJM, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008;85:1490-5.
20. Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic Bioprosthetic Valve Durability. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70:1013.
21. Cartlidge TRG, Doris MK, Sellers SL, Pawade TA, White AC, Pessotto R, Kwiecinski J, Fletcher A, Alcaide C, Lucatelli C, Densem C, Rudd JHF, van Beek EJR, Tavares A, Virmani R, Berman D, Leipsic JA, Newby DE, Dweck MR. Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:1107.
22. 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. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017;51:653-9.
23. 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. *European Heart Journal* 2017;38:2739-91.
24. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien SM, Douglas PS, Peterson ED, Developing Evidence to Inform Decisions About Effectiveness-Aortic Valve Replacement Research T. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. *Circulation* 2012;126:1621-9.
25. Leontyev S, Borger MA, Davierwala P, Walther T, Lehmann S, Kempfert J, Mohr FW. Redo Aortic Valve Surgery: Early and Late Outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011;91:1120-6.
26. Böning A, Niemann B, Ennker I, Richter M, Roth P, Ennker J. Are Aortic Valve Reoperations after Primary Replacement with Stentless Heart Valve Prostheses More Demanding than after Stented Biological Prostheses? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;62:475-81.

27. Jamieson WRE, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Fradet GJ, Ling H, Lichtenstein SV. Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure – risk assessment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2003;24:873-8.
28. 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. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1597-607.
29. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch M-A, Landwehr S, Kötting J, Welz A, Zahn R, Cremer J, Figulla HR, Schuler G, Holzhey DM, Funkat A-K, Heusch G, Sack S, Pasic M, Meinertz T, Walther T, Kuck K-H, Beyersdorf F, Böhm M, Möllmann H, Hamm CW, Mohr FW, Böhm GE. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC: Cardiovascular interventions* 2016;9:2541-54.
30. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Davidson MJ, Svensson LG, Akin J. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*;385:2477-84.
31. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller JJ, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1790-8.
32. Webb JG, Mack MJ, White JM, Dvir D, Blanke P, Herrmann HC, Leipsic J, Kodali SK, Makkar R, Miller DC, Pibarot P, Pichard A, Satler LF, Svensson L, Alu MC, Suri RM, Leon MB. Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:2253-62.
33. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012;41:734-45.

34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:1495-539.
35. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series* 2000;894:i-xii, 1-253.
36. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England Journal of Medicine* 1987;317:1098.
37. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-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 (VARC-2)†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012;42:S45-S60.
38. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-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†. *European Heart Journal* 2012;33:2403-18.
39. Edmunds LH, Jr., Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality After Cardiac Valvular Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*;62:932-5.
40. Silaschi M, Wendler O, Seiffert M, Castro L, Lubos E, Schirmer J, Blankenberg S, Reichenspurner H, Schäfer U, Treede H, MacCarthy P, Conradi L. Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses†. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2017;24:63-70.
41. Ejiofor JI, Yammine M, Harloff MT, McGurk S, Muehlschlegel JD, Shekar PS, Cohn LH, Shah P, Kaneko T. Reoperative Surgical Aortic Valve Replacement Versus Transcatheter Valve-in-Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Aortic Valves. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016;102:1452-8.

42. Erlebach M, Wottke M, Deutsch M-A, Krane M, Piazza N, Lange R, Bleiziffer S. Redo aortic valve surgery versus transcatheter valve-in-valve implantation for failing surgical bioprosthetic valves: consecutive patients in a single-center setting. *Journal of Thoracic Disease* 2015;7:1494-500.
43. Pechlivanidis K, Onorati F, Petrilli G, Santini F, Milano A, Torre S, Calzaferri D, Mazzucco A, Faggian G. In which patients is transcatheter aortic valve replacement potentially better indicated than surgery for redo aortic valve disease? Long-term results of a 10-year surgical experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;148:500-8.e1.
44. Kaneko T, Loberman D, Gosev I, Rassam F, McGurk S, Leacche M, Cohn L. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians—minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147:155-62.
45. Eitz T, Fritzsche D, Kleikamp G, Zittermann A, Horstkotte D, Körfer R. Reoperation of the Aortic Valve in Octogenarians. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006;82:1385-90.
46. Faerber G, Zacher M, Reents W, Boergemann J, Kappert U, Boening A, Diegeler A, Doenst T, investigators G. Female sex is not a risk factor for post procedural mortality in coronary bypass surgery in the elderly: A secondary analysis of the GOPCABE trial. *Peer-reviewed journal* 2017;12:e0184038-e.
47. Gozdek M, Raffa GM, Suwalski P, Kolodziejczak M, Anisimowicz L, Kubica J, Navarese EP, Kowalewski M, group S-T. Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2018;53:495-504.
48. Martin J, Heymann A, Basell K, Baron R, Biniek R, Burkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schroder S, Schreiter D, Schuttler J, Schwarzmann G, Stingele R, Tonner P, Trankle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care. *German Medical Science* GMS Publishing House 2010;8:1-38.

