

Aus dem  
CharitéCentrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin  
Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Volkmar Falk

## **Habilitationsschrift**

### **Der Aortenklappenersatz bei jüngeren Patienten: Untersuchungen zur Rolle von gerüsthfreien, biologischen Prothesen im Langzeitverlauf**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Herzchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Torsten Christ**

**Eingereicht: Juni 2017**

**Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries**

**1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Walther**

**2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christof Schmid**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	4
1. Einleitung .....	5
1.1. Erkrankungen der Aortenklappe .....	5
1.1.1. Aortenklappenstenose .....	5
1.1.2. Aortenklappeninsuffizienz.....	6
1.2. Chirurgische Therapie- Möglichkeiten .....	6
1.2.1. Aortenklappenersatz.....	6
1.2.1.1. Mechanische Prothesen.....	6
1.2.1.2. Biologische Prothesen.....	7
1.2.1.2.1. Gestentete biologische Prothesen .....	7
1.2.1.2.2. Gerüstfreie biologische Prothesen .....	8
1.2.1.2.3. Ross-Operation (pulmonaler Autograft) .....	8
1.2.1.2.4. Homografts .....	9
1.2.2. Aortenklappenrekonstruktion .....	9
1.2.3. Transkatheter Aortenklappen-Implantation.....	9
1.3. Konsequenzen für den jüngeren Patienten.....	10
1.4. Gegenstand, Ziele und Fragestellungen der Untersuchungen .....	13
2. Eigene Arbeiten .....	14
2.1. Langzeit-Ergebnisse nach Aortenklappenersatz mit gerüstfreien biologischen Prothesen in jüngeren Patienten .....	14
2.1.1. Morbidität und Mortalität im Langzeit-Verlauf .....	14

2.1.2. Hämodynamische Ergebnisse im Langzeitverlauf .....	23
2.2. Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz mit verschiedenen gerüstfreien biologischen Prothesen in jüngeren Patienten.....	31
2.2.1. Langzeitergebnisse nach Implantation der gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese Edwards Prima Plus .....	31
2.2.2. Langzeitergebnisse nach Implantation der gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese St. Jude Toronto .....	39
2.3. Langzeitergebnisse nach Ross-Operation mit gerüstfreien biologischen Prothesen in Pulmonalklappenposition.....	46
3. Diskussion.....	54
4. Zusammenfassung.....	61
5. Literaturverzeichnis .....	62
Danksagung .....	69
Erklärung .....	71

## Abkürzungen

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
AS	Aortenklappenstenose
bio-AKE	Aortenklappenersatz mit biologischer Prothese
EPP	Edwards Prima Plus
m-AKE	Aortenklappenersatz mit mechanischer Prothese
TAVI	Katheterinterventionelle Aortenklappen-Implantation (transcatheter aortic valve implantation)
ViV-TAVI	Katheterinterventionelle Aortenklappen-Implantation in eine biologische Aortenklappenprothese (valve in valve transcatheter aortic valve implantation)

## **1. Einleitung**

### **1.1. Erkrankungen der Aortenklappe**

Erkrankungen der Aortenklappe sind die häufigsten Herzklappenerkrankungen in Europa [1]. Dabei ist die Aortenklappenstenose etwa 3-mal häufiger als die Insuffizienz; Insuffizienzen treten aber umso häufiger auf, je jünger die Patienten sind [1]. Ätiologisch am häufigsten sind degenerative Klappenvitien, gefolgt von kongenitalen und rheumatischen Ursachen [1]. Der Schweregrad der Erkrankung wird echokardiographisch festgestellt und zusammen mit der klinischen Symptomatik des Patienten und dessen Nebenerkrankungen in die Therapieplanung einbezogen [2, 3]. Im Allgemeinen steht bei gering- und mittelgradigen Vitien die medikamentöse Therapie im Vordergrund, während bei hochgradigen Vitien die Operation/ Intervention die Therapie der Wahl darstellt. Die typische initiale klinische Symptomatik sind Belastungsdyspnoe und/oder verminderte Belastbarkeit. Später zeigen sich Synkopen, Angina pectoris und Herzversagen als Zeichen der Erkrankung.

#### **1.1.1. Aortenklappenstenose**

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine chronisch-progressive Erkrankung, wobei die Patienten eine asymptomatische Periode durchleben, bevor die Krankheit symptomatisch wird. Auch nach echokardiographischer Diagnose der hochgradigen Stenose kann noch ein asymptomatisches Intervall vorliegen bzw. folgen. Die Länge dieses Zeitintervalls ist individuell unterschiedlich, endet jedoch meist innerhalb von 5 Jahren und beinhaltet ein Risiko für den plötzlichen Herztod von  $\leq 1$  % pro Jahr [4]. Dabei muss beachtet werden, dass ein beträchtlicher Teil dieser asymptomatischen Patienten vor Eintreten von Symptomen einen operativen Klappenersatz erhält. Bei Entwicklung der Spät-Symptome steigt das Risiko erheblich und es besteht ein

mittleres Überleben von 5 Jahren nach Auftreten von Angina pectoris, von 3 Jahren nach einer Synkope und von 2 Jahren nach einer kardialen Dekompensation [5].

### **1.1.2. Aortenklappeninsuffizienz**

Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) ist entweder durch eine Erkrankung der Klappen-taschen an sich oder einer Veränderung der Geometrie der Aortenwurzel bedingt. Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Insuffizienz und normaler linksventrikulärer Funktion besteht nur ein niedriges Risiko. Allerdings steigt bei kardialer Dilatation (linksventrikulärer endsystolischer Diameter  $\geq 50$  mm) das Risiko zu Versterben bzw. Symptome oder eine linksventrikuläre Dysfunktion zu entwickeln auf 19 % pro Jahr [6]. Bei vorhandenen Symptomen steigt die Mortalität bei Patienten ohne chirurgische Behandlung auf bis zu 24.6 % pro Jahr [7].

## **1.2. Chirurgische Therapie- Möglichkeiten**

### **1.2.1. Aortenklappenersatz**

#### **1.2.1.1. Mechanische Prothesen**

Der erste Aortenklappenersatz wurde 1960 mit einer mechanischen Prothese durchgeführt (m-AKE) [8]. Die damals eingesetzten Kugel-Käfig-Prothesen durchliefen eine stetige Weiterentwicklung und wurden von den Kippscheibenprothesen abgelöst, welche wiederum später von den aktuell verwendeten Zweiflügel-Prothesen ersetzt wurden. Ein Vorteil der m-AKE´s ist ihre sehr gute Hämodynamik, welche denen von bio-AKE´s überlegen ist [9]. Zustande kommt dies durch ihre sehr schmalen Bauteile und den hohen Öffnungswinkel der Prothesenflügel von 70-90° [9]. Vorteilhaft ist weiterhin ihre ausgezeichnete Haltbarkeit, wodurch praktisch kein primäres Prothesenversagen auftritt [10]. Prothesenfehlfunktionen treten aber dennoch auf und

beruhen meist auf Infektionen oder der Bildung von Bindegewebsspannus oder Thromben. Dadurch kommt es zu einer Re-Operationsrate an der Prothese von 10 % innerhalb von 15 Jahren [10]. Großer Nachteil aller m-AKE´s ist, dass eine lebenslange Antikoagulation benötigt wird. Durch diese Therapie steigt das Risiko von Blutungsereignissen auf 51 % in 15 Jahren [10]. Zusätzlich kann es bei unzureichender Antikoagulation zu Embolien oder Bildung von Thromben an der Klappe kommen, welche wiederum eine Re-Operation bedingen kann.

#### **1.2.1.2. Biologische Prothesen**

Der Begriff biologischer Aortenklappenersatz (bio-AKE) beinhaltet eine Vielzahl an Prothesen. Bei allen diesen Prothesen besteht primär keine Notwendigkeit für eine Lang-Zeit Antikoagulation. Allerdings können Begleiterkrankungen der Patienten diese Therapie indizieren. Mit fortschreitender Implantationszeit degenerieren diese Prothesen jedoch, was zum Klappenversagen und konsekutiver Re-Operation/Intervention führt. Hämodynamisch zeigen sie (wie unter 1.2.1.1 erläutert) schlechtere Resultate als m-AKE´s [9].

##### **1.2.1.2.1. Gestentete biologische Prothesen**

Bei dieser Art der Prothesen werden Xenografts, das heißt entweder speziell behandelte komplette Schweineaortenklappen oder tierisches Perikard, welches zu einer Aortenklappe vernäht wird, verwendet. Diese Prothesen werden dann auf einen speziellen Ring aufgenäht, welcher wiederum in den Aortenklappenring eingenäht wird. Langzeit-Ergebnisse sind zufriedenstellend. Bei älteren Patienten zeigt sich ein Langzeit-Überleben, welches sogar über dem der Normalbevölkerung liegt [11]. Die Haltbarkeit dieser Prothesen ist jedoch vom Alter der Patienten abhängig, wobei bei jüngeren Patienten eine geringe Haltbarkeit vorliegt [10]. Dementsprechend variieren

die Re-Operationsraten je nach Studienpopulation sehr stark. 15-Jahres-Raten bewegen sich zwischen ~41 % und ~91 % [11–13].

#### **1.2.1.2.2. Gerüstfreie biologische Prothesen**

In den 1990er Jahren wurden gerüstfreie biologische Prothesen entwickelt. Durch den Verzicht auf ein Gerüst wird eine bessere Hämodynamik der Xenografts erreicht [9, 14, 15]. Die gerüstfreie Konstruktion brachte aber auch eine schwierigere Implantation mit sich, was sich in einer signifikant längeren Aortenabklemmzeit und Zeit am kardiopulmonalen Bypass niederschlägt [16]. Mittelfristige Daten zeigen einen Überlebensvorteil nach Implantation dieser Prothesen verglichen mit gestenteten Xenografts [16]. Ebenso zeigt sich mittelfristig eine gute Haltbarkeit [17, 18]. Langfristige Resultate, welche den positiven Einfluss der verbesserten Hämodynamik auf Überleben und Haltbarkeit stützen, sind aktuell jedoch noch nicht verfügbar.

#### **1.2.1.2.3. Ross-Operation (pulmonaler Autograft)**

Die Ross-Operation beinhaltet den Transfer der Pulmonalklappe des Patienten in die Aortenklappenposition und den Ersatz der Pulmonalklappe mit einem Xenograft. Vorteilhaft ist die Prozedur vor Allem bei Kindern, wo der Autograft und der neue Aortenklappenannulus mit dem Kind mitwachsen können, was keine andere biologische Prothese ermöglicht. Die Ross-Operation verspricht eine exzellente Hämodynamik, ein hohes Langzeit-Überleben und niedrige Re-Operationsraten [19, 20]. Es wird allerdings viel Erfahrung benötigt, die Operationszeit und die Zeit am kardiopulmonalem Bypass sowie die Aortenabklemm-Zeit verlängern sich [20]. Ebenso nimmt das Risiko von Blutungen, Stenosen der Pulmonalklappenprothese sowie Dilatation der nativen Aortenwurzel und damit Rückkehr einer Aortenklappeninsuffizienz zu [20]. Ursprünglich wurden für den



Pulmonalklappenersatz Homografts verwendet [19]. Mit Einführung der gerüstfreien biologischen Prothesen stellte sich eine Alternative dar. Langzeit-Daten über deren Einsatz als Pulmonalklappenersatz existieren jedoch bislang nicht.

#### **1.2.1.2.4. Homografts**

Ein weiterer Vertreter der Bioprothesen ist der Homograft, das heißt die menschliche Spenderklappe. Diese Klappen werden aufgrund fehlender Verfügbarkeit nur in unter 1 % der Aortenklappen-Operation eingesetzt. Studien zeigen jedoch keine bessere Haltbarkeit als bei gestenteten Xenografts und sogar eine schlechtere Haltbarkeit als bei gerüstfreien Xenografts [20, 21].

#### **1.2.2. Aortenklappenrekonstruktion**

Mehrere Möglichkeiten der Rekonstruktion der Aortenklappe (AKR) werden aktuell angewendet. Meist kommen sie zum Einsatz, wenn keine Verkalkungen der Taschen der Aortenklappen vorliegen oder eine Erkrankung der Aortenwurzel bei intakten Klappentaschen besteht. Ergebnisse dieser Verfahren sind zum Teil hervorragend [22]. Andere Studien zeigen jedoch eher ernüchternde Resultate [23]. Da die Indikation zu diesen Eingriffen jedoch nur selten gegeben ist, spielen sie neben den Routineverfahren des mechanischen und biologischen Klappenersatzes in der täglichen Praxis eine eher untergeordnete Rolle [2, 3].

#### **1.2.3. Transkatheter Aortenklappen-Implantation**

Dieses neuartige Verfahren wurde 2002 erstmals durch Cribier durchgeführt [24]. Bei dieser Prozedur wird die erkrankte Aortenklappe nicht entfernt, sie wird entweder durch Ballonvalvuloplastie oder durch die per Katheter in die Aortenklappenposition vorgebrachte biologische Prothese in die Wand der Aortenwurzel gedrückt (TAVI). Die biologische Prothese ist dabei auf einen speziellen faltbaren Stent aufgebracht,

welcher ein Einbringen über kleine arterielle Schleusen ermöglicht. Nach anfänglicher Behandlung von inoperablen Patienten wurden später auch Hoch-Risiko-Patienten und anschließend Patienten mit mittlerem Operationsrisiko behandelt [25–28]. Das Verfahren wurde seit seiner Einführung stetig weiterentwickelt, sodass neben der initial nur möglichen Behandlung der Aortenklappenstenose nun auch bestimmte Fälle der Insuffizienz behandelt werden können [29]. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist die ViV-TAVI, wobei eine TAVI-Prothese in einen bio-AKE implantiert wird, um das erhöhte Risiko einer Re-Operation zu umgehen [30]. Aufgrund anatomischer Kontraindikationen (große Aortenwurzel bzw. Aortenannulus (>29 mm), niedriger Abstand von Aortenannulus und Koronarostien, Thromben im linken Ventrikel, Plaques mit mobilen Thromben in der Aorta ascendens oder dem Aortenbogen, Endokarditis, Probleme im Bereich der Zugangswege) ist eine ausgedehnte Bildgebung erforderlich, welche ebenso zur Planung des Prothesentyps notwendig ist [2, 3, 31]. Langzeit-Resultate sind bei diesem neuen Verfahren noch nicht verfügbar. Ein in-vitro Simulationsmodell zeigte jedoch eine eingeschränkte Haltbarkeit von 7,8 Jahren im Gegensatz zu 16 Jahren bei konventionellen bio-AKE's [32]. Klinisch lässt sich diese eingeschränkte Haltbarkeit nicht bestätigen und muss natürlich aufgrund der Weiterentwicklung der TAVI-Prothesen und der TAVI-Prozedur jeweils neu überprüft werden.