49. Alexander L, Hans-Reiner F, Helge M, David H, Joachim K, Andreas B, Christof V, Jochen C, Karl-Heinz K, Rüdiger L, Ralf Z, Stefan S, Gerhard S, Thomas W, Friedhelm B, Michael B, Gerd H, Thomas M, Till N, Armin W, Friedrich WM, Christian WH. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention* 2014;10:850-9.
50. Vistarini N, Aubert S, Leprince P, Pavie A. A simplified surgical approach for aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2009;36:404-6.
51. Stortecky S, Brinks H, Wenaweser P, Huber C, Pilgrim T, Windecker S, Carrel T, Kadner A. Transcatheter Aortic Valve Implantation or Surgical Aortic Valve Replacement as Redo Procedure After Prior Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011;92:1324-31.
52. Duncan A, Davies S, Di Mario C, Moat N. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic stentless bioprosthetic valves: A single-center experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*;150:91-8.
53. Bapat V, Davies W, Attia R, Hancock J, Bolter K, Young C, Redwood S, Thomas M. Use of balloon expandable transcatheter valves for valve-in-valve implantation in patients with degenerative stentless aortic bioprostheses: Technical considerations and results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*;148:917-24.
54. Santarpino G, Pietsch LE, Jessl J, Pfeiffer S, Pollari F, Pauschinger M, Fischlein T. Transcatheter aortic valve-in-valve implantation and sutureless aortic valve replacement: two strategies for one goal in redo patients. *Minerva Cardioangiologica* 2016;64:581-5.
55. Khan Jaffar M, Greenbaum Adam B, Babaliaros Vasilis C, Rogers T, Eng Marvin H, Paone G, Leshnower Bradley G, Reisman M, Satler L, Waksman R, Chen Marcus Y, Stine Annette M, Tian X, Dvir D, Lederman Robert J. The BASILICA Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2019;12:1240-52.
56. Li KYC. Bioprosthetic Heart Valves: Upgrading a 50-Year Old Technology. *Frontiers in - Cardiovascular Medicine* 2019;6:47.
57. Ziccardi MR, Groves EM. Bioprosthetic Valve Fracture for Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement: Rationale, Patient Selection, Technique, and Outcomes. *Interventional cardiology journal* 2019;8:373-82.

## 6. Anhang

### 6.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Daniel Zobel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Chirurgische und interventionelle Behandlung von degenerierten biologischen Aortenklappenprothesen“ 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.

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](http://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.“

28.09.2022

Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift

## 6.2 Publikationen und Präsentationen

### 6.2.1 Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Sebastian Daniel Zobel hatte als Koautor folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publizierte Arbeit: 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. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2017;51:653-9

#### Beitrag im Einzelnen:

Sebastian Daniel Zobel hat die präoperativen, operativen und perioperativen Daten der in dieser Publikation analysierten 52 Patienten mit gerüstoffreien, biologischen Aortenklappenprothesen im vollen Umfang erhoben.

---

Priv.-Doz. Dr. med. Herko Grubitzsch  
Betreuender Hochschullehrer

---

Sebastian Daniel Zobel  
Doktorand

## 6.2.2 Anteilserklärung an erfolgter Präsentation

Vortrag „Redo aortic valve replacement for degenerated bioprostheses: risks and outcome in the transcatheter valve era“ für die 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. 18.02.2018, Leipzig

Sebastian Daniel Zobel hat für den oben genannten Vortrag im vollem Umfang die präoperative, operative, perioperative und Follow-up Datenerhebung, die statistische Analyse und Auswertung der Ergebnisse sowie die Anfertigung der Präsentationsfolien und die Präsentation selbst auf der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie in Leipzig durchgeführt. Die Präsentationsfolien enthielten die in dieser Arbeit ebenfalls dargestellten Abbildungen 5 und 8. Alle dargestellten Daten wurden von Sebastian Daniel Zobel selbst generiert.

---

Priv.-Doz. Dr. med. Herko Grubitzsch  
Betreuender Hochschullehrer

---

Sebastian Daniel Zobel  
Doktorand

### 6.2.3 Publikationsliste

Koautorenschaft

1. 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. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017;51:653-9

## **6.3 Curriculum Vitae**

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



## 6.4 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Herko Grubitzsch für die Überlassung dieses Themas. Im gesamten Zeitraum der Anfertigung dieser Dissertation war seine Betreuung wertvoll und kontinuierlich zuverlässig. Seine vielfältigen interessanten Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge sowie seine hohe Fachkompetenz haben mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen.

Für die bedingungslose Unterstützung und Motivation bedanke ich mich bei meinen Eltern, Elisabeth und Manfred Zobel sowie meiner Schwester Christina Zobel. Insbesondere bedanke ich mich bei meinem Vater für das mehrfache Korrekturlesen und sein großes Engagement zu jeder Zeit während der Fertigstellung dieser Dissertation.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinen Freunden Tim und Max, die mich mit positiven Impulsen innerhalb und außerhalb der Dissertation begleitet haben.

Für die herzliche Aufnahme in Ihrem zu Hause, in dem ich in Ruhe arbeiten konnte, bedanke ich mich bei meiner südafrikanischen Familie.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Ehefrau Leri, die immer an mich geglaubt und mich uneingeschränkt unterstützt und motiviert hat. Ich hätte mir niemand Besseren als dich an meiner Seite wünschen können.