### **1.3. Konsequenzen für den jüngeren Patienten**

Aus den bereits angesprochenen Vor- und Nachteilen von mechanischen und biologischen Klappenprothesen ergibt sich in den aktuellen Leitlinien die Empfehlung für biologische Prothesen für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren und für mechanische Prothesen bis zu einem Alter von 60 Jahren. Zwischen 60 und 65 Jahren werden beide Prothesentypen empfohlen. Zusätzlich zum Alter des Patienten wird

noch dem Patientenwunsch und verschiedenen Nebenerkrankungen sowie einer eingeschränkten Lebenserwartung Rechnung getragen [2, 3].

Zum Vergleich von mechanischen und biologischen Klappenprothesen existieren bis jetzt nur drei prospektive randomisierte Studien. In einer dieser Arbeiten berichteten Hammermeister et al. über vermehrtes Klappenversagen und ein signifikant schlechteres 15-Jahres-Überleben bei biologischen Prothesen (vor allem bei Patienten <65 Jahren) und eine erhöhte Blutungsrate bei mechanischen Prothesen. Ähnliche Resultate zeigten auch Oxenham et al. [33]. In diesen Arbeiten wurde allerdings mit der Rekrutierung von Patienten in den 1970er Jahren begonnen und deren Resultate können nicht direkt in die heutige Zeit übernommen werden. Die dritte prospektive randomisierte Studie begann 1993, darin beschreiben Stassano et al. gleiche Überlebensraten für beide Prothesentypen bei erhöhten Re-Operationsraten nach biologischem Aortenklappenersatz und einem Trend zu erhöhten Blutungsraten nach mechanischem Klappenersatz [34].

Aktuellere, nicht prospektive randomisierte Studien, zeigten weiterhin eine kürzere Haltbarkeit bei biologischen Prothesen und ein erhöhtes Blutungsrisiko bei mechanischen Prothesen, bei allerdings gleichem Lang-Zeit-Überleben [35, 36]. Dabei konnten Ruel et al. zeigen, dass die Verwendung einer mechanischen Aortenklappenprothese ein Risikofaktor für den Tod durch einen Schlaganfall ist [36]. Eine Meta-Analyse von Lund et al. bestätigte ebenso, dass altersunabhängig kein Unterschied im Risiko-adaptierten Überleben nach bio-AKE oder m-AKE besteht [37]. Bei all diesen Studien wurden herkömmliche auf einen Stent aufgebrachte biologische Aortenklappenprothesen verwendet. Für gerüstoffreie biologische Prothesen existierten noch keine Langzeit-Daten. Ebenso fehlen bis jetzt Studien über die Beständigkeit der hämodynamischen Vorteile sowie deren Einfluss auf die langfristige Haltbarkeit der Prothesen.

Die Ross Operation wird nur bei jüngeren Patienten mit einer Kontraindikation zur oralen Antikoagulation empfohlen, wenn sie von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt wird [3]. Über den Einsatz von gerüstfreien biologischen Prothesen als Pulmonalklappenersatz existierten noch keine Langzeit-Daten.

Die verschiedenen Formen der AKR werden vor allem bei Aortenklappeninsuffizienzen eingesetzt und sollten aufgrund ihrer teilweise hervorragenden Ergebnisse nach genauer Prüfung von Indikationen und Kontraindikationen eingesetzt werden [2, 3].

Die TAVI spielt bei jüngeren Patienten, aufgrund der fehlenden Langzeit-Ergebnisse, der erwarteten geringeren Haltbarkeit und dem meist geringen Risikoprofil der Patienten bisher nur eine untergeordnete Rolle [2, 3, 32]. Allerdings werden aktuell zwei randomisierte klinische Studien bei Patienten mit niedrigem Risiko durchgeführt, welche den Status der TAVI-Prozedur bei jüngeren Patienten verändern könnten.

#### **1.4. Gegenstand, Ziele und Fragestellungen der Untersuchungen**

Die Einführung des gerüsthfreien bio-AKE´s war mit der Hoffnung auf eine durch die exzellente Hämodynamik bedingte verbesserte Klappenhaltbarkeit und ein verbessertes Langzeit-Überleben verbunden. Trotz langjähriger Verwendung bei nachgewiesenem hämodynamischen Vorteil mit mittelfristigem Überlebensvorteil gegenüber gestenteten bio-AKE´s, wird ihr Einsatz kontrovers diskutiert und es existieren noch keine Langzeit-Daten. Im Mittelpunkt der hier vorgestellten Untersuchungen stehen langfristige Ergebnisse von gerüsthfreien biologischen Prothesen bei jüngeren Patienten. Dazu zählt unter anderem, ob die verbesserte Hämodynamik auch im Langzeit-Verlauf nachweisbar ist. Ebenso wichtig ist natürlich die Haltbarkeit der Prothesen und das Langzeit-Überleben nach der Implantation von gerüsthfreien bio-AKE´s. Auch beim Einsatz gerüsthfreier Prothesen zur Rekonstruktion des rechtventrikulären Ausflusstraktes im Rahmen der Ross-Operation sind die Haltbarkeit der Prothesen und das Langzeit-Überleben der Patienten noch nicht ausreichend bekannt. Aufgrund der erhobenen Daten kann der gerüsthfreie bio-AKE besser in die Therapieplanung bei jüngeren Patienten eingearbeitet werden.

## **2. Eigene Arbeiten**

### **2.1. Langzeit-Ergebnisse nach Aortenklappenersatz mit gerüstfreien biologischen Prothesen in jüngeren Patienten**

#### **2.1.1. Morbidität und Mortalität im Langzeit-Verlauf**

Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Konertz W.

**Stentless aortic valve replacement in the young patient: long-term results.**

J Cardiothorac Surg 2013;8:68.

<https://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-8-68>

#### Zusammenfassung

Diese Studie beschäftigt sich mit den Langzeitresultaten von Patienten im Alter von bis zu 60 Jahren nach Implantation einer gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese. Untersucht wurden 188 Patienten (79,3 % männlich, Alter  $53,1 \pm 7,1$  Jahre), welche zwischen 1993 und 2001 aufgrund einer Stenose (63,3 %) oder einer Insuffizienz (36,7 %) einen Aortenklappenersatz, mit (31,9 %) oder ohne (68,1 %) Begleiteingriff, erhielten.

Die Krankenhaussterblichkeit der Kohorte betrug 3,2 %. Die Langzeit-Überlebensrate nach 10 bzw. 15 Jahren betrug  $73,0 \pm 3,5$  % bzw.  $55,8 \pm 5,4$  %. Bei Betrachtung der Patienten ohne besondere Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen zeigte sich ein Langzeitüberleben, welches ungefähr dem der alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung entsprach. Re-Operationen mussten bei 42 Patienten (22,3 %) durchgeführt werden. Die Freiheit von Re-Operation betrug nach 10 bzw. 14 Jahren  $81,0 \pm 3,4$  % bzw.  $58,0 \pm 7,5$  %. Dies entsprach ungefähr vergleichbaren Studien mit gestenteten Bioprothesen. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte,

dass lediglich kleine Prothesengrößen ( $\leq 25$  mm) einen negativen Einfluss auf Überleben und Klappenhaltbarkeit haben, andere Faktoren wie jüngeres Alter ( $\leq 50$  Jahre) oder Begleiteingriffe jedoch nicht.

Damit zeigten sich in dieser jungen Kohorte verlässliche Langzeitresultate nach Implantation gerüstfreier Aortenklappenprothesen, vor allem bei Patienten mit größeren Prothesen.

### 2.1.2. Hämodynamische Ergebnisse im Langzeitverlauf

Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Heinze G, Dushe S, Konertz W.

#### **Hemodynamic behavior of stentless aortic valves in long term follow-up.**

J Cardiothorac Surg 2014;9:197.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13019-014-0197-2>

#### Zusammenfassung:

Diese Studie beschäftigt sich mit dem hämodynamischen Langzeitverhalten von gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothesen bei Patienten im Alter von bis zu 60 Jahren. 54 Patienten (Alter  $53,1 \pm 7,7$  Jahre), welche 7 bis 16 Jahre zuvor (mittlere Nachuntersuchungszeit:  $10,8 \pm 2,2$  Jahre) einen Aortenklappenersatz erhielten, wurden nachuntersucht und echokardiographiert. Der maximale und mittlere Druckgradient der Prothesen war im Durchschnitt  $16,3 \pm 7,4$  mmHg und  $9,1 \pm 4,2$  mmHg. Es zeigten sich dabei stabile Druckgradienten bis 14 Jahre nach der Operation und verglichen mit der Entlassungsechokardiographie ein Abfall der Druckgradienten um  $\sim 18\%$  ( $2,0 \pm 0,9$  mmHg). Relevante Klappeninsuffizienzen zeigten sich bei lediglich 5 Patienten, jedoch erst 13 bis 16 Jahre nach Implantation. Die linksventrikuläre Masse verringerte sich im Durchschnitt um  $26,5\%$  ( $107,9 \pm 18,5$  g). Bei allen Patienten, bis auf einen, blieb die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten oder verbesserte sich. Patienten mit präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zeigten die deutlichste Besserung ( $13,1 \pm 3,1\%$ ).

Damit zeigten gerüstfreie biologische Aortenklappenersätze exzellente hämodynamische Langzeitergebnisse ohne relevanten Anstieg der transvalvulären Druck-



gradienten oder Auftreten von Insuffizienzen, was zu einem anhaltenden Abfall der linksventrikulären Masse und Verbesserung der linksventrikulären Funktion führte.

## **2.2. Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz mit verschiedenen gerüstfreien biologischen Prothesen in jüngeren Patienten**

### **2.2.1. Langzeitergebnisse nach Implantation der gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese Edwards Prima Plus**

Christ T, Grubitzsch H, Claus B, Konertz W.

**Long-term follow-up after aortic valve replacement with Edwards Prima Plus stentless bioprostheses in patients younger than 60 years of age.**

J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:264–9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.10.032>

Zusammenfassung:

Diese Studie beschäftigt sich mit den Langzeit-Ergebnissen der gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese Edwards Prima Plus (EPP) bei Patienten im Alter von bis zu 60 Jahren. Untersucht wurden 120 Patienten (Alter  $53,1 \pm 8,0$  Jahre; 82,5 % männlich), welche zwischen 1993 und 2001 (mittlere Nachuntersuchungszeit:  $8,5 \pm 4,5$  Jahre) eine EPP implantiert bekamen. In der Kohorte erhielten 31,7 % einen Kombinationseingriff und 39,0 % hatten eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Die Langzeit-Überlebensrate nach 10 bzw. 15 Jahren betrug  $71,8 \pm 4,4$  % bzw.  $48,8 \pm 9,6$  %. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte einen negativen Einfluss von höherem Alter, Insuffizienz als Operationsindikation und kleiner Prothesengröße ( $\leq 25$  mm) auf das Überleben. Bei Betrachtung der Patienten ohne besondere Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen zeigte sich ein Langzeitüberleben, welches ungefähr dem der alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung entsprach. Re-Operationen mussten bei 20 Patienten (16,7 %) durchgeführt werden.

durchgeführt werden. Die Freiheit von Re-Operation betrug nach 10 bzw. 14 Jahren  $85,6 \pm 3,7 \%$  bzw.  $65,2 \pm 8,6 \%$ . Dies entsprach ungefähr vergleichbaren Studien mit gestenteten Bioprothesen. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte einen negativen Einfluss von Insuffizienz als Operationsindikation und kleiner Prothesengröße ( $\leq 25$  mm) auf die Freiheit von Re-Operation.

Damit zeigte die Edwards Prima Plus Bioprothese in dieser jungen Kohorte verlässliche Lang-Zeit-Resultate, vor Allem bei Patienten mit größeren Aortenwurzeln und stenotischen bzw. kombinierten Aortenklappenvitien.

## **2.2.2. Langzeitergebnisse nach Implantation der gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese St. Jude Toronto**

Christ T, Claus B, Borck R, Konertz W, Grubitzsch H.

**The St. Jude Toronto Stentless Bioprosthesis: Up to 20 years follow-up in younger patients.**

Heart Surg Forum 2015;18:E129-133. <https://dx.doi.org/10.1532/hcf.1252>

Zusammenfassung:

Diese Studie beschäftigt sich mit den Langzeit-Ergebnissen der gerüstfreien biologischen Aortenklappenprothese St. Jude Toronto bei Patienten im Alter von bis zu 60 Jahren. Untersucht wurden 50 Patienten (Alter  $54,5 \pm 6,3$  Jahre; 78 % männlich), welche zwischen 1994 und 1997 (mittlere Nachuntersuchungszeit:  $13,5 \pm 6,3$  Jahre) eine St. Jude Toronto implantiert bekamen. In der Kohorte erhielten 24 % einen Kombinationseingriff und 32 % hatten eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Die Langzeit-Überlebensrate nach 10 bzw. 20 Jahren betrug  $82,3 \pm 5,7$  % bzw.  $49,9 \pm 8,9$  %. Bei Betrachtung der Patienten ohne besondere Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen zeigte sich ein Langzeitüberleben, welches ungefähr dem der alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung entsprach. Re-Operationen mussten bei 20 Patienten, beginnend nach 4,6 Jahren, durchgeführt werden. Als Hauptgrund zeigte sich die degenerative Protheseninsuffizienz (79,2 %). Die Freiheit von Re-Operation betrug nach 10 bzw. 15 Jahren  $76,0 \pm 6,7$  % bzw.  $44,1 \pm 8,9$  %. Dies lag klar unter den Werten vergleichbarer Studien mit anderen Bioprothesen. Damit zeigte sich nach Implantation der St. Jude Toronto in dieser jungen Kohorte ein gutes Langzeit-Überleben, jedoch eine eingeschränkte Klappenhaltbarkeit.

### **2.3. Langzeitergebnisse nach Ross-Operation mit gerüstfreien biologischen Prothesen in Pulmonalklappenposition**

Christ T, Claus B, Woythal N, Dushe S, Falk V, Grubitzsch H.

#### **The Ross Procedure in Adults: Long-Term Results of Homografts and Stentless Xenografts for Pulmonary Valve Replacement.**

Thorac cardiovasc Surg 2017; 65(08): 656-661. (<https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586157>)

Zusammenfassung:

Diese Studie beschäftigt sich mit den Langzeit-Ergebnissen der Ross-Operation bei 45 Patienten (Alter  $38,8 \pm 9,6$  Jahre; 84,4 % männlich), welche zwischen 1995 und 2002 (mittlere Nachuntersuchungszeit:  $14,0 \pm 3,7$  Jahre) operiert wurden. Dabei erhielten 22 Patienten eine gerüstfreie biologische Prothese (Gruppe X) und 23 Patienten ein Homograft (Gruppe H) als Pulmonalklappenersatz. Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in ihren präoperativen und operativen Charakteristika. Die Freiheit von Re-Operation nach 15 Jahren zeigte keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen, jedoch einen Trend (Gruppe X:  $68,4 \pm 10,6$  % versus Gruppe H:  $85,3 \pm 7,9$  %;  $p=0,09$ ). Die Freiheit von Re-Operation an der Aortenklappe war dabei in beiden Gruppen ungefähr gleich. Jedoch bestand in Pulmonalklappenposition ein signifikanter Nachteil für Gruppe X ( $78,9 \pm 9,4$  % versus 100 %;  $p=0,02$ ). Die univariate Risiko-Stratifizierung bestätigte die Verwendung von Xenografts als Risikofaktor für frühere Pulmonalklappen-Re-Operationen (Hazard Ratio: 9,6; 95 % Konfidenzintervall 1,3 - 69,1;  $p=0,02$ ). Die Langzeit-Überlebensrate nach 15 Jahren zeigte mit  $79,7 \pm 7,3$  % in Gruppe X und  $94,4 \pm 5,4$  % in Gruppe H keinen signifikanten Unterschied, jedoch einen Trend ( $p=0,07$ ). Die Ergebnisse für

Gruppe H waren vergleichbar mit Daten aus dem deutschen Ross-Register, wohingegen Gruppe X deutlich schlechtere Resultate zeigte.

Zusammenfassend zeigten sich gute Langzeit-Resultate nach Ross-Operation mit Homografts als Pulmonalklappenersatz, bei Verwendung gerüstfreier Bioprothesen jedoch eine signifikant niedrigere Freiheit von Re-Operationen und ein Trend zu niedrigerem Langzeit-Überleben. Dementsprechend sollte das Homograft die Prothese der Wahl als Pulmonalklappenersatz bei der Ross-Operation bleiben.

### 3. Diskussion

Die unterschiedlichen Möglichkeiten der chirurgischen Therapie bei hochgradigen Aortenklappenvitien erfordern eine grundlegende Auseinandersetzung mit den unterschiedlichen Indikationen und Kontraindikationen sowie Vor- und Nachteilen der verschiedenen Therapie-Konzepte. Gerade bei jüngeren Patienten ist es deshalb besonders wichtig, sich intensiv mit den verschiedenen Optionen auseinanderzusetzen, da sie bedingt durch die längere Lebenserwartung mit einer Zunahme des Risikos für eine Prothesen-assoziierte Komplikation verbunden ist.

Für den Großteil der Patienten sind der Klappenersatz mit mechanischen bzw. biologischen Prothesen die beiden Alternativen. Dies spiegelt sich darin wieder, dass 2014 98,8 % der isolierten Eingriffe an der Aortenklappen mit einer dieser Prothesen durchgeführt wurden [38]. Beide Prothesentypen scheinen gleichwertig in Bezug auf das Langzeit-Überleben der Patienten zu sein, jedoch unterscheiden sich die mit den Prothesen verbundenen Risiken [35]. Während bei mechanischen Prothesen die thrombo-embolischen und hämorrhagischen Risiken überwiegen, stehen bei biologischen Prothesen die Degeneration und das Risiko der erneuten Operation im Vordergrund [10]. Die Haltbarkeit der bio-AKE´s nimmt dabei mit zunehmendem Lebensalter zu [11]. Auffällig ist ein aus den Statistiken der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie hervorgehender Rückgang der Verwendung von m-AKE´s bei isolierten Aortenklappeneingriffen von 2005 bis 2015 um 19,2 % [39, 40]. Ursächlich sind einerseits die guten Langzeit-Ergebnisse nach Implantation von bio-AKE´s bei jüngeren Patienten und die damit verbundene erweiterte Indikation in den Leitlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften [2, 3, 28]. Andererseits spielt aber auch die ViV-TAVI eine Rolle. Dieses Verfahren ist nur nach biologischem Aortenklappenersatz möglich und vermindert das Risiko einer

eventuellen Re-Operation [30]. Durch die Aussicht auf dieses Verfahren entscheiden sich viele Patienten gegen einen m-AKE und die damit verbundene lebenslange Antikoagulation mitsamt ihren Risiken.

Die Einführung der gerüsthfreien Bioprothesen in den 1990er Jahren war mit der Hoffnung auf längere Haltbarkeit und verbessertes Überleben der Patienten verbunden. Mittelfristige Untersuchungen bei älteren Patienten konnten ein verbessertes Überleben bestätigen, allerdings keine endgültigen Aussagen über die Prothesen-Haltbarkeit treffen [16–18]. Eine längere Haltbarkeit der Prothesen wäre gerade bei jüngeren Patienten, bedingt durch die höhere Lebenserwartung und das daher größere Risiko für eine Re-Operation, wünschenswert. Die Ergebnisse von 2.1.1, 2.2.1 und 2.2.2 zeigen aber keine relevant bessere Langzeit-Haltbarkeit der Prothesen verglichen mit den Ergebnissen gestenteter bio-AKE's, im Falle der gerüsthfreien St. Jude Toronto sogar schlechtere Ergebnisse. Gerade in diesem Punkt hätte man bessere Ergebnisse erwartet, da die verbesserte Hämodynamik der gerüsthfreien bio-AKE's zu weniger Belastung an den Taschen der Aortenklappenprothese führt und dementsprechend degenerative Veränderungen und konsekutives Klappenversagen später auftreten müssten. Wie in 2.1.2 dargestellt, ist die vorteilhafte Hämodynamik auch im Langzeit-Verlauf nachweisbar. Dieser Vorteil scheint aber zu gering zu sein um in einer relevant besseren Haltbarkeit Ausdruck zu finden. Nichtsdestotrotz zeigt sich in 2.1.1 jedoch kein erhöhtes Risiko für Re-Operationen bei Patienten unter 50 Jahren im Gegensatz zu Patienten über 50 Jahren, welches bei gestenteten bio-AKE's zu sehen ist [11]. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist aber zum einen aufgrund der relativ kleinen resultierenden Patientenkohorten eingeschränkt. Zum anderen ist die Entscheidung zur Re-Operation aber natürlich auch von Patient, Diagnostiker und Chirurgen abhängig und kann individuell stark variieren.



Auch in Bezug auf das Langzeit-Überleben der Patienten mit gerüstfreien bio-AKE´s zeigt sich kein relevanter Unterschied gegenüber den gestenteten bio-AKE´s, jedoch auch kein Nachteil (siehe 2.1.1). Dieser Vergleich (siehe 2.1.1, 2.2.1, 2.2.2) bestätigt, dass die in 2.1.2 nachgewiesenen stabilen hämodynamischen Langzeit-Ergebnisse keinen bedeutsamen Einfluss auf das Langzeit-Überleben haben. Dies ist beachtenswert, da in einer Meta-Analyse von Head et al ein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Hämodynamik (in Form eines moderaten oder hochgradigen Patienten-Prothesen-Mismatches) und vermindertem Überleben gezeigt werden konnte [41]. Die Verbesserung der Hämodynamik gerüstfreier bio-AKE´s scheint daher also zu gering zu sein, um einen gewichtigen Einfluss zu haben. Vergleiche mit anderen Studien sind allerdings aufgrund unterschiedlicher Patientenstrukturen (zum Beispiel Nebenerkrankungen und Begleiteingriffe) nur eingeschränkt möglich. Der Vergleich zur alters- und geschlechtsadaptierten Normalbevölkerung kann demgegenüber als eine bessere Gegenüberstellung dienen. Dabei zeigt sich für die Patienten mit gerüstfreiem bio-AKE und ohne ausgeprägtes Risikoprofil nahezu dasselbe Langzeit-Überleben (siehe 2.1.1, 2.2.1, 2.2.2). Solch ein gutes Langzeit-Überleben konnte bei so jungen Patienten mit gestenteten bio-AKE´s bis jetzt nicht gezeigt werden [11]. Jedoch ist die Aussagekraft dieses Vergleiches aufgrund der relativ kleinen resultierenden Patientenkohorten eingeschränkt. Bei Betrachtung von 2.2.1 und 2.2.2 ist auffällig, dass die unterschiedliche Haltbarkeit der beiden Prothesen keinen Einfluss auf das Langzeit-Überleben der betrachteten Kohorten hat. Zum einen spielt das gesunkene Risiko bei Re-Operationen, welches in unserer Kohorte ungefähr dem der Erstoperation entspricht, in dieser Betrachtung wahrscheinlich eine entscheidende Rolle (siehe 2.2.1 und 2.2.2). Zum anderen aber auch die Tatsache, dass ViV-TAVI als Option zur Reduktion des OP-Risikos zur Verfügung steht [30]. Dabei ist aber zu beachten, dass bei ViV-TAVI von gerüstfreien bio-AKE´s eine genaue

Beurteilung der Anatomie der Aortenwurzel und der Koronararterienabgänge erfolgen muss, um potenzielle Komplikationen auszuschließen [42].

Der gerüstfreie bio-AKE ist den Ergebnissen der in dieser Arbeit durchgeführten Studien zufolge dem gestenteten bio-AKE nicht überlegen und die verbesserte Hämodynamik trägt nicht zu einer verbesserten Haltbarkeit und einem verbesserten Überleben bei. Nichtsdestotrotz stellen der gerüstfreien bio-AKE eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums dar. Für eine spätere ViV-TAVI zeigen sich gerüstfreie bio-AKE's gegenüber gestenteten bio-AKE's, aufgrund fehlenden röntgendichten Materials und einer bei einigen Prothesen recht hohen Implantation mit dem daraus resultierenden Risiko einer Koronarobstruktion, weniger geeignet [42]. Daher sollte bei jüngeren Patienten aufgrund dieser schwierigeren Bedingungen für ViV-TAVI beim gerüstfreien bio-AKE, der gestentete bio-AKE im Vordergrund stehen [30, 42]. Bei Betrachtung der verschiedenen Ergebnisse der gerüstfreien sowie der gestenteten bio-AKE's sollte man aufgrund des gesunkenen Re-Operationsrisiko bei bio-AKE's und der Möglichkeit der ViV-TAVI, bei gleichgebliebenem thrombo-embolischen und hämorrhagischen Risiko der m-AKE's, eine erweiterte Indikation für den bio-AKE in jüngeren Patienten empfehlen [10, 30, 33, 35].

Auch bei der Ross-Operation wurden seit Mitte der 1990er Jahre gerüstfreie biologische Prothesen verwendet. In dieser Prozedur jedoch für die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und den Ersatz der entnommenen Pulmonalklappe. Ursprünglich wurden für diesen Schritt der Operation Homografts verwendet [19]. Unter der Verwendung von Homografts zeigt das Verfahren gute Langzeit-Ergebnisse, ist aber mit einer nicht unerheblich höheren Operationszeit verbunden, was natürlich auch ein höheres Operationsrisiko mit sich bringt [19]. Ursprünglich wurde das Verfahren nur bei jüngeren Erwachsenen und Kindern durchgeführt und wegen seiner Komplexität später wieder verlassen. Aufgrund der

sehr guten Langzeit-Ergebnisse der Pionierstudie wurde das Verfahren aber wieder populär und auch im höheren Patientenalter durchgeführt [19, 43]. Die Resultate unter Verwendung von Homografts unter 2.3, genau wie Daten aus dem deutschen Ross-Register, zeigen sehr gute Langzeit-Ergebnisse [44]. Der Vergleich zu verschiedenen Studien über m-AKE's und gestentete bio-AKE's deutet aber auf einen Patienten-Selektions-Bias zugunsten der Ross-Operation hin (siehe 2.3). Daher ist die Einordnung der Ergebnisse der Ross-Operation nicht sinnvoll möglich. Ein großer Nachteil der Prozedur ist, dass im Rahmen einer Ross-Operation aus einer Ein-Klappen-Erkrankung eine Zwei-Klappenerkrankung gemacht werden kann und damit im Verlauf Probleme an Aorten- und Pulmonalklappe entstehen können. Am Homograft als Pulmonalklappenprothese stehen dabei im Langzeit-Verlauf Verkalkungen im Vordergrund [19, 45]. Die Verwendung gerüstfreier Xenografts zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes resultiert, verglichen mit Homografts, in einer geringeren Freiheit von Re-Operationen (siehe 2.3). Dementsprechend kann man die Verwendung von gerüstfreien biologischen Prothesen zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes nicht empfehlen. Aufgrund der Verbesserung der Haltbarkeit von bio-AKE's und der anderen angesprochenen Nachteile der Ross-Operation ist es im Verlauf der letzten Dekade erneut zu einem Abfall der Anzahl der Ross-Operationen in Deutschland gekommen, wobei sich die absolute Anzahl seit 2007 fast gedrittelt hat und 2014 auf 0,8% der Anzahl der isolierten AKE's in Deutschland gefallen ist [38].

Die klappenerhaltenden Verfahren sind, wie die Ross-Operation, nur für einen kleinen Teil der Patienten geeignet. Sie sind bei Aortenwurzelaaneurysmen mit bzw. ohne Aortenklappeninsuffizienz eine Therapiealternative bei jüngeren Patienten [2, 3]. Zum Teil werden hervorragende Ergebnisse mit einer Freiheit von Re-Operation nach 10 Jahren von 96 %, erzielt [22]. Es wird aber auch von deutlich schlechteren Langzeit-

Ergebnissen berichtet. Zum Beispiel publizierten Minakata et al. Re-Operationsraten von 11 % und 15 % nach 5 bzw. 7 Jahren [46] und ein systematisches Review von Carr et al. zeigte nach 5 bzw. 10 Jahren eine Freiheit von Re-Operation von 89 % bzw. 64 % [23]. Damit sind die Resultate nicht wesentlich verschieden von bio-AKE's (siehe 2.1.2). Die verschiedenen Rekonstruktionsverfahren sind, verglichen mit bio-AKE's und m-AKE's, aufwendigere Operationen, welche mit einem höheren Operations-Risiko (laut Carr et al. im Mittel 14 %) einhergehen können [23]. Daher ist eine sehr gute Patientenselektion notwendig. Patienten, bei welchen eine Rekonstruktion nicht erfolversprechend ist, müssen identifiziert werden, um eine verlängerte Operationszeit zu umgehen bzw. das Risiko einer erneuten Operation auszuschließen. Aufgrund dieser Einschränkungen waren im Jahre 2014 in Deutschland nur knapp 1 % der isolierten Aortenklappeneingriffe Rekonstruktionen [38]. Zusätzlich wurden 610 Eingriffe an der Aorta ascendens mit Rekonstruktion der Aortenklappe (entspricht 5,1 % der isolierten Aortenklappeneingriffe) durchgeführt [38]. Zusammenfassend spielen diese Methoden dementsprechend für den Großteil der Patienten eine eher untergeordnete Rolle, sollten aber aufgrund teilweise sehr guter Langzeit-Ergebnisse nach gründlicher und adäquater Indikationsstellung in Betracht gezogen werden.

Eine Sonderstellung nimmt aktuell die TAVI ein. Momentan sind diese bei jungen Patienten, welche meist ein niedriges Risiko aufweisen, nicht indiziert [2, 3]. Auch spricht die in-vitro festgestellte geringere Haltbarkeit dieser Prothesen gegen einen Einsatz bei jüngeren Patienten [32]. Dies könnte sich natürlich ändern, wenn die unter 1.2.3 aufgeführten randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit niedrigem Risiko fertiggestellt sind. Nach aktuellen Leitlinien kann jedoch auch bei jüngeren Patienten mit geringer Lebenserwartung oder hohem Risikoprofil natürlich eine Indikation bestehen [2, 3, 28]. Im Falle der Degeneration von biologischen

Klappenprothesen kann die schon angesprochene Möglichkeit der ViV-TAVI, anstelle einer späteren Re-Operation mit erhöhtem Risiko, in Betracht gezogen werden. Dabei muss schon beim ersten Eingriff darauf geachtet werden, dass die implantierte Klappe für eine ViV-TAVI in Frage kommt [31]. Für dieses Vorgehen liegen aktuell vielversprechende Kurzzeit-Ergebnisse mit einer 30-Tage-Sterblichkeit von 7,6 % und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 83,2 % vor [30]. Für eine genaue Bewertung dieses Vorgehens für jüngere Patienten fehlen jedoch noch Langzeit-Ergebnisse. Dabei muss natürlich auch berücksichtigt werden, dass für viele dieser Patienten mehrere ViV-TAVI's im Laufe ihres Lebens notwendig werden könnten.

#### **4. Zusammenfassung**

Mit Aortenklappenrekonstruktion, Ross-Operation sowie biologischen und mechanischen Prothesen zum Aortenklappenersatz stehen auch für den jüngeren Patienten mehrere etablierte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Jedes dieser Verfahren hat seine Indikationen und Kontraindikationen sowie Vor- und Nachteile. Hinzu kommt das neue Verfahren des katheterinterventionellen Aortenklappenersatzes, welches aktuell als ViV-TAVI Einfluss hat und in Zukunft möglicherweise auch bei jüngeren Patienten seine Indikation findet.

Gerüsthfreie biologische Prothesen zeigen, trotz ihrer guten hämodynamischen Eigenschaften, keine relevant verbesserte Haltbarkeit. Ebenso zeigt sich bei jüngeren Patienten kein besseres Langzeit-Überleben im Vergleich zu gestenteten bio-AKE's. Bei Verwendung gerüsthfreier biologischer Prothesen als Pulmonalklappenersatz im Rahmen der Ross-OP zeigen sich sogar eine signifikant schlechtere Haltbarkeit der Prothesen und ein Trend zu niedrigerem Langzeit-Überleben als bei der Verwendung von Homografts.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass gerade bei jüngeren Patienten aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung eine genaue Anamnese, ausreichende Bildgebung und ein ausführliches Aufklärungsgespräch notwendig sind, um für jeden Patienten individuell die bestmögliche Therapie festlegen zu können.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–43.
- [2] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451–96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
- [3] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57–185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- [4] Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290–5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903.
- [5] Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61–7.
- [6] Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625–35. doi:10.1161/01.CIR.84.4.1625.
- [7] Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851–7.

- [8] Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;40:744–62.
- [9] Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009;119:1034–48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
- [10] Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152.
- [11] Welke KF, Wu Y, Grunkemeier GL, Ahmad A, Starr A. Long-term Results after Carpentier-Edwards Pericardial Aortic Valve Implantation, with Attention to the Impact of Age. *Heart Surg Forum* 2011;14:E160-165. doi:10.1532/HSF98.20101140.
- [12] McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG, et al. Late Outcomes for Aortic Valve Replacement With the Carpentier-Edwards Pericardial Bioprosthesis: Up to 17-Year Follow-Up in 1,000 Patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1410–1416.
- [13] Valfre C, Ius P, Minniti G, Salvador L, Bottio T, Cesari F, et al. The fate of Hancock II porcine valve recipients 25 years after implant. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:141.
- [14] Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thornley AR, de Belder MA, Hunter S, Kendall S, et al. Meta-Analysis of Valve Hemodynamics and Left Ventricular Mass Regression for Stentless Versus Stented Aortic Valves. *Ann Thorac Surg* 2007;84:73–8. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.057.



- [15] Walther T, Falk V, Langebartels G, Krüger M, Bernhardt U, Diegeler A, et al. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves: impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1999;100:116-10.
- [16] Lehmann S, Walther T, Kempfert J, Leontjev S, Rastan A, Falk V, et al. Stentless Versus Conventional Xenograft Aortic Valve Replacement: Midterm Results of a Prospectively Randomized Trial. *Ann Thorac Surg* 2007;84:467–72. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.017.
- [17] Jin XY, Ratnatunga C, Pillai R. Performance of Edwards prima stentless aortic valve over eight years. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:163–7.
- [18] Ennker JAC, Ennker IC, Albert AA, Rosendahl UP, Bauer S, Florath I. The Freestyle Stentless Bioprosthesis in more than 1000 Patients: A Single-Center Experience over 10 Years. *J Card Surg* 2009;24:41–8. doi:10.1111/j.1540-8191.2008.00732.x.
- [19] Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation* 1997;96:2206–14.
- [20] El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, Sarang Z, George R, Clark L, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2010;376:524–31. doi:10.1016/S0140-6736(10)60828-8.
- [21] Smedira NG, Blackstone EH, Roselli EE, Laffey CC, Cosgrove DM. Are allografts the biologic valve of choice for aortic valve replacement in nonelderly patients? Comparison of explantation for structural valve deterioration of allograft and pericardial prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:558–564.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.09.016.

- [22] Aicher D, Langer F, Lausberg H, Bierbach B, Schäfers H-J. Aortic root remodeling: ten-year experience with 274 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:909–15. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.05.052.
- [23] Carr JA, Savage EB. Aortic valve repair for aortic insufficiency in adults: a contemporary review and comparison with replacement techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:6–15. doi:10.1016/j.ejcts.2003.09.018.
- [24] Cribier A. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 2002;106:3006–8. doi:10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8.
- [25] Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696–704. doi:10.1056/NEJMoa1202277.
- [26] Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686–95. doi:10.1056/NEJMoa1200384.
- [27] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609–20. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
- [28] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.
- [29] Seiffert M, Bader R, Kappert U, Rastan A, Krapf S, Bleiziffer S, et al. Initial German experience with transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve for the treatment of aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1168–74. doi:10.1016/j.jcin.2014.05.014.

- [30] Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al.  
Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves.  
JAMA 2014;312:162–70. doi:10.1001/jama.2014.7246.
- [31] Van Linden A, Blumenstein J, Möllmann H, Kim W-K, Walther T, Kempfert J.  
Image-based decision-making treatment of degenerated mitroflow and trileaflet  
prostheses. Ann Thorac Surg 2014;98:1809–13.  
doi:10.1016/j.athoracsur.2014.07.059.
- [32] Martin C, Sun W. Comparison of transcatheter aortic valve and surgical  
bioprosthetic valve durability: A fatigue simulation study. J Biomech  
2015;48:3026–34. doi:10.1016/j.jbiomech.2015.07.031.
- [33] Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, et  
al. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with  
porcine bioprostheses. Heart Br Card Soc 2003;89:715–21.
- [34] Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al.  
Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical  
versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. J Am Coll Cardiol  
2009;54:1862–8. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.032.
- [35] Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN.  
Survival and Long-term Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Aortic  
Valve Replacement in Patients Aged 50 to 69 Years. JAMA 2014;312:1323.  
doi:10.1001/jama.2014.12679.
- [36] Ruel M, Chan V, Bédard P, Kulik A, Ressler L, Lam BK, et al. Very long-term  
survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical  
prostheses in adults <60 years of age. Circulation 2007;116:1294-300.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681429.

- [37] Lund O, Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:20–6. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.01.043.
- [38] Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, et al. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:258–69. doi:10.1055/s-0035-1551676.
- [39] Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, et al. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:462–74. doi:10.1055/s-0036-1592124.
- [40] Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Hekmat K, Ernst M, Krian A. Cardiac surgery in Germany during 2005: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:362–71. doi:10.1055/s-2006-924405.
- [41] Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJM, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J* 2012;33:1518–29. doi:10.1093/eurheartj/ehs003.
- [42] Grubitzsch H, Zobel S, Christ T, Holinski S, Stangl K, Treskatsch S, et al. Redo procedures for degenerated stentless aortic xenografts and the role of valve-in-valve transcatheter techniques†. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2017. doi:10.1093/ejcts/ezw397.

- [43] Weymann A, Dohmen PM, Grubitzsch H, Dushe S, Holinski S, Konertz W.  
Clinical experience with expanded use of the Ross procedure: a paradigm shift?  
J Heart Valve Dis 2010;19:279–85.
- [44] Sievers H-H, Dahmen G, Graf B, Stierle U, Ziegler A, Schmidtke C. Midterm  
results of the Ross procedure preserving the patient's aortic root. Circulation  
2003;108 Suppl 1:II55-60. doi:10.1161/01.cir.0000087443.84392.32.
- [45] Sievers H-H, Stierle U, Charitos EI, Takkenberg JJM, Hörer J, Lange R, et al. A  
multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing  
aortic valve replacement: update on the German Ross Registry†. Eur J Cardio-  
Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg 2016;49:212–8.  
doi:10.1093/ejcts/ezv001.
- [46] Minakata K, Schaff HV, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, et al. Is  
repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement? J  
Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:645–53. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.09.018.

## **Danksagung**

Viele Personen haben mich auf meinem persönlichen, beruflichen und akademischen Werdegang begleitet und haben Anteil an dieser Arbeit. Allen diesen Personen, die mich auf ganz unterschiedliche Art und Weise unterstützt haben, möchte ich von ganzem Herzen danken.

An erster Stelle richtet sich mein Dank an die beiden Direktoren der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Volkmar Falk und Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Wolfgang Konertz, unter deren Leitung ich arbeiten durfte. Ihre Expertise, Erfahrung und Unterstützung waren essentiell für diese Arbeit und haben mich als Arzt und Chirurg geprägt.

Herausragender Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Herko Grubitzsch für die Möglichkeit dieses Thema bearbeiten zu können. Seine fortwährende Unterstützung, Diskussionsbereitschaft und vielfältige Hilfen haben diese Arbeit geprägt.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch meinen Kollegen und Kolleginnen für ihre stetige und freundliche Unterstützung bei meinen Forschungsvorhaben. Ihre Hinweise und Verbesserungsvorschläge, ihre klinische und wissenschaftliche Expertise sowie ihre Persönlichkeiten haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Ein großes Dankeschön gilt Frau Katrin Krüger, der Studienassistentin der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, für die Geduld und Unterstützung bei vielen Studien und Versuchen, die wir im Laufe der Jahre gemeinsam durchgeführt haben.

Danken möchte ich auch den Menschen, die mir als negative Beispiele dienten. Diese Menschen werden in Danksagungen oft vergessen, doch egal ob in persönlichen, ethischen, medizinischen, akademischen oder chirurgischen Belangen halfen gerade

diese Menschen dabei mich zu definieren. Ich hoffe, ich werde mich immer an sie erinnern und mich nicht in sie verwandeln.

Herzlichster Dank gilt natürlich meiner Familie, besonders meiner Frau, meinem Sohn und meinen Eltern, die mich stets unterstützt haben. Ihre Liebe und ihre Zuneigung sowie ihre Hilfe und ihren Beistand werde ich immer versuchen ihnen zurückzugeben und es wahrscheinlich doch nie schaffen.

Ebenso sei natürlich allen denen ein Dankeschön ausgesprochen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift