

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Chirurgie Angeborener Herzfehler – Kinderherzchirurgie

DISSERTATION

Behandlung der Ebstein Anomalie im Erwachsenenalter

Surgical management of Ebstein's Anomaly in Adults

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Homzová

aus Košice, Slowakei

Datum der Promotion: 04.03.2022

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Abstract</b>	<b>4</b>
1.1. Deutsch	4
1.2. Englisch	5
<b>2. Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1. Erstbeschreibung	6
2.2. Mögliche Ursachen	7
2.3. Assoziierte Malformationen	7
2.4. Klinische Manifestation	8
2.5. Klassifikation nach Carpentier	8
2.6. Therapie	8
2.6.1. Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR)	9
2.6.2. Trikuspidalklappenersatz (TKE)	10
2.6.3. 1,5-Korrektur	11
2.6.4. Palliative Therapiemöglichkeiten	11
2.6.5. Zusätzliche Eingriffe	11
2.6.6. Herztransplantation	11
2.7. ACHD AP Klassifikation	12
2.8. Zielsetzung der Arbeit	12
<b>3. Methoden</b>	<b>13</b>
3.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien	13
3.2. Erhobene Daten	13
3.3. Erhebung der ACHD AP Klassifikation	14
3.4. Moderate (II B, IIC) versus schwere (II D) Gruppe	14
3.5. Überleben und MACCE	14
3.6. Primäre und sekundäre Endpunkte	15
3.7. Statistische Analyse	15
3.8. Interessenkonflikt und gute wissenschaftliche Praxis	16
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>16</b>
4.1. Präoperative ACHD AP Klassifikation	16
4.2. Studienpopulation	16
4.3. Präoperative klinische Manifestation und assoziierte Anomalien	18
4.4. Operationstechnik und kardiotechnische Daten	21

4.5. Postoperative Ergebnisse	22
4.5.1. Postoperativer Vergleich	22
4.5.2. Frühes Überleben und postoperative Freiheit von postoperativen Komplikationen	24
4.5.3. Frühe Freiheit von Reoperation	26
4.6. Klinische Manifestation und ACHD AP Entwicklung im Follow-Up	27
4.7. Postoperativer Vergleich der gesamten Kohorte	29
<b>5. Diskussion</b>	<b>29</b>
5.1. Vergleich mit anderen Arbeiten	32
5.2. Limitationen	32
<b>6. Schlussfolgerung</b>	<b>33</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>34</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>38</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>40</b>
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</b>	<b>41</b>
<b>Auszug aus der Journal Summary List</b>	<b>42</b>
<b>Publikation</b>	
Homzova L, Photiadis J, Sinzobahamvya N, Ovroutski S, Cho MY, Schulz A: Surgical management of Ebstein anomaly: impact of the adult congenital heart disease anatomical and physiological classifications. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2020.	<b>49</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>57</b>
<b>Komplette Publikationsliste</b>	<b>58</b>
<b>Danksagung</b>	<b>59</b>

## **1. Abstract**

### **1.1. Deutsch**

#### **Zielsetzung**

Beurteilung des Vorhersagewertes der ACHD AP Klassifikation erwachsener Ebstein Anomalie Patienten auf die chirurgische Therapie und das postoperative Outcome.

#### **Methoden**

Die operativen Eingriffe von Erwachsenen mit Ebstein Anomalie wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenerfassung zwischen 2000 und 2017 am Deutschen Herzzentrum Berlin untersucht. Das Einschlusskriterium war Mindestalter bei der Operation von 16 Jahren. Patienten mit vorangegangenen operativen Eingriffen der Ebstein-artig veränderten Trikuspidalklappe wurden ausgeschlossen. Im Stadium II B und II C der ACHD AP Klassifikation wurden die Patienten als "moderate", im Stadium II D als "schwere" Gruppe definiert.

#### **Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 33 Patienten eingeschlossen, 18 davon wurden zur moderaten Gruppe und 15 Patienten der schweren Gruppe eingeteilt. Das Alter der gesamten Kohorte lag zwischen 16 und 67 Jahren ( $37,67 \pm 14,72$ ). Die Patienten der moderaten Gruppe waren signifikant jünger,  $32 \pm 12$  versus  $44 \pm 15$  Jahre ( $p=0,02$ ). Insgesamt wurden 30 Trikuspidalklappenrekonstruktionen und drei Trikuspidalklappenersätze durchgeführt. In der moderaten Gruppe wurde die Trikuspidalklappe signifikant häufiger rekonstruiert ( $p=0,02$ ) und Patienten verblieben signifikant kürzer im Krankenhaus als Patienten, die der schweren Gruppe zugeordnet wurden,  $11 \pm 5$  Tage versus  $19 \pm 14$  Tage,  $p= 0,03$ .

Im Gesamtüberleben nach neun Monaten zeigten Patienten der moderaten Gruppe eine Tendenz zu verbessertem Überleben als in die der schweren Gruppe,  $100\%$  versus  $90,1\% \pm 5,4\%$ ,  $p=0,07$ . Weibliche Patientinnen in der schweren Gruppe hatten ein signifikant geringeres Gesamtüberleben im Vergleich zu allen anderen Patienten dieser Kohorte,  $75,0\% \pm 12,5\%$  versus  $100\%$ ,  $p=0,025$ . Bei Patienten der moderaten Gruppe kam es signifikant weniger zu postoperativen Komplikationen, nach 10-Jahren-Follow-Up:  $38,1\% \pm 12,9\%$ , versus  $60,0\% \pm 12,6\%$ ,  $p=0,03$ .

#### **Schlussfolgerung**

Erwachsene Patienten mit Ebstein Anomalie sollten operiert werden, wenn sie sich noch im moderaten Zustand der ACHD AP Klassifikation befinden, idealerweise vor dem 40. Lebensjahr. Diese Empfehlung gilt insbesondere für weibliche Patientinnen.

## **1.2. Englisch**

### **Objective**

To evaluate the impact of ACHD AP Classification on surgical management and postoperative outcome of adult patients with Ebstein's anomaly.

### **Methods**

This is a single-center, retrospective study at the German Heart Center Berlin. Patients with Ebstein's malformation who underwent tricuspid valve surgery between 2000 and 2017 and were at least 16 years old were included. Patients with previous surgeries due to Ebstein's anomaly were excluded. Types II B and II C of the ACHD AP Classification were defined as "moderate" group. Patients with type II D belonged to the "severe" group.

### **Results**

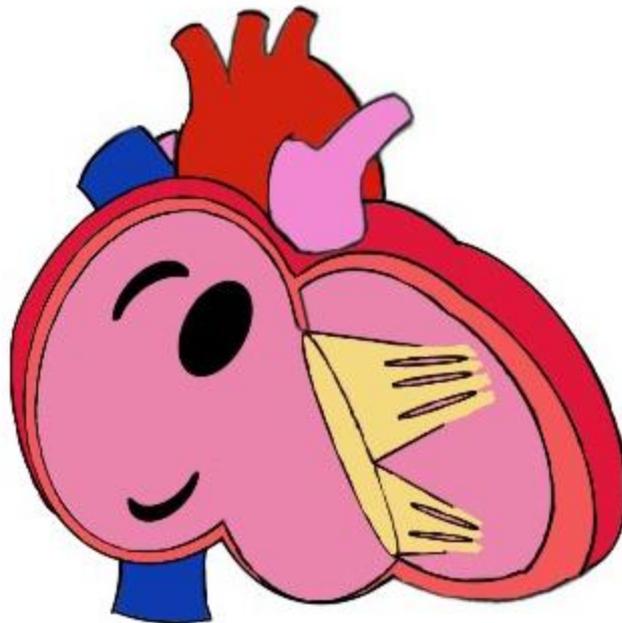
Overall, 33 patients were included in this study. 18 of them belonged to the moderate group and 15 to the severe group. Mean age of the entire cohort was  $37.67 \pm 14.72$  years (16-67). The moderate group was significantly younger,  $32 \pm 12$  versus  $44 \pm 14$  years ( $p=0.02$ ). In total 30 tricuspid valve repairs and three replacements were performed. Patients in the moderate group underwent tricuspid valve repair more often,  $p=0.02$ . They also stayed significantly shorter in the hospital compared to the severe group,  $11 \pm 5$  days versus  $19 \pm 14$  days,  $p= 0.03$ . Survival after nine months showed a better tendency in the moderate than in the severe group, 100% versus  $90.1\% \pm 5.4\%$ ,  $p=0.07$ . Female patients in the severe group presented with significant worse survival than all other patients,  $75.0\% \pm 12.5\%$  versus 100%,  $p=0.025$ . There were significant more major adverse postoperative complications in the severe group at 10-year follow-up:  $60.0\% \pm 12.6\%$  versus  $38.1\% \pm 12.9\%$ ,  $p=0.03$ .

### **Conclusion**

Adult patients with Ebstein's anomaly should undergo surgery while still presenting in moderate ACHD AP condition, ideally before the age of 40 years. This recommendation applies in particular to female patients.

## 2. Einleitung

Bei der Ebstein Anomalie (EA) handelt es sich um eine Delaminierungsstörung (3) in der embryonalen Entwicklung der Trikuspidalklappe zwischen der 7. und 16. Schwangerschaftswoche. Hier bleiben das posteriore und das septale Segel an dem Ventrikel haften und die Segel sind insgesamt in Richtung Apex verlagert. Die Papillarmuskeln werden teilweise nur noch unvollständig gebildet (4). Das anteriore Segel ist meistens vergrößert und immobil. Aufgrund immobiler und teilweise nur noch rudimentär ausgebildeter Klappenanteile kommt es zu einer erheblichen Koaptationsstörung der Segel und konsekutiv zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Diese Fehlbildung führt zu einem vergrößerten rechten Vorhof und einem funktionseingeschränkten (atrialisierten) rechten Ventrikel (Abbildung 1). Die Inzidenz pro Million der Lebendgeburten wurde von Hoffman und Kaplan auf 114 geschätzt (1), diese Fehlbildung kommt also bei weniger als 1% aller angeborenen Herzfehler (2) vor.



**Abbildung 1: Ebstein Anomalie - Verlegung der Trikuspidalklappe nach apikal, vergrößerter rechter Vorhof, atrialisierter Ventrikel, Trikuspidalklappeninsuffizienz und ein Atriumseptumdefekt.**

### 2.1. Erstbeschreibung

Die Ebstein Anomalie wurde das erste Mal im Allerheiligen-Hospital in Breslau durch einen deutschen Arzt Wilhelm Ebstein im Jahr 1866 beschrieben (5). Ein 19-jähriger Patient, Joseph Prescher, stellte sich mit Kachexie, schwerer Zyanose, Luftnot, Pulsationen in den Jugularvenen, Unterschenkelödemen und einem Herzgeräusch vor. Acht Tage danach verstarb er, entweder an einer

Lungentuberkulose oder an den Folgen dieses Herzfehlers. Bei der Obduktion wurde eine schwerwiegende Kardiomegalie, eine Verlegung der Trikuspidalklappe nach apikal, verdünnte Wand des rechten atrialisierten Ventrikels und ein persistierendes Foramen ovale festgestellt. Bis zum Jahr 1950 wurden nur drei Fälle der Ebstein Anomalie publiziert (6).

## **2.2. Mögliche Ursachen**

In früheren Publikationen ging man davon aus, dass die Ebstein Anomalie mit der Einnahme von Lithium im ersten Trimenon der Schwangerschaft assoziiert sei (7). Heutzutage vertritt man die Theorie, dass viele Faktoren wie Genetik und Umwelt für die Missbildung der Trikuspidalklappe verantwortlich sind. Diese Anomalie tritt laut Fall-Kontroll-Studien häufiger bei Zwillingen, nach Einnahme der Benzodiazepine in der Schwangerschaft und bei bekannten angeborenen Herzfehlern in der Familie auf. Eine familiäre Häufung der Ebstein Anomalie ist jedoch selten (8). In manchen Fällen wurde eine Mutation im kardialen Transkriptionsfaktor beschrieben (9). Einige Studien beschreiben, dass diese Malformation bei Frauen häufiger vorkommt - nämlich im Vergleich männlich : weiblich = 1:1,57 (10, 11).

## **2.3. Assoziierte Malformationen**

In ungefähr 80% - 94% der Ebstein Anomalie Fälle kommt ein Atriumseptumdefekt (ASD) oder ein persistierendes Foramen ovale (PFO) vor (12). Bei einer schweren Ausprägung des Herzfehlers kann es über den ASD oder das PFO zu einer Shunt-Umkehr (Rechts-Links-Shunt) aufgrund der verminderten Compliance des rechten Ventrikels kommen. Dies kann zu einer ausgeprägten Zyanose, Volumenüberlastung des linken Herzens und paradoxen Embolien führen. Des weiteren kann auch bei 14% ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) vorkommen (13). Ferner zählen zu den wichtigen assoziierten Anomalien die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes durch die Trikuspidalklappe, Pulmonalklappenstenose oder -atresie. Im Letzteren ist ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) vorhanden.

Eine delta-Welle im EKG wird bei ungefähr 10% - 45% der Patienten gefunden (14), dies deutet auf ein Wolf-Parkinson-White Syndrom hin. Bei diesem Syndrom handelt es sich um eine kreisende elektrische Erregung zwischen den Atrien und den Herzkammern wegen einer oder mehreren akzessorischen Leitungsbahnen. Dabei kommt es zu paroxysmalen Tachykardien. Patienten beschreiben hier oft Palpitationen. Durch eine Ablation können diese akzessorischen Leitungsbahnen beseitigt werden.

Bei fast 70% der Ebstein Patienten wird in einer anderen Studie eine Arrhythmie diagnostiziert (15). Typischerweise kommt es zu supraventrikulären Tachykardien, ventrikulären Extrasystolen und im

fortgeschrittenen Alter zu Vorhofflimmern oder -flattern. Letzteres bedarf eine medikamentöse oder interventionelle Therapie. Falls diese Optionen nicht erfolgreich sind, spricht man von einer Therapie-refraktären Arrhythmie.

#### **2.4. Klinische Manifestation**

Zu den typischen Symptomen der Ebstein Anomalie bei Erwachsenen gehören abnehmende Belastbarkeit, Dyspnoe, Zyanose, Palpitationen, Schwindel und Unterschenkelödeme. Oft wird bei den Patienten im Röntgenbild eine Kardiomegalie mit einem Herz-Thorax-Ratio (HTR oder englisch CTR)  $> 0.5$  gefunden. Diese entsteht meist durch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine Dilatation der rechten Herzhöhlen. Ein AV-Block ersten Grades tritt bei 42% der EA Patienten auf, ein primärer kompletter AV-Block ist hingegen eher selten (16).

#### **2.5. Klassifikation nach Carpentier**

Im Jahr 1988 wurde die Ebstein Anomalie anhand der anatomischen Begebenheiten von Carpentier unterteilt (17):

- Typ A: das septale und das posteriore Segel sind in Richtung der Herzspitze verlegt, das anteriore Segel ist vergrößert und mobil, ein kleiner Teil des rechten Ventrikels ist atrialisiert
- Typ B: ein größerer Teil des rechten Ventrikels ist atrialisiert, das anteriore Segel ist vergrößert, aber mobil
- Typ C: zusätzlich zu Carpentier Typ B ist das anteriore Segel immobil
- Typ D: der rechte Ventrikel ist fast komplett atrialisiert und hat eine deutlich eingeschränkte Funktion, dies wird "tricuspid sac" genannt.

#### **2.6. Therapie**

Patienten mit Ebstein Anomalie und schwerer Trikuspidalatresie werden häufig schon früh, zum Teil bereits im Neonatalalter symptomatisch. Diese Patienten zeigen oft Zyanose und ein Herzversagen. Hier wird oft eine schnelle operative Therapie benötigt. Das operative Risiko in diesem Alter liegt laut der Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database (STS-CHSD) sehr hoch, nämlich bei 27,4% (18). Bei älteren Patienten hängt das operative Risiko von dem klinischen Zustand und der angewandten chirurgischen Technik ab. Oft stellen Arrhythmien, progressive Herzvergrößerung und Zyanose eine Indikation zur Operation dar.

In seltenen Fällen wird die Ebstein Anomalie erst bei Erwachsenen diagnostiziert. Bei diesen Patienten kann es durch eine langjährige Volumenbelastung zu extremen Vergrößerungen des rechten Vorhofs kommen und damit zu allgemeinen Beeinträchtigung der Herzpumpfunktion. Außerdem

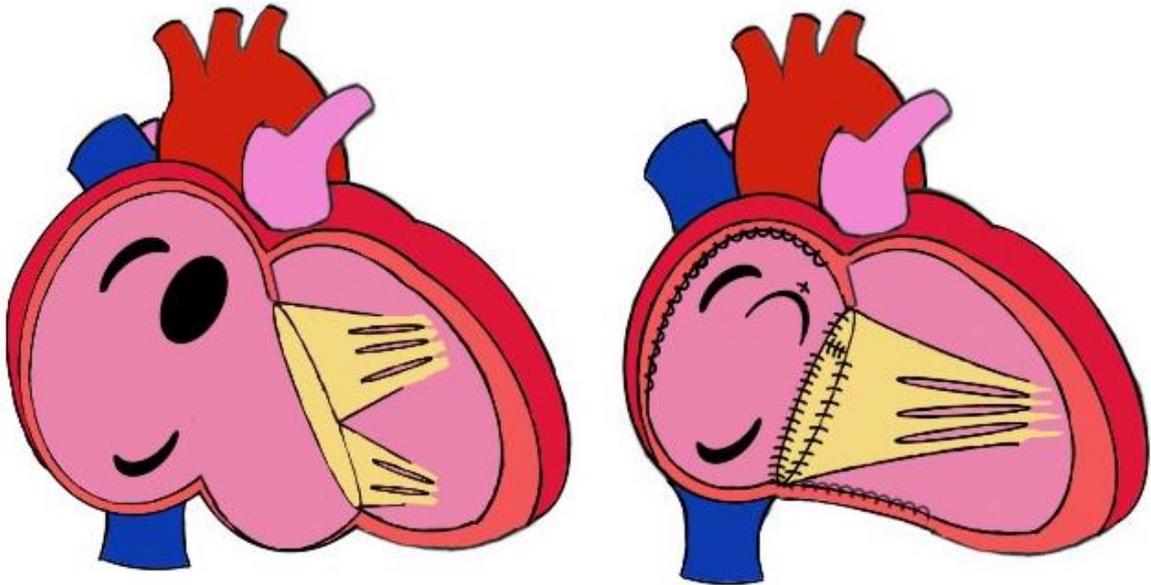
begünstigt diese Herzvergrößerung Arrhythmien, insbesondere Vorhofflimmern. Bei erwachsenen Patienten mit einem ASD oder einem PFO kann es nach Jahren mit vorwiegendem Links-Rechts-Shunt zu einer Shunt-Umkehr kommen. Dadurch präsentieren erwachsene Patienten mit Ebstein Anomalie, in späten Stadien, schwere multimorbide Symptome wie Zyanose, Ödeme, Therapie-refraktäre Arrhythmien oder Herzversagen durch eine langjährige Volumenüberladung und stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Es ist schwierig, den richtigen Zeitpunkt für die operative Therapie zu wählen, weil eine Unsicherheit besteht, in welchem Stadium der Krankheit die operative Therapie den Patienten den größten Nutzen hinsichtlich des Erhalts der Herzfunktion und damit auch der Lebensqualität bringt.

Als Therapieziel wird die Verbesserung der Trikuspidalklappen- und der Rechtsherzpumpfunktion und dadurch der mittelfristigen Belastbarkeit erhofft. Es kann versucht werden diese Zustandsbesserung durch eine konservative medikamentöse Therapie mit oralen Diuretika, Antiarrhythmika, ACE-Hemmer oder Betablocker zu erzielen. Eine progressive Herzinsuffizienz, zunehmende Zyanose und refraktäre Arrhythmie stellen bei Erwachsenen oft eine Indikation zu der operativen Behandlung. Die Operationswahl richtet sich nach der Morphologie der Trikuspidalklappe und dem klinischen Zustand des Patienten. Zu den Operationsmöglichkeiten gehören die Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) und der Trikuspidalklappenersatz (TKE).

### **2.6.1. Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR)**

Die ersten Operationsversuche der Trikuspidalklappe bei Ebstein Anomalie Patienten wurden im Jahr 1959 veröffentlicht (19). Beide EA Patienten in dieser Serie verstarben operativ oder früh postoperativ. Die erste gelungene TKR wurde dann im Jahr 1979 an der Mayo Klinik durchgeführt (20). Bei diesem Patienten wurde eine Plikatur des atrialisierten rechten Ventrikels und eine Annuloplastik durchgeführt. Die Technik der Trikuspidalklappenrekonstruktion hat sich durch eine lange Zeit entwickelt. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde jahrelang die Sebening Stich Technik bevorzugt. Diese Prozedur wird in einer Studie aus dem Jahr 1997 als eine gute Technik mit einem Gesamtüberleben nach einem Jahr über 90% beschrieben (21). Diese Technik hat eine Monokuspidalklappe als Folge, die nur aus dem anterioren Segel besteht. Das anteriore Segel wird mittels einer einzelnen Naht mit dem atrialisierten muskulären Septum verbunden (21). Im Deutschen Herzzentrum Berlin wird seit dem Jahr 2013 bei Erwachsenen falls technisch möglich, standardisiert die Cone-Rekonstruktion nach Da Silva angewandt. In diesen Fällen dient die Verbindung des anterioren, des posterioren und Resten des septalen Segels zur Bildung eines Konus. Bei dem Klappenannulus wird in diesem Fall eine Plikatur durchgeführt (Abbildung 2). Zusätzlich erfolgt oft eine Plikatur der Wand des atrialisierten Ventrikels. Diese Methode wird als "anatomische

Rekonstruktion" beschrieben, weil sie von allen anderen Techniken am ähnlichsten der physiologischen Anatomie der Trikuspidalklappe und des rechten Herzens ist. Die größte Studie mit der Cone-Rekonstruktion an der Mayo Klinik aus dem Jahr 2017 mit 235 Patienten (22) beschreibt ein Gesamtüberleben nach 6 Jahren mit 98%. Hier wurden alle Altersgruppen miteinbezogen.



**Abbildung 2: Cone-Rekonstruktion. Auf dem linken Bild: das Herz eines Ebstein Anomalie Patienten (Die Trikuspidalklappe ist in Richtung der Herzspitze verlegt. Der rechte Ventrikel ist atrialisiert. Ein ASD ist vorhanden.). Auf dem rechten Bild: Cone-Rekonstruktion der Trikuspidalklappe und Plikatur des atrialisierten Ventrikels. Der ASD wurde verschlossen. Der rechte Vorhof wurde verkleinert.**

### **2.6.2. Trikuspidalklappenersatz (TKE)**

Die erste gelungene Operation der Trikuspidalklappe mit einem TKE wurde bei einem Ebstein Anomalie Patienten im Jahr 1962 angewandt (23). Dieser Patient überlebte postoperativ. Bei einem Trikuspidalklappenersatz hat man die Wahl zwischen einer biologischen oder einer mechanischen Klappe. Eine biologische Klappe wird heutzutage bevorzugt, weil in diesem Fall auf eine Antikoagulation nach drei Monaten verzichtet werden kann. Die Haltbarkeit der Bioprothese der Trikuspidalklappe beträgt nach 5 Jahren 66%, insbesondere eine Operation der Patienten vor dem 16. Lebensjahr ist mit einer frühen Reoperation assoziiert (24).

### **2.6.3. 1,5-Korrektur**

Dies beschreibt die obere cavopulmonale Anastomose (Glenn Anastomose) und eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe. Hier wird die obere Hohlvene vom rechten Vorhof abgetrennt und mit der rechten Pulmonalarterie verbunden. So wird das rechte Herz teilweise Volumen entlastet, da das Blut aus der oberen Körperhälfte direkt in die Lunge geführt wird (25). Zusätzlich wird die Trikuspidalklappe repariert.

### **2.6.4. Palliative Therapiemöglichkeiten**

Bei schweren Fällen der Ebstein Anomalie stellt eine Palliation die einzig sinnvolle Rekonstruktion dar, insbesondere wenn eine biventrikuläre Korrektur aufgrund eines deutlich hypoplastischen funktionellen rechten Ventrikels unmöglich ist. Hier wird neonatal oder im frühen Säuglingsalter zunächst die Starnes Operation (Verschluss der Trikuspidalklappe mit einem fenestrierten Patch) durchgeführt. Danach folgt die Glenn-Operation im Alter von vier bis sechs Monaten. Im Alter von zwei bis drei Jahren wird die Palliation durch eine Fontan-Operation komplettiert. Hier wird der Lungenkreislauf von dem Körperkreislauf vollständig getrennt. Die untere Hohlvene wird vom rechten Vorhof getrennt und mit der rechten Pulmonalarterie durch eine extra- oder intrakardiale Prothese verbunden. Durch eine Fenestration wird ein Überlaufventil zwischen dem extrakardialen Konduit und dem rechten Vorhof erschaffen. Die Fontan Operation eignet sich nicht für Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie, da der erhöhte Gefäßwiderstand einen passiven Blutfluss unmöglich macht.

### **2.6.5. Zusätzliche Eingriffe**

Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen sollte eine zusätzliche operative antiarrhythmische Therapie durchgeführt werden. Dazu zählt die Maze Prozedur bei Vorhofflimmern und eine rechtsatriale Ablation bei WPW-Syndrom. Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen kann eine Schrittmacherimplantation indiziert sein.

### **2.6.6. Herztransplantation**

Bei Patienten mit einer schweren biventrikulären Dysfunktion und therapierefraktärer Herzinsuffizienz ohne andere chirurgische Therapieoption kann eine Herztransplantation notwendig sein. Lambert und Kollegen erfassten 58 Ebstein Anomalie Patienten im Kindesalter, die herztransplantiert wurden. Das Überleben dieser Patienten nach einer Herztransplantation war vergleichbar mit dem Überleben nach einer Herztransplantation bei anderen angeborenen Herzfehler

(26). Allerdings hat eine Herztransplantation eine hohe frühe Mortalität bei Erwachsenen - 35% der Patienten versterben innerhalb von einem Jahr nach der Transplantation (27).

## **2.7. ACHD AP Klassifikation (28)**

Bei der ACHD AP Klassifikation ("Adults Congenital Heart Disease Anatomic and Physiologic") handelt es sich um eine neue Klassifikation der angeborenen Herzfehler der evidenzbasierten Leitlinie der AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) aus dem Jahr 2018. Diese Klassifikation beschreibt die anatomischen und neulich die physiologischen Begebenheiten der angeborenen Herzfehler. Die Herzfehler werden anhand der Anatomie in drei Klassen unterteilt: einfache Herzfehler (Klasse I, z.B. ein ASD), Herzfehler mit moderater Komplexität (Klasse II, z.B. Ebstein Anomalie) und Herzfehler mit großer Komplexität (Klasse III, z.B. Patienten nach Fontan-Korrektur oder die Transposition der großen Gefäße - TGA). Die physiologischen Begebenheiten spielen eine wichtige Rolle in der Prognose des jeweiligen angeborenen Herzfehlers und werden in Kategorien A-D anhand der Schwere der Symptome eingestuft. Hier ist wichtig, dass die Patienten aufgrund des schwerwiegendsten physiologischen Merkmales in die jeweiligen Klassen eingestuft werden. Wenn ein Patient eine Therapie-refraktäre Arrhythmie und Symptome der NYHA Klasse I hat, wird er trotzdem aufgrund der schwerwiegenden Arrhythmie in die Klasse D der ACHD AP Klassifikation eingestuft. In der Methodik und im Anhang werden die jeweiligen physiologischen Klassen A-D genauer beschrieben.

Die Ebstein Anomalie wird in der ACHD AP Klassifikation als ein Herzfehler mit einer moderaten anatomischen Komplexität beschrieben (Klasse II). Eine neue Publikation zeigte, dass diese moderaten anatomischen Malformationen ein operatives Mortalitätsrisiko von 5% (3,05% - 7,01%) im schwersten physiologischen Zustand (II D) zeigen (29).

Die ACHD AP Klassifikation ist neu. Dementsprechend gibt es noch keine Publikation, in der diese Klassifikation an erwachsenen Ebstein Anomalie Patienten untersucht wurde.

## **2.8. Zielsetzung der Arbeit**

Eine medikamentöse Behandlung und eine abwartende Strategie ("wait-and-see") werden meistens für erwachsene Ebstein Anomalie Patienten mit milder Symptomatik empfohlen. Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt, dass erwachsene Ebstein Anomalie Patienten mit einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz, schweren Symptomen oder objektiver Verschlechterung der körperlichen Leistung operiert werden sollten (30). Diese Doktorarbeit evaluiert die mögliche Auswirkung der neuen ACHD AP Klassifikation auf die chirurgische Therapie und das Überleben der erwachsenen Ebstein Anomalie Patienten. Durch diese Klassifikation wäre es

möglich die erwachsenen Ebstein Anomalie Patienten besser einzuteilen und Empfehlungen für die nächste und frühere Therapie zu äußern.

### **3. Methoden**

Es handelt sich um eine klinische retrospektive Doktorarbeit mit Durchsicht der Patientenakten im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB). In dieser Doktorarbeit wurden Ebstein Anomalie Patienten eingeschlossen, die sich einer operativen Korrektur dieser Malformation zwischen Februar 2000 und August 2017 unterzogen haben.

#### **3.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Das Einschlusskriterium war Mindestalter von 16 Jahren bei der Operation. Patienten mit vorherigen Operationen dieser Missbildung der Trikuspidalklappe wurden ausgeschlossen. Wir schlossen Patienten aus, die vor dem Jahr 2000 im DHZB operiert wurden. Dies war aufgrund der sehr verschiedenen, nicht standardisiert angewendeten Operationstechniken vor dem Jahr 2000 erforderlich. Patientenakten mit einer operativen Behandlung der Ebstein Anomalie zwischen den Jahren 2000 und 2008 konnten nur in Papierform im Archiv des Deutschen Herzzentrums Berlin beurteilt werden. Neuere Patiententakten (2008 - 2017) wurden von elektronischen Systemen MedFolio und m.life des DHZB erfasst.

#### **3.2. Erhobene Daten**

Demographische und klinische präoperative Daten enthielten das Alter beim Eingriff, das Geschlecht, assoziierte Herzanomalien, klinische Manifestationen der Ebstein Anomalie wie Zyanose, Dyspnoe, Palpitationen, Sauerstoffsättigung, das NYHA-Stadium, Wolf-Parkinson-White-Syndrom, spiroergometrische ( $VO_2max$ , ml/min/kg), elektrokardiographische (Herzlagetyp, Blockbilder, Arrhythmien) und echokardiographische (rechtsatriale Fläche, linksatriale Fläche, linksventrikuläre Pumpfunktion, Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz) Daten. Bei den operativen Daten wurden vor allem die Operationstechnik, andere operativen Eingriffe, Länge der Operation, Herz-Lungen-Maschinen-Zeit und Aortenklemmzeit erfasst. Bei den postoperativen Daten wurden die Beatmungszeit in Stunden, Krankenhausverweildauer in Tagen, Sauerstoffsättigung, postoperative Komplikationen und die gleichen echokardiographischen Daten wie vor der Operation beurteilt. Patienten haben im Follow-Up einen Fragebogen mit dem Fokus auf die aktuellen klinischen Manifestationen beantwortet. Falls dieser nicht beantwortet wurde, erfassten wir die klinischen Manifestationen von der letzten Untersuchung. In der Nachuntersuchung wurden NYHA-Stadium, postoperative Komplikationen, Sauerstoffsättigung, klinische, spiroergometrische ( $VO_2max$ ,

ml/min/kg), und echokardiographische Daten beurteilt. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde echokardiographisch vom erhebenden Arzt als 1=trivial, 2=mild, 3=moderat und 4=schwer definiert.

### **3.3. Erhebung der ACHD AP Klassifikation**

Patienten wurden nach der ACHD AP Klassifikation (28) anhand ihres präoperativen physiologischen Zustandes unterteilt. Zu den Kriterien der ACHD AP Klassifikation gehören Aortopathie, Arrhythmie, assoziierte Herzanomalien, Endorganstörung, Belastbarkeit, Hypoxämie/Hypoxie, Zyanose, New-York Heart Association Stadium (NYHA Stadium), pulmonale Hypertension, hämodynamisch signifikanter Shunt, venöse und aortale Stenose. Eine moderate Hypoxämie ist hier definiert als Sauerstoffsättigung <90% und eine schwere Hypoxämie als Sauerstoffsättigung <85%. Zu den refraktären Arrhythmien gehören schwere Herzrhythmusstörungen, bei denen die aktuelle Behandlung (medikamentös oder interventionell) keine Besserung brachte. Die Endorganstörung wurde anhand der klinischen Zeichen und Laborparameter beurteilt. Der Schweregrad der Herzklappenerkrankung wurde in der echokardiographischen Untersuchung präoperativ, postoperativ und im Follow-Up retrospektiv beurteilt. Als ein hämodynamisch signifikanter Shunt wird definiert: Nachweis einer Ventrikelvergrößerung distal des Shunts und ein Shunt der nicht als trivial oder klein beschrieben werden kann. Als kein hämodynamisch signifikanter Shunt wurde ein trivialer Links-Rechts-Shunt definiert. Die ACHD AP Klassifikation wurde erneut vor Entlassung und im Follow-Up erfasst. Im Anhang ist die ACHD AP Klassifikation abgelegt.

### **3.4. Moderate (II B, II C) versus schwere (II D) Gruppe**

In der ACHD AP Klassifikation gilt die Ebstein Anomalie als moderater Herzfehler (anatomische Klasse II). Patienten in den Klassen II B und II C wurden in dieser Doktorarbeit als die "moderate" Gruppe definiert. Patienten im Stadium II D gehörten in die "schwere" Gruppe. Die Klassen II B und II C manifestieren leichtere Symptome als die Gruppe II D. Diese Einteilung in "moderate" und "schwere" Gruppe kann dazu beitragen, dass eine adäquate Therapie für die jeweiligen Patienten gewählt wird.

### **3.5. Überleben und MACCE**

Frühes Überleben wurde definiert als Überleben bis Entlassung oder innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Schwere postoperative Komplikationen (MACCE, "major adverse cardiac and cerebrovascular events") wurden definiert als (31): 1. postoperatives akutes Nierenversagen, das eine temporäre oder permanente Dialyse erforderlich machte, 2. postoperatives neurologisches Defizit bei

Entlassung, 3. postoperativer AV-Block, der eine Schrittmacherimplantation erforderlich machte, 4. postoperative mechanische Kreislaufunterstützung (ECMO oder ein Assist device), 5. Verletzung des Nervus phrenicus oder eine Zwerchfellparese, 6. ungeplante Reoperation oder eine Katheterintervention. Anschließende Ereignisse wie Reoperation, Myokardinfarkt, cerebrovaskuläre Ereignisse und infektiöse Myokarditis wurden im Follow-Up als schwere Komplikationen dokumentiert. Eine Reoperation wird als Schrittmacherimplantation, Implantation eines Defibrillators oder der Eingriff auf der Trikuspidalklappe definiert.

### **3.6. Primäre und sekundäre Endpunkte**

Der ursprüngliche primäre Endpunkt der Doktorarbeit war es zu untersuchen, ob die Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) dem Trikuspidalklappenersatz (TKE) bei erwachsenen Ebstein Anomalie Patienten überlegen ist. Die sekundären Endpunkte waren die Freiheit von schweren Komplikationen und die Freiheit von Reoperation im Vergleich zwischen der TKR und dem TKE. Durch die geringe Anzahl der TKE-Patienten war keine statistische Analyse in dieser Hinsicht möglich.

Durch die neue ACHD AP Klassifikation ergab sich ein neuer primärer Endpunkt dieser Doktorarbeit – der Vergleich der Sterblichkeit zwischen der moderaten und der schweren Gruppe. Die sekundären Endpunkte waren dann die Freiheit von schweren Komplikationen, die Freiheit von Reoperation und die Entwicklung der ACHD AP Klassen im Verlauf.

### **3.7. Statistische Analyse**

In der statistischen Analyse wurden zum Vergleich der beiden Gruppen der t-Test bei unabhängigen und verbundenen Stichproben (zum Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen) der exakte Test nach Fisher und Chi-Quadrat-Test bei Kreuztabellen (zur Berechnung des Signifikanzniveaus bei Kreuztabellen), Log-Rank Test (zur Berechnung des Signifikanzniveaus bei Kaplan-Meier-Kurven) die Varianzanalyse und der Mann-Whitney-U Test genutzt. Für das postoperative Überleben, Gesamtüberleben, Freiheit von MACCE und Reoperationsfreiheit wurden Kaplan-Meier Kurven gezeichnet. Der Log-rank-Test (Mantel-Cox Test) wurde für den Gruppenvergleich genutzt. Die Mittelwerte sind mit der Standardabweichung angegeben. Normalverteilung wurde durch den Shapiro-Wilk-Test überprüft. Alle Werte wurden in SPSS für Windows (Version 25, IBM, Ammonk, NY, USA) beurteilt. Das Signifikanzniveau lag beim p-Wert  $< 0,05$  und das Konfidenzintervall bei 95%. Alle Rechnungen wurden durch einen Statistiker des DHZB kontrolliert.

### 3.8. Interessenkonflikt und gute wissenschaftliche Praxis

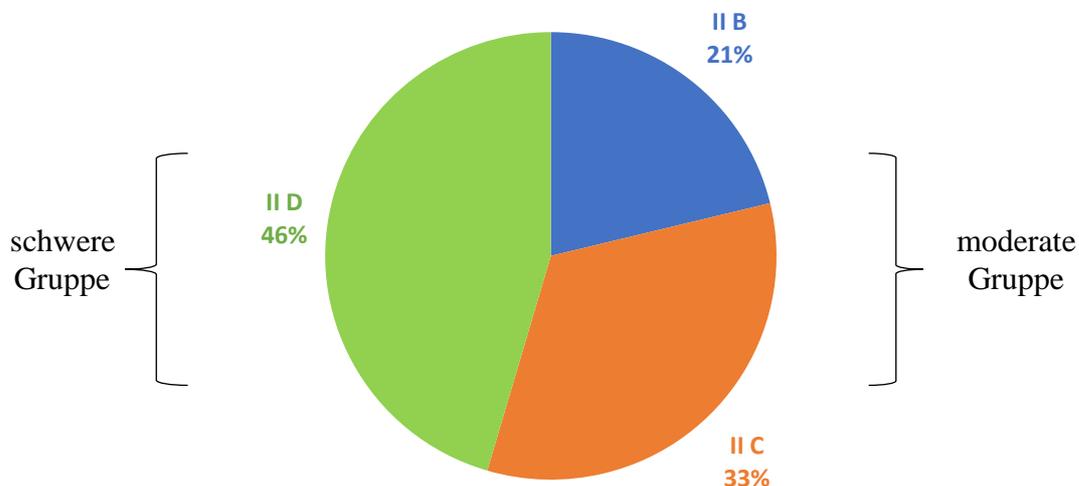
Es gab keinen Interessenkonflikt aller Beteiligten. In dieser Doktorarbeit wurden die Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zu der guten wissenschaftlichen Praxis und der Patientendatenschutz eingehalten. Diese Studie wurde im Jahr 2019 durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/256/18).

## 4. Ergebnisse

Zwischen Februar 2000 und August 2017 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin 42 Ebstein Anomalie Patienten im Mindestalter bei der Operation von 16 Jahren operiert. Davon wurden neun Patienten wegen eines vorherigen Eingriffes an der Trikuspidalklappe ausgeschlossen. Insgesamt gab es 33 Patienten, die in diese Doktorarbeit eingeschlossen wurden.

### 4.1. Präoperative ACHD AP Klassifikation

Nach der ACHD AP Klassifikation wurde kein Patienten der Klasse II A, 18 Patienten in die moderate Gruppe (II B + II C) und 15 Patienten in die schwere Gruppe (II D) eingegliedert (Diagramm 1). In der Tabelle 1 wird die genaue Einteilung in die jeweiligen Klassen anhand der präoperativen Manifestation der Ebstein Anomalie gezeigt.



**Diagramm 1 - ACHD AP Klassifikation - präoperative Verteilung der moderaten (Klassen II B und II C) und der schweren Gruppe (Klasse II D).**

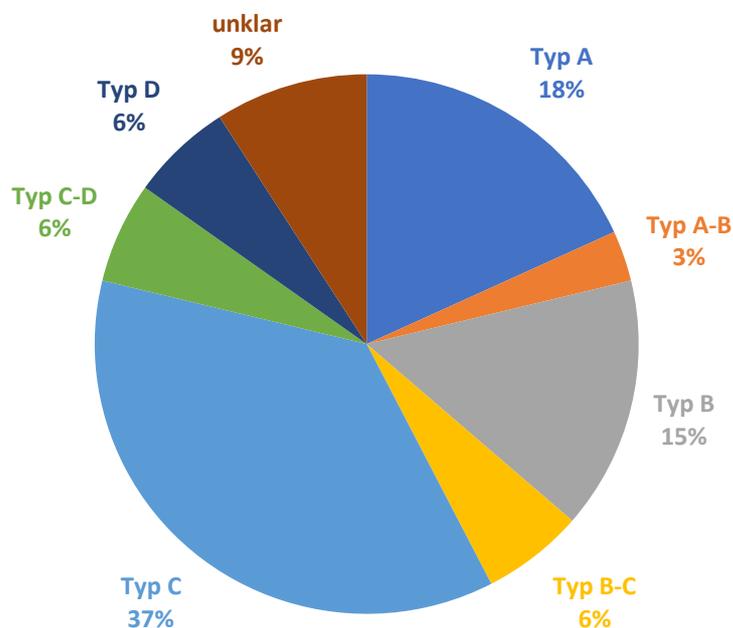
### 4.2. Studienpopulation

Das Alter der Kohorte lag zwischen 16 und 67 Jahren (Mittelwert  $38 \pm 15$  Jahre). Die Altersverteilung entsprach einer Normalverteilung ( $p$ -Wert = 0,21). Patienten, die der moderaten Gruppe zugeordnet

wurden, waren signifikant jünger (Mittelwert  $32 \pm 12$  Jahre) als die der schweren Gruppe (Mittelwert  $44 \pm 13$  Jahre), p-Wert = 0,02. Es gab 21 weibliche Patientinnen (64%) und 12 männliche Patienten (36%). In der schweren Gruppe war die Mehrheit der Patienten weiblich (80%), 12 versus 3.

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei Body Mass Index (BMI) zwischen der moderaten und der schweren Gruppe.

Nach der Carpentier Klassifikation (Diagramm 2) wurden sechs Patienten dem Typ A, ein Patient dem Übergang zwischen Typ A-B, fünf Patienten dem Typ B, zwei Patienten dem Übergang zwischen Typ B-C, 12 Patienten dem Typ C, zwei Patienten dem Übergang zwischen Typ C-D und zwei Patienten dem Typ D zugeordnet. Zwischen der moderaten und der schweren Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Carpentier Klassifikation (p-Wert = 0,66). In der Tabelle 1 kann man die Beschreibung der Studienpopulation sehen.



**Diagramm 2 - Verteilung der Ebstein Anomalie Patienten nach der Carpentier Klassifikation.**

Variablen	Moderate EA n= 18	Schwere EA n= 15	P-Wert
Männlich/weiblich [Anzahl]	9/9	3/12	0,15
Alter [Jahre]	$32,4 \pm 12,2$	$43,9 \pm 15,4$	0,02

BMI	23,8 ± 2,7	24,8 ± 4,0	0,2
Carpentier Typ A	5	1	0,66*
Carpentier Typ A-B	1	0	
Carpentier Typ B	3	2	
Carpentier Typ B-C	0	2	
Carpentier Typ C	5	7	
Carpentier Typ C-D	1	1	
Carpentier Typ D	1	1	
Carpentier Typ unklar	2	1	

\*Verteilung aller Carpentier Typen

**Tabelle 1 - Studienpopulation (32) - Verteilung der moderaten und der schweren Gruppe nach Geschlecht, Alter, BMI, Carpentier**

**Klassifikation.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; BMI - Body Mass Index.**

#### **4.3. Präoperative klinische Manifestationen und assoziierte Herzanomalien**

Patienten der Gruppe D waren signifikant häufiger zyanotisch als die der moderaten Gruppe, p-Wert = 0,02. Andere Symptome wie Arrhythmie, Luftnot und Schwindel waren bei beiden Gruppen vergleichbar verteilt (Tabelle 2).

<b>Symptome</b>	<b>Moderate EA</b>	<b>Schwere EA</b>	<b>P-Wert</b>
Arrhythmie	8	7	1,0
Luftnot	3	7	0,1
Zyanose	2	8	0,02
Schwindel	3	4	0,7

**Tabelle 2 - Präoperative klinische Manifestationen.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie.**

Bei den meisten Patienten (79%) war ein Atriumseptumdefekt (ASD) oder ein persistierendes Foramen ovale (PFO) vorhanden. Insgesamt gab es zwei Patienten mit einem Ventrikelseptumdefekt und einen Patienten mit einer partiellen Lungenvenenfehlmündung. Die assoziierten Herzanomalien waren bei beiden Gruppen gleichmäßig verteilt, p-Wert = 0,7 (Tabelle 3).

<b>Anomalie</b>	<b>Moderate EA</b> <b>n=18</b>	<b>Schwere EA</b> <b>n=15</b>	<b>P-Wert</b>
ASD/PFO	12	11	0,7*
ASD und VSD	1	1	
ASD + Lungenvenenfehlmündung	1	0	
Keine	4	3	
*Verteilung allen assoziierten Herzanomalien			
<b>Tabelle 3 - Assoziierte Herzanomalien.</b>			
<b>Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; ASD - Atriumseptumdefekt; PFO - persistierendes Foramen ovale.</b>			

Bei der moderaten Gruppe wurden präoperativ signifikant höhere Sauerstoffsättigungen als bei der schweren Gruppe gemessen, p-Wert = 0,04. Ebenso war präoperativ ermittelte Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) signifikant höher in der moderaten Gruppe, p-Wert = 0,002. (Tabelle 4).

<b>Variablen</b>	<b>Moderate EA</b>	<b>Schwere EA</b>	<b>P-Wert</b>
Präoperative Sauerstoffsättigung, %	96,3 ± 2,8	90,8 ± 9,00	0,04
Präoperative Spiroergometrie, VO <sub>2</sub> max, ml/min/kg	20,8 ± 7,9	12,4 ± 4,5	0,002
<b>Tabelle 4 - Präoperative Sauerstoffsättigung und Spiroergometrie.</b>			
<b>Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; VO<sub>2</sub>max - maximale Sauerstoffmenge, die vom Körper während einer maximalen Ausbelastung aufgenommen werden kann.</b>			

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde in der schweren Gruppe signifikant als höhergradig eingeschätzt, p-Wert < 0,001 (Tabelle 5).

Variablen	Moderate EA	Schwere EA	P-Wert
Schweregrad der präoperativen Trikuspidalklappeninsuffizienz	2,4 ± 0,6	3,4 ± 0,5	<0,001

**Tabelle 5 - Schweregrad der präoperativen Trikuspidalklappeninsuffizienz.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie.**

Bei drei Patienten mit schwerer EA lag ein Rechts-Links-Shunt vor. In der moderaten Gruppe war kein hämodynamisch signifikanter Shunt vorhanden.

Blockbilder in der elektrokardiographischen Untersuchung waren in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt, p-Wert = 0,7. Insgesamt 6 Patienten (18,2% der ganzen Kohorte) präsentierten präoperativ einen AV-Block Grad I. Bei drei Patienten gab es präoperativ ein Wolf-Parkinson-White Syndrom. (Tabelle 6).

Blockbild	Moderate EA	Schwere EA	P-Wert
Inkompletter Rechtsschenkelblock	5	3	0,7*
Kompletter Rechtsschenkelblock	10	8	
Linksschenkelblock	1	0	
Links anteriorer Hemiblock	0	1	
Kein	1	2	
AV-Block I	2	4	0,375
WPW-Syndrom	2	1	

\*Verteilung allen Schenkelblockbilder

**Tabelle 6 - Präoperative Manifestationen im EKG.**

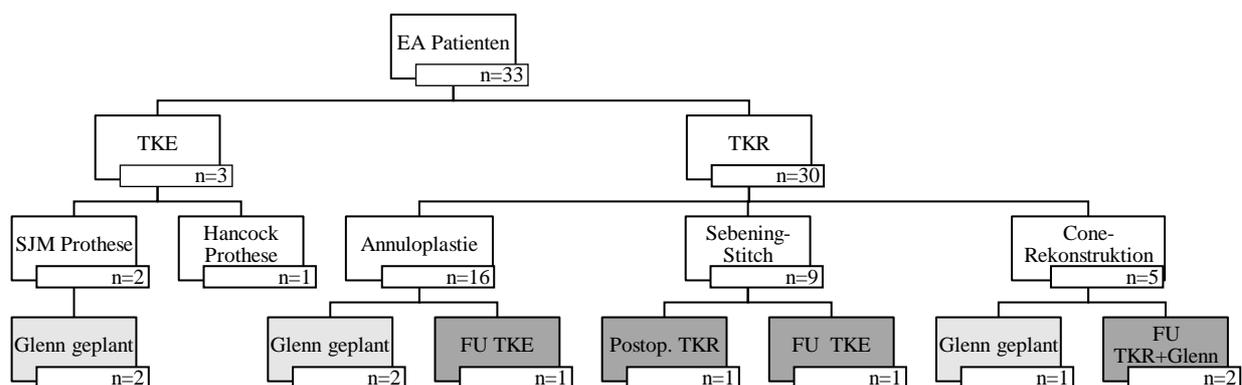
**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; AV-Block - atrioventrikulärer Block;**

**WPW-Syndrom - Wolf-Parkinson-White Syndrom.**

#### 4.4. Operationstechnik und kardiotechnische Daten

Bei 30 Patienten wurde die Trikuspidalklappe rekonstruiert (TKR) und bei drei Patienten durch eine biologische Prothese ersetzt (TKE). Durch die kleine Anzahl der TKE konnte keine statistische Analyse zum Vergleich dieser beiden Operationstechniken durchgeführt werden.

Bei der TKR wurden verschiedene Methoden angewandt. In 16 Fällen wurden verschiedene Techniken der Annuloplastie und in neun Fällen die Sebening Technik durchgeführt. Ab dem Jahr 2013 wurde nur noch die Cone-Plastik angewandt und nachfolgend so die Trikuspidalklappe bei fünf Patienten rekonstruiert. Bei zwei Patienten gab es einen TKE mit St Jude Medical Prothese und bei einem Patienten mit der Hancock Prothese. Diagramm 3 zeigt die genaue Verteilung der Operationstechniken und der Reoperationen der Trikuspidalklappe. Bei einem Patienten mit Sebening Stich wurde zusätzlich ein koronarer Bypass des Ramus interventricularis anterior (RIVA) aufgrund einer Eingefäßerkrankung durchgeführt.



**Diagramm 3: Angewandte Operationstechnik und Reoperationen der Trikuspidalklappe (FU - Follow-Up; TKE - Trikuspidalklappenersatz; TKR - Trikuspidalklappenrekonstruktion).**

Insgesamt in sieben Fällen wurde auch Rhythmuschirurgie durchgeführt: davon eine Vorhofablation nach MAZE in fünf Fällen und Ablation nur des rechten Vorhofs in zwei Fällen. Bei fünf Patienten wurde zusätzlich eine geplante Glenn Operation angewandt, bei zwei Patienten mit dem TKE und bei drei Patienten mit der TKR. Bei keinem Patienten wurde die Fontan Prozedur durchgeführt (Tabelle 7). Die TKR wurde als alleinige Operation in der moderaten Gruppe (n = 17) signifikant häufiger als in der schweren Gruppe (n = 6) durchgeführt, p-Wert = 0,02. Insgesamt wurde ein ASD bei 22 von 26 Patienten verschlossen.

	Moderate EA	Schwere EA	Gesamt
Trikuspidalklappenersatz			3
- + Glenn Operation	1	0	1
- + Rhythmuschirurgie	0	1	1
- + Glenn Operation + Rhythmuschirurgie	0	1	1
Trikuspidalklappenrekonstruktion			30
- alleinig	17	6	23
- + Glenn Operation	0	2	2
- + Rhythmuschirurgie	1	3	4
- + Glenn Operation + Rhythmuschirurgie	0	1	1
<b>Tabelle 8 - Operationstechnik + Rhythmuschirurgie. (32)</b>			
<b>Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie.</b>			

Bei operativen Kennzahlen waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Herz-Lungen-Maschinen-Zeit in der moderaten Gruppe betrug  $109 \pm 81$  Minuten und in der schweren Gruppe  $156 \pm 218$  Minuten, p-Wert = 0,4. Die Aortenklemmzeit in der moderaten Gruppe betrug  $64 \pm 57$  Minuten und in der schweren Gruppe  $54 \pm 19$  Minuten, p-Wert = 0,6. Die Länge der Operation betrug in der moderaten Gruppe  $231 \pm 127$  Minuten und in der schweren Gruppe  $214 \pm 69$  Minuten, p-Wert = 0,6.

#### 4.5. Postoperative Ergebnisse

##### 4.5.1. Postoperativer Verlauf

Postoperativ sind zwei Patienten verstorben: die frühe Mortalität betrug damit 6% (2/33). Beide Verstorbenen waren weiblich und gehörten in die schwere Gruppe. Bei der ersten Patientin wurde die Trikuspidalklappe rekonstruiert. Postoperativ war eine Schrittmacherimplantation gleichzeitig mit einem univentrikulären Assist rechtsseitig (für drei Tage) wegen eines kardiogenen Schocks notwendig. Die zweite verstorbene Patientin bekam ebenfalls eine Trikuspidalklappenrekonstruktion. Postoperativ waren eine schlechte kardiale Funktion und Rhythmusstörungen nachweisbar. Sie starb einen Monat nach der Operation. Bei beiden Patientinnen kam es zu Kammerflimmern, infolgedessen

es zum Tod kam. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der schweren und der moderaten Gruppe in der frühen Mortalität, p-Wert = 0,20.

In der schweren Gruppe kam es signifikant häufiger zu postoperativen Komplikationen, 6 versus 1, p-Wert = 0,03. Am häufigsten war eine Schrittmacherimplantation aufgrund eines AV-Blocks vertreten, insgesamt in sechs Fällen. Bei einer Patientin der schweren EA Gruppe musste die Trikuspidalklappe aufgrund einer höhergradigen Insuffizienz nach einem Monat erneut rekonstruiert werden. Außerdem wurde hier aufgrund eines höhergradigen AV-Blocks eine Schrittmacherimplantation indiziert. Zwei Patienten hatten bei Entlassung ein neurologisches Defizit nach einem ischämischen Schlaganfall. Vier Patienten der schweren Gruppe erlitten zwei postoperative Komplikationen (Tabelle 8).

<b>Postoperativ aufgetretene Komplikationen</b>	<b>Moderate EA</b>	<b>Schwere EA</b>
Nierenversagen	0	0
Neurologisches Defizit	0	2
AV-Block + Schrittmacherimplantation	1	5
Sick Sinus + Schrittmacherimplantation	0	1
Mechanische Kreislaufunterstützung	0	1
Zwerchfellparese	0	0
Ungeplante Reoperation an der Trikuspidalklappe	0	1
<b>GESAMT</b>	<b>1</b>	<b>6</b>

**Tabelle 8 - Frühe postoperative Komplikationen. (32)**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; AV-Block - atrioventrikulärer Block.**

Die postoperative Beatmung in der moderaten Gruppe dauerte  $143 \pm 10$  Stunden und in der schweren Gruppe  $106 \pm 228$  Stunden. Der p-Wert im Vergleich lag ohne einen signifikanten Unterschied bei 0,19.

Die Krankenhausverweildauer in der moderaten Gruppe betrug  $11 \pm 5$  Tage. In der schweren Gruppe war die Krankenhausverweildauer signifikant länger:  $19 \pm 14$  Tage, p-Wert= 0,03. Bei Entlassung gab es 22 Überlebende in ACHD AP Klasse II A, acht in Klasse II B und einen in Klasse II C.

Variablen	Moderate EA	Schwere EA	P-Wert
Postoperative Sauerstoffsättigung, %	97,6 ± 1,9	97,3 ± 1,7	0,7

**Tabelle 9 - Postoperative Sauerstoffsättigung.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie.**

Postoperativ zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Sauerstoffsättigung und der Trikuspidalklappeninsuffizienz (Tabelle 9, Tabelle 10).

Variablen	Moderate EA	Schwere EA	P-Wert
Schweregrad der postoperativen Trikuspidalklappeninsuffizienz	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,6	0,8

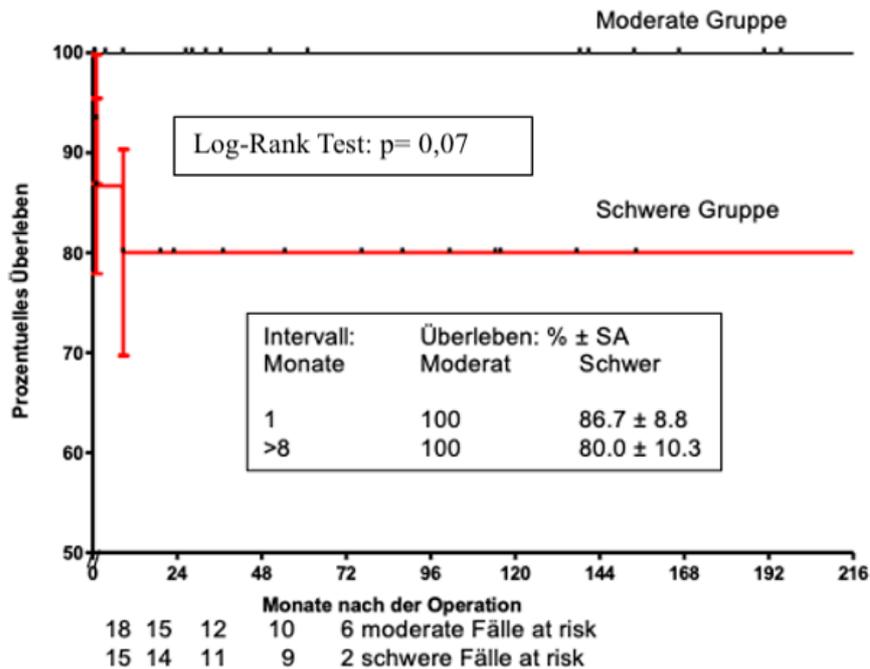
**Tabelle 10 - Postoperative Trikuspidalklappeninsuffizienz.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie.**

#### 4.5.2. Frühes Überleben und postoperative Freiheit von postoperativen Komplikationen

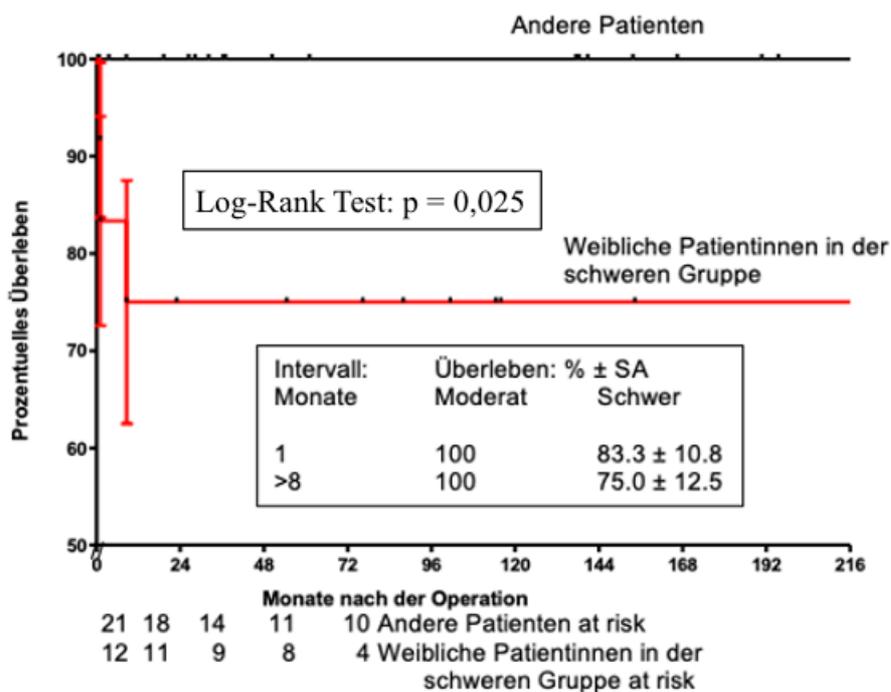
Von 31 Überlebenden kamen zwei Patienten nicht mehr zur Follow-Up-Untersuchung. Eine weibliche Patientin von der schweren Gruppe ist acht Monate nach der Operation zu Hause verstorben. Diese Patientin wurde 16 Tage nach der ersten Operation reoperiert. Die Todesursache konnte in diesem Fall nicht ermittelt werden.

Gesamtüberleben für die ganze Kohorte nach neun Monaten betrug 90,1% ± 5,4%. In der moderaten Gruppe war das Überleben 100% und in der schweren Gruppe 80,0% ± 10,3%. Dabei gab es eine Tendenz zum besseren Überleben in der moderaten Gruppe, p-Wert = 0,07 (Diagramm 4).



**Diagramm 4 - Kaplan-Meier Kurve des postoperativen Überlebens im Vergleich zwischen der moderaten und der schweren Gruppe (SA - Standardabweichung). (32)**

Das Gesamtüberleben bei weiblichen Patientinnen in der schweren Gruppe war  $75\% \pm 12,5\%$ . Dagegen 100% bei allen anderen Patienten (weibliche Patientinnen in der moderaten Gruppe und männliche Patienten in der schweren Gruppe). Dies ergab einen statistischen Unterschied, p-Wert = 0,025 (Diagramm 5).



**Diagramm 5 - Kaplan-Meier Kurve des gesamten Überlebens der weiblichen Patientinnen aus der schweren Gruppe im Vergleich zu den übrigen Patienten (SA - Standardabweichung).**

(32)

**4.5.3. Frühe Freiheit von Reoperation**

Die Follow-Up-Zeit bei den übrigen 28 Patienten betrug  $101 \pm 95$  Monate. Acht Patienten wurden reoperiert. Bei vier Patienten wurde die Trikuspidalklappe erneut operiert: zwei Patienten von der schweren Gruppe erhielten einen TK-Ersatz, zwei Patienten aus der moderaten Gruppe eine TK-Rekonstruktion. In beiden Fällen der TKR gab es eine zusätzliche Glenn Operation und in einem Fall die MAZE Prozedur (Tabelle 11). Freiheit von Reoperation betrug in der moderaten Gruppe  $71,9\% \pm 12,1\%$  und  $45,7\% \pm 13,1\%$  in der schweren Gruppe, p-Wert = 0,07.

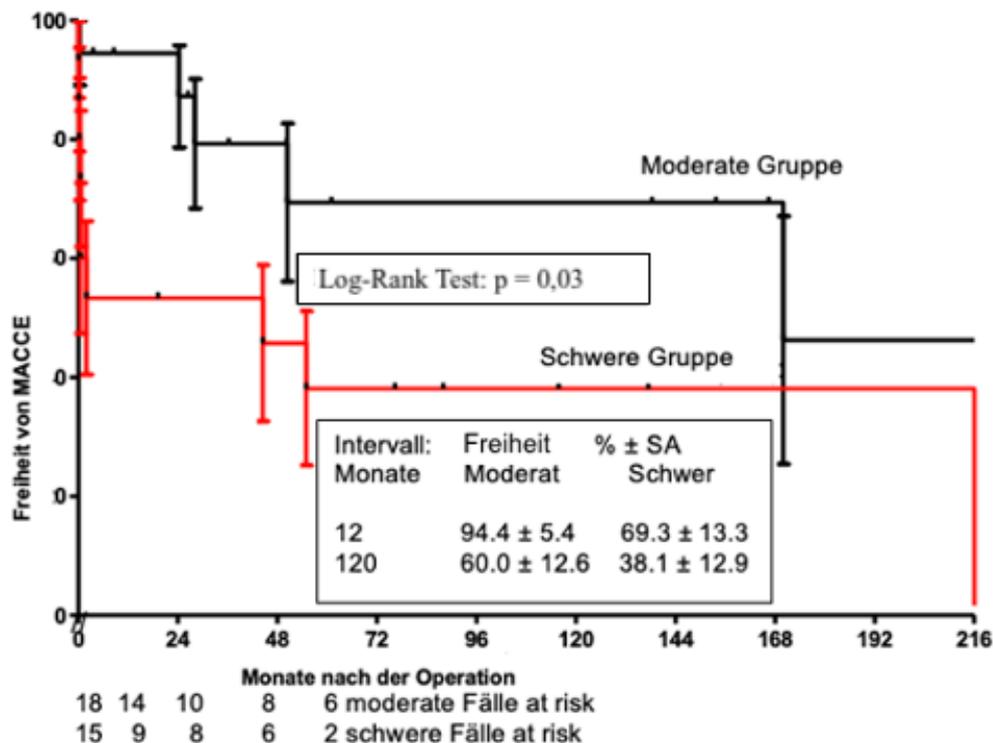
Insgesamt wurden bei fünf Patienten im Follow-Up ein Schrittmacher implantiert. In drei Fällen nach einer Valvuloplastie, bei einem Patienten nach Sebening Prozedur und bei einem Patienten nach TKE. Sick Sinus ist bei einem Patienten vorgekommen. Ein ICD wurde bei einem Patienten nach einmaligem Ereignis mit ventrikulärer Tachyarrhythmie implantiert.

	Moderate EA	Schwere EA	Gesamt
Schrittmacherimplantation beim AV-Block III	1	1	2
ICD-Implantation	1	0	1
Schrittmacherimplantation beim Sick Sinus	0	1	1
Trikuspidalklappenersatz	0	1	1
Trikuspidalklappenersatz + Schrittmacherimplantation	0	1	1
Trikuspidalklappenrekonstruktion			2
- + Glenn Operation	1	0	
- + Glenn Operation + MAZE	1	0	

**Tabelle 11 - Reoperationsart.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; AV-Block - atrioventrikulärer Block.**

Bei einem Patienten aus der schweren Gruppe kam es zu einem neurologischen Defizit nach einem Schlaganfall in der Arteria cerebri media rechts. Freiheit von Komplikationen (MACCE) war signifikant höher in der moderaten Gruppe, nach 10 Jahren 60% ± 12,6% versus 38,1% ± 12,9% in der schweren Gruppe: p-Wert = 0,03 (Diagramm 6).



**Diagramm 6 - Kaplan-Meier Kurve der postoperativen Komplikationen im Vergleich zwischen der moderaten und der schweren Gruppe (SA - Standardabweichung, MACCE - "Major adverse cardiac and cerebrovascular events"). (32)**

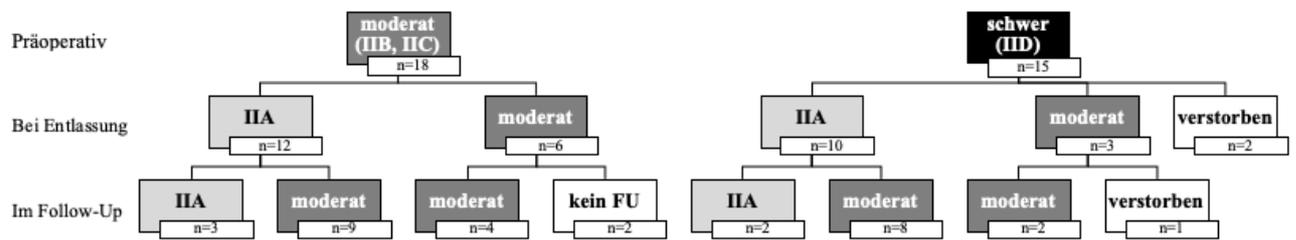
Im Vergleich der verschiedenen Ären (vor und nach der ersten Cone Rekonstruktion) der Operationen gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben, in Freiheit von MACCE und in Freiheit von Reoperation.

#### 4.6. Klinische Manifestation und ACHD AP Entwicklung im Follow-Up

Das Alter im Follow-Up war im Mittel  $49 \pm 22$  Jahre. In der Klasse II A gab es fünf Patienten, in der Klasse II B 19 Patienten und in der Klasse II C vier Patienten.

Von der ursprünglich moderaten Gruppe sind derzeit drei Patienten in der Klasse II A und 13 in der moderaten Gruppe. Bei zwei Patienten aus der moderaten Gruppe gab es keine Follow-Up-Untersuchung. Insgesamt zwei Patienten von der schweren Gruppe zeigen aktuell einen Zustand der Klasse II A und 10 der moderaten Gruppe (Diagramm 7). Kein Patient verblieb in der Klasse II D.

Eine weibliche Patientin, aktuell in Klasse II C, wurde für eine Herztransplantation gelistet. In der schweren Gruppe sind insgesamt drei Patienten nach der Operation verstorben.



**Diagramm 7 - Entwicklung der ACHD AP Klassifikation im Verlauf (FU - Follow-Up). (32)**

Im Follow-Up zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Überlebenden der beiden Gruppen im Vergleich der Sauerstoffsättigung, der spirorergometrischen Daten und der Trikuspidalklappeninsuffizienz (Tabelle 12, Tabelle 13).

Variablen	Moderate EA	Schwere EA	P-Wert
Sauerstoffsättigung im FU, %	97,8 ± 1,4	98,6 ± 1,8	0,2
Spiroergometrie im FU, VO <sub>2</sub> max, ml/min/kg	19,3 ± 4,5	18,7 ± 4,4	0,8

**Tabelle 12 - Sauerstoffsättigung und Spiroergometrie im Follow-Up.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; FU - Follow-Up; VO<sub>2</sub>max - maximale Sauerstoffmenge, die vom Körper während einer maximalen Ausbelastung aufgenommen werden kann.**

Variablen	Moderate EA	Schwere EA	P-Wert
Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz im FU	1,79 ± 0,47	2,10 ± 0,70	0,21

**Tabelle 13 - Trikuspidalklappeninsuffizienz im Follow-Up.**

**Abkürzungen: EA - Ebstein Anomalie; FU - Follow-Up.**

#### 4.7. Postoperativer Vergleich der gesamten Kohorte

Es zeigte sich eine signifikante Besserung der Sauerstoffsättigung (p-Wert = 0,005) und des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz (p-Wert < 0,001) nach der Operation in der gesamten Kohorte (Tabelle 14, Tabelle 15). Die Belastbarkeit zeigte keinen signifikanten Unterschied zur präoperativen Untersuchung. Vollständige spiroergometrische Daten, waren jedoch nur für 13 Patienten in der moderaten und für sieben Patienten in der schweren Gruppe verfügbar, also insgesamt in 20 Fällen der 30 überlebenden Patienten.

Variablen	Präoperativ	Im Follow-Up	P-Wert
Sauerstoffsättigung, %	93,4 ± 7,3	98,2 ± 1,6	0,005
Spiroergometrie, VO <sub>2</sub> max, ml/min/kg	17,1 ± 8,0	19,0 ± 4,8	0,3

**Tabelle 14 - Vergleich der Sauerstoffsättigung und der Spiroergometrie präoperativ und im Follow-Up in der gesamten Kohorte.**

**Abkürzungen: EA - VO<sub>2</sub>max - maximale Sauerstoffmenge, die vom Körper während einer maximalen Ausbelastung aufgenommen werden kann.**

Variablen	Präoperativ	Im Follow-Up	P-Wert
Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz	2,9 ± 0,8	1,9 ± 0,6	<0,001

**Tabelle 15 - Vergleich der präoperativen Trikuspidalklappeninsuffizienz und der Trikuspidalklappeninsuffizienz im Follow-Up in der gesamten Kohorte.**

#### 5. Diskussion

Die Wahl des idealen Zeitpunktes des operativen Eingriffs bei erwachsenen Patienten mit Ebstein Anomalie bleibt immer noch unklar. Meistens wird eine abwartende Strategie für Patienten mit milden Symptomen empfohlen. Eine operative Therapie wird laut der European Society of Cardiology erst im fortgeschrittenen Zustand des angeborenen Herzfehlers empfohlen (30).

Diese Doktorarbeit evaluiert die ACHD AP Klassifikation im Hinblick auf ihren prognostischen Aussagewert bei erwachsenen Patienten mit Ebstein Anomalie. Die ACHD AP Klassifikation hat den Vorteil der Zusammenfassung von anatomischen und physiologischen Parametern. Diese Klassifikation umfasst assoziierte Herzanomalien, Belastbarkeit, Zyanose, NYHA Klasse und hämodynamisch signifikante Shunts. In unserer Arbeit werden Patienten anhand des physiologischen Zustandes des Herzfehlers in moderate (Klassen II B und II C) und schwere Gruppe (Klasse II D) eingestuft. Dabei zeigen Patienten, die in der schweren Klasse eingestuft wurden, wesentlich mehr postoperative Komplikationen (p-Wert = 0,02). Außerdem zeigen Patienten aus der schweren Gruppe einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt, als die in der moderaten Gruppe (p-Wert=0,03). Bei einer der größten Ebstein Anomalie Kohorten mit 539 Patienten (33) wurde festgestellt, dass präoperative Zyanose und schlechte biventrikuläre Funktion ein niedriges postoperatives Überleben vorhersagen. In dieser Studie von der Mayo Klinik wurden erwachsene und pädiatrische Patienten eingeschlossen. Diese Studie kann als ein Indikator für eine frühere Operation dienen.

In unserer Kohorte zeigt die moderate Gruppe eine längere Freiheit von MACCE ("major adverse cardiac and cerebrovascular events") im Vergleich zu der schweren Gruppe (p-Wert = 0,03), was durch die Ergebnisse einer Studie von Ombellet und Kollegen (34) untermauert wird. Hier wurde ebenfalls festgestellt, dass eine Operation der moderaten Herzfehler mit schlechter physiologischer Klasse ein höheres Mortalitätsrisiko mit sich bringt.

Die Leitlinien beschreiben keine Altersgrenze für eine operative Therapie der Ebstein Anomalie bei Erwachsenen. In unserer Kohorte präsentiert sich die moderate Gruppe signifikant jünger als die schwere Gruppe (p-Wert = 0,02). Attenhofer und Kollegen (35) beschreiben eine Kohorte mit 81 Patienten, die bei der operativen Behandlung der Ebstein Anomalie älter als 50 Jahre waren. Hier ist das Überleben nach 20 Jahren in alters- und geschlechtsangepasster Kontrollgruppe signifikant besser (p-Wert = 0,001). Diese Studie gibt auch eine Empfehlung zu einer früheren Operation. Die Empfehlung dieser Doktorarbeit ist, dass eine Operation schon vor dem Alter von 40 Jahren erwägt werden sollte. Die moderate Gruppe in unserer Kohorte ist signifikant jünger und zeigt kleinere Anzahl der postoperativen Komplikationen. Das mittlere Alter der moderaten Gruppe liegt bei 38 Jahren, das mittlere Alter der schweren Gruppe bei 44 Jahren.

In dieser Doktorarbeit wurde festgestellt, dass insbesondere weibliche Patientinnen von einer früheren operativen Therapie profitieren können. Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den weiblichen Patientinnen der schweren Gruppe und der übrigen Kohorte zeigt ein signifikant längeres Überleben bei der übrigen Kohorte (p-Wert = 0,025). Zu dem wurde eine weibliche Patientin für eine Herztransplantation gelistet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben bei

weiblichen Ebstein Anomalie Patientinnen in der Literatur gefunden. Dieses Ergebnis sollte deshalb durch größere multizentrische Studien überprüft werden.

Am Deutschen Herzzentrum Berlin wurden seit dem Jahr 2013 bei erwachsenen Patienten ausschließlich die Cone-Prozedur zur Trikuspidalklappenrekonstruktion angewandt. Diese Operation gilt momentan als "State of the Art"-Technik zu Rekonstruktion der Trikuspidalklappe wie Holst und Kollegen berichten (22). Patienten der Klasse II B der ACHD AP Klassifikation erhielten oft die Cone-Rekonstruktion der Trikuspidalklappe. Eine Trikuspidalklappenrekonstruktion wurde in der moderaten Gruppe unserer Studie signifikant häufiger durchgeführt (p-Wert = 0,02). In dieser Doktorarbeit wurden die jeweiligen Trikuspidalklappenoperationstechniken, Glenn-Anastomose oder Fontan-Operation nicht näher untersucht.

In unserer Kohorte kam es interessanterweise bei Patienten oft zu einem AV-Block III°. Dies war allerdings nicht mit einer Cone-Prozedur, sondern mit anderen Rekonstruktionstechniken und dem Trikuspidalklappenersatz assoziiert.

Im Follow-Up zeigt kein Patient aus der ursprünglichen moderaten Gruppe eine deutliche Verschlechterung des Zustandes im Sinne der Einteilung in die ACHD AP Klassifikation. Das zeigt, dass Patienten in der moderaten Gruppe von einer Operation profitieren. Von 18 Patienten in der moderaten Gruppe haben drei Patienten ihren Zustand zur Klasse II A gebessert (16% der ursprünglichen moderaten Gruppe). Alle Patienten präsentieren im weiteren Verlauf einen gesundheitlichen Zustand der Klasse II A oder der moderaten Gruppe.

Der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz, die Sauerstoffsättigung und die spiroergometrischen Daten wurden im Vergleich der moderaten und der schweren Gruppe genauer untersucht. Präoperativ zeigte die moderate Gruppe eine signifikant höhere Sauerstoffsättigung, niedrigeren Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine höhere Belastbarkeit. Die postoperativen Werte dieser Parameter ergaben keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der moderaten und der schweren Gruppe, was für einen guten Erholungsgrad der Patienten nach der Operation spricht.

Im Allgemeinen lässt sich somit sagen, dass die Mehrzahl der Patienten von einer operativen Behandlung der Ebstein Anomalie profitiert. Die Sauerstoffsättigung und auch die Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten eine signifikante Besserung im Vergleich der präoperativen und den Follow-Up-Daten.

Die spiroergometrischen Daten zeigten im Follow-Up keinen signifikanten Unterschied zum präoperativen Zustand. Dies zeigt, dass sich die Belastbarkeit der Patienten nach der Operation nicht verschlechtert. Es gilt als ein weiteres wichtiges Argument für eine frühere Operation.

## 5.1. Vergleich mit anderen Arbeiten

Studie	Zeitraum	Anzahl	Altersgruppe	30-Tage Mortalität	10-Jahre Überleben	Re-operations-rate
Kim (37)	1994-2014	60	Erwachsene	-	96,7%	-
Da Silva (2)	2000-2016	62	Erwachsene	8,1%	91,9%	11,1%
<b>Diese Studie</b>	<b>2000-2017</b>	<b>33</b>	<b>Erwachsene</b>	<b>6%</b>	<b>90,1%</b>	<b>26,7%</b>
Popelová (38)	2005-2013	38	Erwachsene	-	88,0%	-
Attenhofer (35)	1980-2010	81	Erwachsene über 50 Jahre	4%	81,0%	19%
Zhang (25)	2004-2017	237	alle	2,1%	99,1%	1,3%
Li (39)	2006-2016	245	alle	1,3%	97,9%	-
Sirivella (40)	1980-2005	45	alle	4,4%	91,0%	-
Brown (33)	1972-2006	539	alle	5,9%	84,7%	18%
<b>Tabelle 16 - Vergleich mit anderen Arbeiten.</b>						

Es gibt nur wenige Studien, bei denen nur erwachsene Patienten mit Ebstein Anomalie verglichen wurden. In der Tabelle 16 sind einige retrospektive Arbeiten aufgelistet. Es fällt auf, dass das 10-Jahre Überleben in der Kohorte von Kim und Kollegen (37) im Vergleich mit anderen Arbeiten mit Erwachsenen am höchsten war. Das 10-Jahre Überleben in unserer Kohorte war vergleichbar mit anderen Studien mit erwachsenen Ebstein Anomalie Patienten. Attenhofer und Kollegen (35) haben das 10-Jahre Überleben bei Patienten, die älter als 50 Jahre waren, untersucht. Hier lag das 10-Jahre Überleben bei 81%, also am niedrigsten von allen verglichenen Studien. Allerdings ist hier die 30-Tage Mortalität besser als in unserer Studie. Die 30-Tage Mortalität der untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie ist mit anderen Arbeiten vergleichbar. Es fällt auf, dass die Reoperationsrate in unserer Kohorte mit 26,7% höher als bei anderen Studien ist. Interessanterweise ist die Reoperationsrate bei Zhang et al. (25) am niedrigsten. Allerdings wurden in dieser Studie auch pädiatrische Patienten einbezogen.

## 5.2. Limitationen

Diese Doktorarbeit beinhaltet nur eine kleine Anzahl der erwachsenen Patienten mit Ebstein Anomalie. Aufgrund der retrospektiven Natur der Doktorarbeit konnten nicht alle Daten wie z.B.

echokardiographische Parameter erhoben werden. Linksventrikuläre Funktion, rechtsatriale und linksatriale Fläche fehlten bei Patienten, die zwischen den Jahren 2000 und 2008 operiert wurden. Dementsprechend konnten auch die in späteren Veröffentlichungen erwähnten echokardiographischen Scores nicht durchgehend für alle Patienten berechnet werden. Im Follow-Up fehlen bei 10 Patienten aus dem Ausland die spiroergometrischen Daten, die aus wissenschaftlicher Sicht sehr interessant wären. Der Unterschied zwischen der Trikuspidalklappenrekonstruktion und dem Trikuspidalklappenersatz (TKE) konnte wegen der geringen Anzahl der TKE nicht genauer untersucht werden. Die ACHD AP Klassifikation ist neu und braucht noch eine genauere Untersuchung.

## **6. Schlussfolgerung**

Diese Doktorarbeit hat den prognostischen Aussagewert der ACHD AP Klassifikation hinsichtlich der abwartenden Strategie bei erwachsenen Patienten mit Ebstein Anomalie bewertet. Es hat sich gezeigt, dass Patienten von einer früheren Operation noch im moderaten Stadium (ACHD AP Klassen II B und II C) der Erkrankung signifikant profitieren. Daraus kann abgeleitet werden, dass es sinnvoll ist, eine operative Behandlung der Ebstein Anomalie im moderaten Stadium der Ebstein Anomalie durchzuführen. Diese Empfehlung gilt vor allem für weibliche Patientinnen. Die Doktorarbeit kann daher die "wait-and-see" Strategie in der chirurgischen Behandlung der Ebstein Anomalie bei Erwachsenen nicht unterstützen. Um die in dieser Doktorarbeit neu beschriebenen Ergebnisse zu validieren, sind größere prospektive, möglichst multizentrische Studien unter Einschluss einer weit größeren Kohorte von erwachsenen Patienten mit Ebstein Anomalie erforderlich.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.
- 2 Silva GVRD, Miana LA, Caneo LF, Turquetto ALR, Tanamati C, Penha JG, Jatene FB, Jatene MB. Early and Long-Term Outcomes of Surgical Treatment of Ebstein's Anomaly. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(5):511-6.
- 3 Lamers WH, Virágh S, Wessels A, Moorman AF, Anderson RH. Formation of the tricuspid valve in the human heart. *Circulation.* 1995;91(1):111-21.
- 4 Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK. Ebstein's anomaly. *Circulation.* 2007;115(2):277-85.
- 5 Ebstein W. Über einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Mißbildung derselben. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin.* 1866. p. 238-54.
- 6 Engle MA, Payne TP, Bruins C, Taussig HB. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve; report of three cases and analysis of clinical syndrome. *Circulation.* 1950;1(6):1246-60.
- 7 Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA.* 1994;271(2):146-50.
- 8 Correa-Villaseñor A, Ferencz C, Neill CA, Wilson PD, Boughman JA. Ebstein's malformation of the tricuspid valve: genetic and environmental factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *Teratology.* 1994;50(2):137-47.
- 9 Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, Cottrill C, Zhang Y, Riggs S, Smalls O, Johnson MC, Watson MS, Seidman JG, Seidman CE, Plowden J, Kugler JD. Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest.* 1999;104(11):1567-73.
- 10 Samánek M. Boy:girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* 1994;15(2):53-7.
- 11 Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Vliegen HW, van Dijk AP, Bouma BJ, Grobbee DE, Mulder BJ. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation.* 2008;118(1):26-32.
- 12 Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2000;342(5):334-42.
- 13 Mostefa-Kara M, Houyel L, Bonnet D. Anatomy of the ventricular septal defect in congenital heart defects: a random association? *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):118.

- 14 Holst KA, Connolly HM, Dearani JA. Ebstein's Anomaly. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2019;15(2):138-44.
- 15 Shivapour JK, Sherwin ED, Alexander ME, Cecchin F, Mah DY, Triedman JK, Marx GR, del Nido PJ, Walsh EP. Utility of preoperative electrophysiologic studies in patients with Ebstein's anomaly undergoing the Cone procedure. *Heart Rhythm.* 2014;11(2):182-6.
- 16 Giuliani ER, Fuster V, Brandenburg RO, Mair DD. Ebstein's anomaly: the clinical features and natural history of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Mayo Clin Proc.* 1979;54(3):163-73.
- 17 Carpentier A, Chauvaud S, Macé L, Relland J, Mihaileanu S, Marino JP, Abry B, Guibourt P. A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(1):92-101.
- 18 Holst KA, Dearani JA, Said SM, Davies RR, Pizarro C, Knott-Craig C, Kumar TKS, Starnes VA, Kumar, SR, Pasquali SK, Thibault DP, Meza JM, Hill KD, Chiswell K, Jacobs JP, Jacobs ML. Surgical Management and Outcomes of Ebstein Anomaly in Neonates and Infants: A Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):785-91.
- 19 Schiebler GL, Adams P, Anderson RC, Amplatz K, Lester RG. Clinical study of twenty-three cases of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Circulation.* 1959;19(2):165-87.
- 20 Danielson GK, Maloney JD, Devloo RA. Surgical repair of Ebstein's anomaly. *Mayo Clin Proc.* 1979;54(3):185-92.
- 21 Augustin N, Schmidt-Habelmann P, Wottke M, Meisner H, Sebening F. Results after surgical repair of Ebstein's anomaly. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6):1650-6.
- 22 Holst KA, Dearani JA, Said S, Pike RB, Connolly HM, Cannon BC, Sessions KL, O'Byrne MM, O'Leary PW. Improving Results of Surgery for Ebstein Anomaly: Where Are We After 235 Cone Repairs? *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):160-8.
- 23 Hardy KL, May IA, Webster CA, Kimball KG. Ebstein's Anomaly: A functional concept and successful definitive repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1964;48:927-40.
- 24 Burri M, Vogt MO, Hörer J, Cleuziou J, Kasnar-Samprec J, Kühn A, Lange R, Schreiber C. Durability of bioprostheses for the tricuspid valve in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):988-93.
- 25 Zhang XY, Wu QY, Dong B, Li HY, Zhang MK, Jin YQ. The outcomes of operation for 237 patients with Ebstein anomaly. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2018;56(6):418-21.

- 26 Lambert AN, Weiner J, Hall M, Thurm C, Dodd DA, Bearl DW, Soslow JH, Godown J. Heart Transplant Outcomes in Children with Ebstein's Anomaly. *The Journal of Lung and Heart Transplantation*; 2020. p. S455–S6.
- 27 Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. *Korean Circ J*. 2018;48(7):565-90.
- 28 Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saisi A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1494-563.
- 29 Cho MY, Weidenbach M, Sinzobahamvya N, Gräfe K, Murin P, Berger F, Photiadis J. Adult congenital open-heart surgery: emergence of a new mortality score. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020.
- 30 Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S, Budts W, Chessa M, Diller GP, lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*; 2020.
- 31 Jacobs JP, Jacobs ML, Austin EH, Mavroudis C, Pasquali SK, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI, Walters H, Bacha EA, del Nido PJ, Fraser CD, Gaynor JW, Hirsch JC, Morales DL, Pourmoghadam KK, Tweddell JS, Prager RL, Mayer JE. Quality measures for congenital and pediatric cardiac surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2012;3(1):32-47.
- 32 Homzova L, Photiadis J, Sinzobahamvya N, Ovroutski S, Cho MY, Schulz A. Surgical management of Ebstein anomaly: impact of the adult congenital heart disease anatomical and physiological classifications. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2020; doi:10.1093/icvts/ivaa294.
- 33 Brown ML, Dearani JA, Danielson GK, Cetta F, Connolly HM, Warnes CA, Li Z, Hodge DO, Driscoll DJ. The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(5):1120-36, 36.e1-7.

- 34 Ombelet F, Goossens E, Van De Bruaene A, Budts W, Moons P. Newly Developed Adult Congenital Heart Disease Anatomic and Physiological Classification: First Predictive Validity Evaluation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014988.
- 35 Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Scott CG, Burkhart HM, Warnes CA, Dearani JA. Outcome of cardiac surgery in patients 50 years of age or older with Ebstein anomaly: survival and functional improvement. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(23):2101-6.
- 36 Morray B. Preoperative Physiology, Imaging, and Management of Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;20(1):74-81.
- 37 Kim HY, Jang SY, Moon JR, Kim EK, Chang SA, Song J, Huh J, Kang IS, Yang JH, Jun TG, Park SW. Natural Course of Adult Ebstein Anomaly When Treated according to Current Recommendation. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1749-54.
- 38 Popelová J, Gebauer R, Pavel P, Cerný S, Jehlička P, Plášil P, Skalsky I. Operation of Ebstein anomaly in adulthood - our experience. *Vnitr Lek.* 2014;60(4):335-40.
- 39 Li B, Sun HS, Pan SW, Xu JP. Outcomes of Ebstein's Anomaly Patients Treated with Tricuspid Valvuloplasty or Tricuspid Valve Replacement: Experience of a Single Center. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(9):1067-74.
- 40 Sirivella S, Gielchinsky I. Surgery of the Ebstein's anomaly: early and late outcomes. *J Card Surg.* 2011;26(2):227-33.

## **8. Anhang**

### Adult Congenital Heart Disease Physiological Stage (28):

#### A

- NYHA FC I symptoms
- No hemodynamic or anatomic sequelae
- No arrhythmias
- Normal exercise capacity
- Normal renal/hepatic/pulmonary function

#### B

- NYHA FC II symptoms
- Mild hemodynamic sequelae (mild aortic enlargement, mild ventricular enlargement, mild ventricular dysfunction)
- Mild valvular disease
- Trivial or small shunt (not hemodynamically significant)
- Arrhythmia not requiring treatment
- Abnormal objective cardiac limitation to exercise

#### C

- NYHA FC III symptoms
- Significant (moderate or greater) valvular disease; moderate or greater ventricular dysfunction (systemic, pulmonic, or both)
- Moderate aortic enlargement
- Venous or arterial stenosis
- Mild or moderate hypoxemia/cyanosis
- Hemodynamically significant shunt
- Arrhythmias controlled with treatment
- Pulmonary hypertension (less than severe)
- End-organ dysfunction responsive to therapy

#### D

- NYHA FC IV symptoms
- Severe aortic enlargement
- Arrhythmias refractory to treatment
- Severe hypoxemia (almost always associated with cyanosis)
- Severe pulmonary hypertension

- Eisenmenger syndrome
- Refractory end-organ dysfunction

NYHA FC: New-York Heart Association functional class

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Laura Homzová, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Behandlung der Ebstein Anomalie im Erwachsenenalter, Surgical management of Ebstein's Anomaly in Adults" 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/der Erstbetreuer/in, 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.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

Laura Homzová hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ich, Laura Homzová, habe mich am Schreiben der Einleitung, Methodik, Ergebnisse und Diskussion der Publikation im wesentlichen Maße beteiligt. Aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 1, 3 und 4 und Diagramme 1, 2 und 3 in der Publikation entstanden. Die retrospektiven Daten wurden von mir persönlich gesammelt.

### **Publikation:**

Laura Homzova, Joachim Photiadis, Nicodème Sinzobahamvya, Stanislav Ovroutski, Mi-Young Cho, Antonia Schulz: Surgical management of Ebstein anomaly: impact of the adult congenital heart disease anatomical and physiological classifications. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2020; doi:10.1093/icvts/ivaa294.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected  
 Category Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 138 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal- Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation- Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	11,347	5.508	0.018230
22	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,012	5.493	0.018140
23	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
24	Clinical Research in Cardiology	3,321	5.268	0.007280
25	HEART	18,108	5.213	0.030140
26	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,728	5.071	0.014350
27	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,980	5.000	0.017630
28	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
29	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,695	4.755	0.003920
30	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,672	4.642	0.004610
31	Journal of the American Heart Association	17,149	4.605	0.070620
32	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,090	4.534	0.008600
33	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
34	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,344	4.393	0.016630
35	AMERICAN HEART JOURNAL	19,814	4.153	0.026810
36	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,031	4.133	0.017960
37	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,114	4.069	0.003340
38	Circulation-Genomic and Precision Medicine	375	4.063	0.002220
39	Hellenic Journal of Cardiology	987	4.047	0.001000
40	EUROPACE	9,973	4.045	0.024750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	EuroIntervention	5,542	3.993	0.016590
42	ATHEROSCLEROSIS	24,587	3.919	0.036590
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	1,303	3.915	0.004020
44	ESC Heart Failure	1,276	3.902	0.004120
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY- HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
46	Global Heart	1,074	3.862	0.003180
47	European Heart Journal- Acute Cardiovascular Care	1,555	3.813	0.005430
48	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	6,026	3.700	0.008820
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
50	HEART FAILURE REVIEWS	2,697	3.538	0.005130
51	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
52	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	4,983	3.435	0.008730
53	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
54	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,656	3.312	0.003140
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	31,193	3.229	0.068160
56	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
57	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,828	3.058	0.005060
58	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	567	2.966	0.000740
59	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
60	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.674	0.001580

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
61	Cardiovascular Diagnosis and Therapy	1,081	2.615	0.003050
62	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY	5,340	2.598	0.003810
63	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	35,187	2.570	0.039490
64	CIRCULATION JOURNAL	9,860	2.540	0.014780
65	Cardiovascular Therapeutics	1,351	2.538	0.002120
66	Journal of Geriatric Cardiology	1,231	2.491	0.003270
67	Archives of Cardiovascular Diseases	1,628	2.434	0.003570
67	Current Cardiology Reports	2,127	2.434	0.005990
69	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	6,886	2.424	0.010110
70	Heart Failure Clinics	1,020	2.327	0.002330
71	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	1,358	2.322	0.002140
71	Korean Circulation Journal	1,335	2.322	0.002430
73	European Journal of Cardiovascular Nursing	1,723	2.296	0.002700
74	Cardiovascular Toxicology	1,272	2.284	0.001730
75	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	5,371	2.258	0.007310
76	CLINICAL CARDIOLOGY	4,233	2.248	0.008620
77	Journal of Cardiology	3,243	2.246	0.006090
78	Pulmonary Circulation	1,651	2.205	0.004290
79	Heart Lung and Circulation	2,889	2.194	0.006490
80	CURRENT OPINION IN CARDIOLOGY	2,051	2.149	0.003530
81	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,320	2.133	0.002210

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
82	BMC Cardiovascular Disorders	3,684	2.078	0.008950
83	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,794	2.054	0.005740
84	Cardiovascular Ultrasound	1,112	2.051	0.001490
85	CATHETERIZATION AND CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS	8,295	2.044	0.015230
86	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,675	2.034	0.007340
87	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	3,176	1.969	0.006730
88	Netherlands Heart Journal	1,233	1.933	0.001950
89	International Heart Journal	1,942	1.906	0.002670
90	Kardiologia Polska	1,665	1.874	0.002570
91	Cardiology in Review	1,080	1.816	0.001510
92	CARDIOLOGY CLINICS	1,086	1.811	0.002030
93	CARDIOLOGY	2,359	1.791	0.002520
94	Cardiovascular Engineering and Technology	504	1.771	0.001090
95	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIOLOGY	1,309	1.758	0.002400
96	CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	1,998	1.756	0.002360
97	CardioRenal Medicine	485	1.754	0.001100
98	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	5,684	1.675	0.009110
98	Journal of Cardiovascular Nursing	1,795	1.675	0.002220
100	Cardiology Journal	1,164	1.669	0.001950
101	Congenital Heart Disease	1,648	1.663	0.004000

Selected JCR Year: 2019; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
102	EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS	551	1.655	0.000810
103	HEART & LUNG	2,351	1.630	0.003020
104	HEART AND VESSELS	2,176	1.618	0.003670
105	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,087	1.584	0.001370
106	PEDIATRIC CARDIOLOGY	4,344	1.564	0.006710
107	Journal of Cardiothoracic Surgery	2,089	1.506	0.004210
108	JOURNAL OF CARDIAC SURGERY	2,054	1.490	0.003000
109	Annals of Thoracic Medicine	735	1.456	0.000990
110	JOURNAL OF INVASIVE CARDIOLOGY	1,593	1.453	0.002420
111	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	3,065	1.450	0.002850
112	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY	1,825	1.415	0.002130
113	ECHOCARDIOGRAPHY- A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES	3,173	1.393	0.005780
114	Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention	1,706	1.383	0.001840
115	Postepy w Kardiologii Interwencyjnej	311	1.347	0.000620
116	CORONARY ARTERY DISEASE	1,637	1.335	0.002200
117	PACE-PACING AND CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY	5,012	1.303	0.005720
118	Cardiology Research and Practice	833	1.292	0.001360
119	JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY	1,507	1.277	0.003230
120	PERFUSION-UK	1,271	1.234	0.001760
121	Journal of Cardiovascular Medicine	1,667	1.225	0.002970

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
122	Anatolian Journal of Cardiology	1,203	1.223	0.001940
123	THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGEON	1,812	1.209	0.002440
124	ACTA CARDIOLOGICA	960	1.208	0.001550
125	ANNALS OF NONINVASIVE ELECTROCARDIOLOGY	1,206	1.131	0.001750
126	General Thoracic and Cardiovascular Surgery	1,432	1.088	0.002400
127	SCANDINAVIAN CARDIOVASCULAR JOURNAL	804	1.084	0.001240
128	Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery	849	1.053	0.001130
129	HERZ	1,083	1.033	0.001400
130	TEXAS HEART INSTITUTE JOURNAL	1,891	1.023	0.001310
131	CARDIOLOGY IN THE YOUNG	2,641	1.000	0.004660
132	Revista Portuguesa de Cardiologia	819	0.960	0.000910
133	JOURNAL OF ELECTROCARDIOLOGY	2,518	0.944	0.003260
134	Cardiovascular Journal of Africa	953	0.897	0.001820
135	MINERVA CARDIOANGIOLOGICA	371	0.713	0.000470
136	Reviews in Cardiovascular Medicine	245	0.659	0.000370
137	HEART SURGERY FORUM	518	0.404	0.000520
138	KARDIOLOGIYA	522	0.264	0.000240

Copyright © 2020 Clarivate Analytics

Cite this article as: Homzova L, Photiadis J, Sinzobahamvya N, Ovroutski S, Cho M-Y, Schulz A. Surgical management of Ebstein anomaly: impact of the adult congenital heart disease anatomical and physiological classifications. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2020; doi:10.1093/icvts/ivaa294.

## Surgical management of Ebstein anomaly: impact of the adult congenital heart disease anatomical and physiological classifications

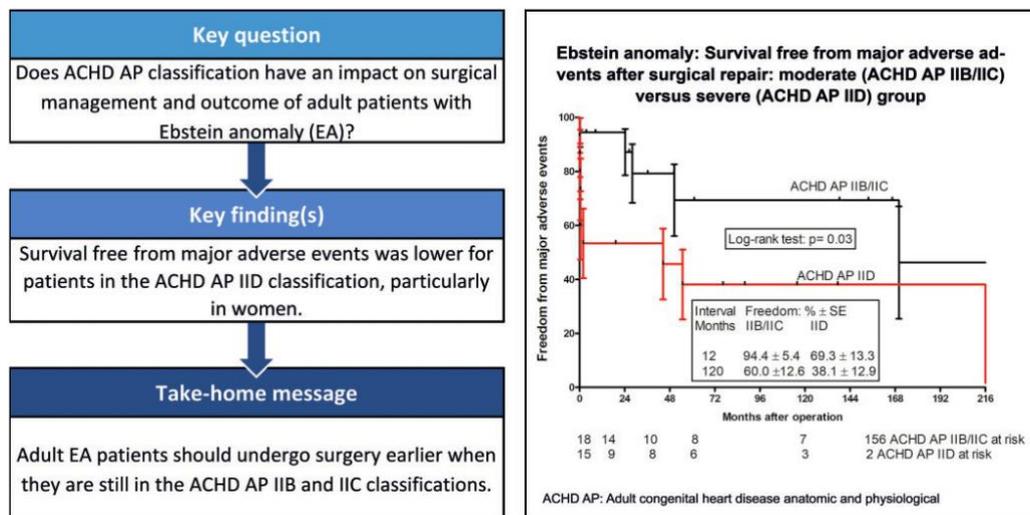
Laura Homzova<sup>a</sup>, Joachim Photiadis <sup>a</sup>, Nicodème Sinzobahamvya <sup>a,\*</sup>, Stanislav Ovroutski<sup>b</sup>,  
Mi-Young Cho<sup>a</sup> and Antonia Schulz <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Congenital Heart Surgery – Pediatric Heart Surgery, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany

<sup>b</sup> Department of Congenital Heart Disease – Pediatric Cardiology, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany

\* Corresponding author. Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel: +49-3045933401; fax: +49-3045933500; e-mail: n.sinzobahamvya@gmail.com (N. Sinzobahamvya).

Received 20 August 2020; received in revised form 28 September 2020; accepted 4 October 2020



### Abstract

**OBJECTIVES:** Our goal was to evaluate the impact of the adult congenital heart disease anatomical and physiological (ACHD AP) classification system on the surgical management of Ebstein anomaly (EA) in adult patients.

**METHODS:** From February 2000 through August 2017, data of patients aged at least 16 years, who underwent primary EA surgery, were retrospectively evaluated. The cohort was divided in 2 groups according to their ACHD AP classification: the moderate EA group (IIB, IIC) and the severe EA group (IID). Survival, freedom from reoperation and freedom from occurrence of major adverse events were estimated.

**RESULTS:** There were 33 patients (21 women, 12 men). Eighteen belonged to the moderate group, 15 to the severe group. There were 12 female patients (80%) in the severe group. Patients in the moderate group were younger than those in the severe group ( $P = 0.02$ ):  $32 \pm 12$

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

vs  $44 \pm 15$  years old. Thirty tricuspid valve repairs and 3 replacements were performed. Repair was mainly performed in the moderate group ( $P = 0.02$ ). Overall survival was  $90.1 \pm 5.4\%$  at 9 months after the operation and did not change in the later follow-up period. It was 100% for patients in the moderate group and  $80.0 \pm 10.3\%$  in the severe group ( $P = 0.07$ ), and  $75.0 \pm 12.5\%$  for female patients of in the severe group compared to 100% for the remaining patients ( $P = 0.025$ ). Survival free from major adverse events, including reoperation, at 10 years was  $60.0 \pm 12.6\%$  in the moderate and  $38.1 \pm 12.9\%$  in the severe group ( $P = 0.03$ ). No patient in the moderate group evolved to be in the severe group at late follow-up.

**CONCLUSION:** Adult EA patients should undergo surgery earlier when they are still in the moderate ACHD AP classification.

**Keywords:** Ebstein anomaly • Adult congenital heart disease • Adult congenital heart disease anatomical and physiological classification • Adult congenital heart disease surgery • Operative outcomes

#### ABBREVIATIONS

ACHD AP	Adult congenital heart disease anatomical and physiological
EA	Ebstein anomaly
SD	Standard deviation
SE	Standard error

## INTRODUCTION

The Ebstein anomaly (EA) is a rare congenital heart malformation involving the tricuspid valve. Its incidence per million live births was estimated by Hoffman and Kaplan to be 114 [1].

Four types have been described by Carpentier *et al.* [2], based on displacement of the posterior and septal leaflets of the tricuspid valve and the size of the right ventricle:

- i. Type A: the posterior and the septal leaflets are dislocated in the direction of the right ventricle, the anterior leaflet is enlarged and mobile and a small part of the ventricle is atrialized.
- ii. Type B: a large part of the ventricle is atrialized and the anterior leaflet is mobile and enlarged.
- iii. Type C: in addition to having the morphological features of type B, the anterior leaflet is restrictive.
- iv. Type D: the right ventricle is almost completely atrialized and has a limited function (tricuspid sac).

Severe cases of Ebstein malformation present during the neonatal period with cyanosis and heart failure. Most patients present in infancy or childhood with a murmur, heart failure, cyanosis or arrhythmia; a few present as an adolescent or an adult with exercise intolerance [3]. Urgent surgery is usually required in symptomatic newborns. At other ages, an operation is usually indicated by progressive heart failure, increasing cyanosis and arrhythmias immune to medical treatment.

Several surgical modalities are applied to manage the EA: repair or replacement of the tricuspid valve, systemic-to-pulmonary shunt and partial or total univentricular palliation. In addition, repair of concomitant lesions and antiarrhythmic procedures are performed occasionally. Overall neonatal operative mortality is high: 27.4% in the series from the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database [4]. Operative risk in adults depends on their preoperative clinical condition and on the kind of surgical procedure that is carried out.

The new adult congenital heart disease anatomical and physiological (ACHD AP) classification [5] system defines EA as a lesion of anatomically moderate complexity (anatomical type II). A recent publication showed that such anatomical cardiac

malformations carried an operative mortality risk varying from 1% (0.69–1.37%) in the physiologically lowest level of severity (IIA), to 5% (3.05–7.91%) in the highest level of severity (IID) [6].

Medical management and observation are often recommended for mildly/moderately symptomatic patients and are believed to be successful for many years. This study evaluates the possible impact of the ACHD AP classification system on this 'wait-and-see' strategy before surgical management.

## METHODS

This is a single-centre, clinical, retrospective study of the surgical management of EA. This study was approved by the local institutional ethics committee: reference number EA2/256/18.

Data of all patients aged at least 16 years who underwent surgical treatment from February 2000 through August 2017 were analysed. Patients previously operated on for this malformation were excluded.

Demographic, clinical, echocardiographic and surgical (preoperative, operative and postoperative) findings were compiled. The last follow-up included a check-up in our department or an answered questionnaire. The occurrence of postoperative major complications was noted. They were defined as any 1 or more of the following 6 events [7]: (i) postoperative acute renal failure requiring temporary or permanent dialysis; (ii) postoperative neurological deficit persisting at discharge; (iii) postoperative atrioventricular block requiring a permanent pacemaker; (iv) postoperative mechanical circulatory support; (v) phrenic nerve injury/paralyzed diaphragm; and (vi) unplanned reoperation or catheter intervention. Subsequent reoperations and episodes during the follow-up period of myocardial infarction, cerebrovascular accident and infective endocarditis were recorded as major adverse events. Early survival was defined as survival until discharge from the hospital or within 30 days after the operation.

The patients were grouped according to their preoperative physiological condition in conformity with the ACHD AP classification [5]. Physiological variables included aortopathy, arrhythmia, concomitant valvular heart disease, end-organ dysfunction, exercise capacity, hypoxaemia/hypoxia/cyanosis, New York Heart Association functional class, pulmonary hypertension, a haemodynamically significant shunt and venous and aortic stenosis. Details are given in the appendix.

The clinical condition of patients presenting with physiological status B and C was defined as 'moderate'. It was designed as 'severe' in the presence of D physiological features.

The primary end-point of this study was a comparison of postoperative early and late survival for the 2 groups of patients in the moderate and severe physiological conditions. Secondary

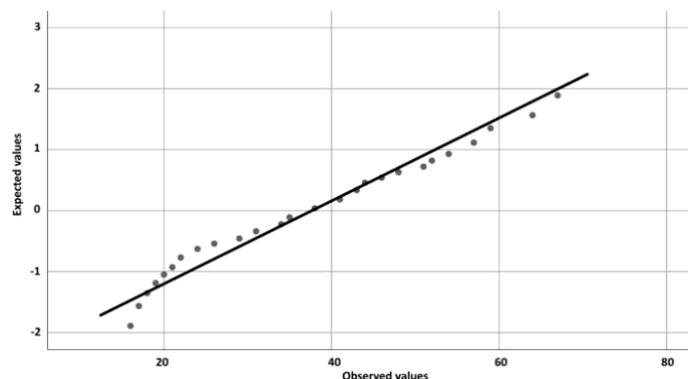


Figure 1: Graphical confirmation of the normal distribution of patients' ages at the time of the operation. The graph is a quantile-quantile plot of the standardized data against the standard normal distribution. The points plotted in the graph fall approximately on a straight line, indicating high positive correlation.

end-points were incidence of postoperative major complications and, in the follow-up period, survival free from major adverse events and evolution of ACHD AP classes.

Groups were compared using the Student's *t*-test, Fisher's exact test and McNemar's test, as indicated. Late survival and freedom from events were estimated according to the Kaplan-Meier method; the log-rank test (Mantel-Cox test) was used to compare curves. Means are given with standard deviations (SD). Normality was determined by the Shapiro-Wilk test. For statistical analyses, SPSS for Windows (Version 25, IBM, Armonk, NY, USA) was utilized. The statistical significance level was set at  $P < 0.05$  and the confidence interval, at 95%.

## RESULTS

Forty-two patients were operated on for EA in the period from February 2000 to August 2017. Nine were excluded because they previously underwent a surgical procedure for this malformation. Therefore, 33 patients were included in this study. Their mean age at the time of the operation was 38 years with a SD of 15 years. Confirmation of the normal age distribution at the time of the operation is shown graphically in Fig. 1. All continuous variables included in this study passed the Shapiro-Wilk normality test.

### Grouping and preoperative characteristics

Variables leading to classification in different ACHD AP classes are detailed in Table 1. Among the 33 patients, 7 belonged in class IIB, 11 in IIC and 15 in IID. Therefore, 18 cases were categorized as the EA moderate group and 15, as the EA severe group.

Twenty-one patients (64%) were women and 12 of these (80%) were in the severe group (Table 2). Patients in the moderate group were younger than those in the severe group ( $P = 0.02$ ): 32 (SD = 12) vs 44 (SD = 15) years old. Re-partition of Carpentier types was similar:  $P = 0.60$ . In particular, there were 5 with Carpentier type C in the moderate group and 7 in the severe group. This re-partition did not change during the study period:  $P = 0.94$ .

Patients in the severe group presented more often with cyanosis. Arrhythmia affected both groups similarly. Atrial septal defect was frequently associated ( $n = 26$ , 79%) with EA in the cohort. Ventricular septal defect was also present in 2 cases, as was partial anomalous pulmonary venous connection in 1 case. Re-partition among both EA groups with these concomitant anomalies was similar:  $P = 0.60$ .

### Surgical procedures and cardiopulmonary bypass data

A total of 30 tricuspid valve repairs were performed. They comprised different methods of annuloplasty ( $n = 16$ ) and the Sebens procedure ( $n = 9$ ) in the early period under review and the Cone procedure ( $n = 5$ ) as of 2013. The tricuspid valve was replaced in 3 patients with the biological St. Jude Medical ( $n = 2$ ) prosthesis and 1 Hancock prosthesis.

An antiarrhythmic procedure was used in 6 cases: the Maze procedure ( $n = 4$ ) and ablation at the atrial level ( $n = 2$ ). Twenty-two of the 26 associated atrial septal defects were closed. The Glenn procedure was added on 5 occasions: 2 after tricuspid valve annuloplasty, 2 after valve replacement and 1 after the Cone procedure. As shown in Table 3, tricuspid valve repair as the sole procedure was performed more frequently in the moderate EA group ( $n = 16$ ) than in the severe group ( $n = 7$ ) ( $P = 0.02$ ).

Cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping lasted in the moderate EA group  $109 \pm 81$  and  $64 \pm 57$  min, respectively. These procedures lasted  $156 \pm 218$  and  $54 \pm 19$  min, respectively, in the severe group. The differences were not statistically different ( $P$ -values: 0.4 and 0.6).

### Early postoperative outcomes

Two patients died early after the operation: The early mortality was 6% (95% CI: 0.74–20.2%). Both were women and both belonged to the severe group. The first patient had undergone tricuspid valve repair and needed a pacemaker because she had heart block and a univentricular assist device for 3 days to overcome cardiogenic shock. She died 1 month after the operation of ventricular fibrillation. The second deceased patient similarly

**Table 1:** Variables of the adult congenital heart disease anatomical and physiological classification system

	II B	II C	II D
NYHA FC II symptoms, mild valvular disease	7		
NYHA FC II symptoms, mild valvular disease, moderate hypoxaemia, cyanosis		1	
NYHA FC II symptoms, moderate valvular disease		2	
NYHA FC II symptoms, arrhythmia requiring treatment, mild valvular disease		1	
NYHA FC II symptoms, moderate valvular disease, cyanosis		1	
NYHA FC III symptoms, moderate valvular disease		4	
NYHA FC III symptoms, arrhythmia requiring treatment, moderate valvular disease		2	
NYHA FC II symptoms, moderate hypoxaemia, cyanosis, moderate valvular disease, refractory kidney failure immune			1
NYHA FC III symptoms, arrhythmia refractory to treatment, greater valvular disease, haemodynamically significant shunt			1
NYHA FC III symptoms, severe hypoxaemia, moderate valvular disease, haemodynamically significant shunt			1
NYHA FC IV symptoms, severe hypoxaemia, greater valvular disease, arrhythmia requiring treatment			1
NYHA FC IV symptoms, arrhythmia refractory to treatment, greater valvular disease			4
NYHA FC IV symptoms, moderate hypoxaemia, cyanosis, arrhythmia requiring treatment, greater valvular disease, haemodynamically significant shunt			1
NYHA FC IV symptoms, cyanosis, greater valvular disease			2
NYHA FC IV symptoms, greater valvular disease, haemodynamically significant shunt			1
NYHA FC IV symptoms, moderate hypoxaemia, cyanosis, moderate valvular disease			1
NYHA FC IV symptoms, severe hypoxaemia, cyanosis, arrhythmia requiring treatment, greater valvular disease			1
NYHA FC IV symptoms, severe hypoxaemia, cyanosis, greater valvular disease, haemodynamically significant shunt			1

NYHA FC: New York Heart Association functional class.

presented with poor cardiac function, postoperative heart block and arrhythmias after surgery. The cause of death was also ventricular fibrillation 1 month after surgery. The difference in early mortality between the 2 EA groups was, however, not statistically significant:  $P = 0.20$ .

One patient in the moderate group and 6 patients belonging to the severe group had at least 1 major postoperative complication (Table 4): a significantly different postoperative morbidity:  $P = 0.03$ . One early valve re-repair was required. The most frequent complication was heart block requiring a permanent pacemaker implant, which occurred overall 6 times, but only once in the moderate group. It was observed in 3 cases after tricuspid valve annuloplasty and on 3 occasions after the Sebening procedure.

The hospital stay was 11 days (SD = 5 days) for patients with moderate EA. It was significantly longer for those with severe EA: 19 days (SD = 14 days);  $P$ -value = 0.03. At the time of discharge from the hospital, the survivors were in ACHD AP class IIA ( $n = 22$ ), IIB ( $n = 8$ ) and IIC ( $n = 1$ ) (Fig. 2).

### Late survival and freedom from adverse events

One woman from the severe group died 8 months after the first operation. She had already undergone an unplanned reoperation 16 days after the first procedure (tricuspid valve re-repair and a pacemaker implant due to a complete heart block). The cause of death in this case is unknown.

Survival for the whole cohort was 90.1% [standard error (SE) = 5.4%] at 9 months after the operation and did not change in the later follow-up period. It was 100% for the patients in the moderate group and 80.0% (SE = 10.3%) in the severe group (Fig. 3): The difference in survival did not reach the level of statistical significance:  $P = 0.07$ . It was 75.0% (SE = 12.5%) for female patients in the severe group and 100% for the remaining patients (female patients in moderate group + male patients), a significant difference:  $P = 0.025$  (Fig. 4).

**Table 2:** General characteristics of the cohorts

Characteristics	Moderate EA ( $n = 18$ )	Severe EA ( $n = 15$ )	$P$ -value
Male/female	9/9	3/12	0.145
Age (years)	32.44 ± 12.16	43.93 ± 15.44	0.023
Body mass index	23.37 ± 2.74	24.79 ± 4.03	0.24
Carpentier type A	5	1	0.60*
Carpentier types A and B	1	0	
Carpentier type B	3	2	
Carpentier types B and C	0	2	
Carpentier type C	5	7	
Carpentier types C and D	1	1	
Carpentier type D	1	1	
Carpentier type unclear	2	1	

EA: Ebstein anomaly.

\* $P$ -value for re-partition of Carpentier types.

Two of the 31 early survivors were lost to follow-up. For the remaining 28 late survivors who could be traced, the mean duration of follow-up was 101 months (SD = 95 months) (median = 95 months). Seven patients underwent reoperations. The tricuspid valve was replaced in 2 patients in the severe EA group. It was re-repaired in 2 cases of moderate EA. Valvuloplasty was associated with a Glenn procedure in both patients and also with a Maze procedure in 1 case.

Overall, 5 patients had pacemaker implants during the follow-up period. They were carried out late after tricuspid valve annuloplasty in 3 cases, after the Sebening procedure in 1 patient and after tricuspid valve replacement in 1 case. One patient had sick sinus syndrome, and 1 patient had an implantable cardioverter-defibrillator implant because of recurrent ventricular tachyarrhythmia.

Survival free from reoperation at the 10-year follow-up for patients in the moderate EA group was somewhat higher compared to those in the severe group: 71.9% (SE = 12.1%) vs 45.7% (SE = 13.10%), but the difference did not reach statistical difference:  $P = 0.07$ .

**Table 3:** Main surgical procedures

Main surgical procedure	Moderate EA	Severe EA	Total
Tricuspid valve replacement			3
+ Glenn procedure	1	0	1
+ Antiarrhythmia procedure	0	1	1
+ Glenn procedure + antiarrhythmia procedure	0	1	1
Tricuspid valve repair			30
Sole*	16	7	23
+ Glenn procedure	0	2	2
+ Antiarrhythmia procedure	1	3	4
+ Glenn procedure + antiarrhythmia procedure	0	1	1

EA: Ebstein anomaly.

\*P-value = 0.02.

One patient in the severe EA group had a neurological deficit (cerebral infarction in the left middle cerebral artery, hemiparesis). No episodes of infective endocarditis or of myocardial infarction occurred during the follow-up period. Survival free from major adverse event from the day of operation onwards is depicted in the Central Image. At 10 years, it was 60.0% (SE = 12.6%) for the moderate EA group, which was higher than the 38.1% (SE = 12.9%) for patients affected by the severe form of EA:  $P = 0.03$ .

#### Clinical status and adult congenital heart disease anatomic and physiological class at the last follow-up

The mean age of the 28 patients at the time of follow-up was 49 years (SD = 22 years). Five patients presented in ACHD AP IIA, 19 in IIB and 4 in IIC class. Therefore, 23 patients belonged to the moderate EA (IIB, IIC) group. Five enjoyed the best physiological condition of IIA class.

Figure 2 depicts how patients evolved clinically after the operation. In the moderate group, 3 patients evolved to be currently in class IIA; the other 13 stayed in the moderate IIB/IIC classes after the operation. Overall, 2 patients from the severe group improved to be in class IIA and 10, to be in moderate IIB/IIC classes over time. One female patient, currently in class IIC, has been listed for a heart transplant.

#### DISCUSSION

The timing of surgery in adult patients with EA is still uncertain. A wait-and-see approach is usually recommended for those with mild/moderate symptoms. So far, no age limit for intervention in mildly/moderately symptomatic patients has been set or proposed.

There is general agreement that an operation should be advised before significant right ventricular dysfunction occurs, which is not always easy to ascertain. Brown *et al.* [8], in 1 of the largest series of neonates and adults (539 patients), assumed that preoperative cyanosis and lower right and left ventricular systolic function predict a higher postoperative mortality and are important considerations when considering a surgical procedure. We relied on the new ACHD AP classification and divided the EA

**Table 4:** Postoperative major complications within 30 days after surgery

Complications	Moderate EA	Severe EA
Neurological deficit	0	2
A-V block + PM implant	1	5
Sick sinus + PM implant	0	1
Mechanical circulatory support	0	1
Tricuspid valve reoperation	0	1
Total	1	6 <sup>a</sup>

A-V: atrioventricular; EA: Ebstein anomaly; PM: pacemaker.

<sup>a</sup>Four patients with severe EA experienced 2 postoperative major complications.<sup>\*</sup>P-value = 0.03.

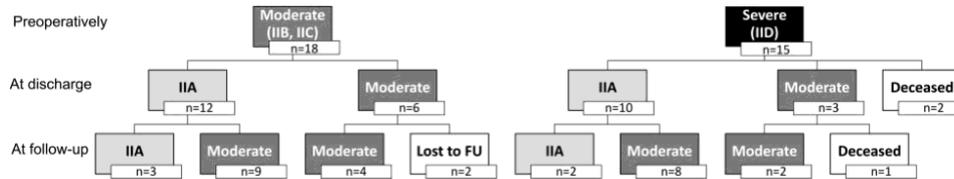
cohort into a moderate and a severe group, which may be the right choice when considering surgery. Ombelet *et al.* [9], using this classification, just showed that the probability of death after surgery for moderate heart defects increased in relation to the physiological status at the 15-year follow-up. EA is classified as being of moderate anatomical complexity (II). The impact of the ACHD AP classification on the EA postoperative outcome was therefore expected.

ACHD AP class IIC indicates a need for surgery. The timing of surgical intervention is still debated for patients in class IIB, even if a number of contemporary surgical teams would accept them for a Cone procedure. But postoperative outcomes of patients in classes IIB and IIC, grouped as moderate, were similar. Early and late survival was 100%. Patients had fewer postoperative complications ( $P = 0.03$ ), had shorter stays in the hospital ( $P = 0.03$ ) and enjoyed higher survival free from major adverse events ( $P = 0.03$ ) than patients affected by severe physiological EA (IID).

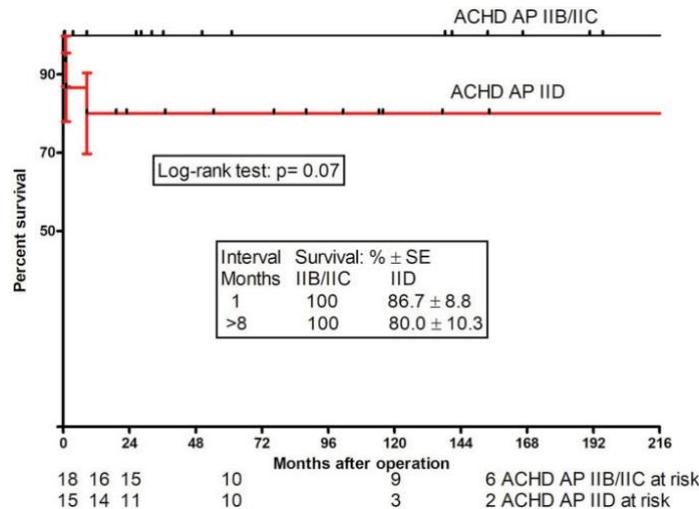
It is known that a better preoperative condition results in a better outcome. The ACHD AP classification carries the advantage of summarizing parameters that are often used to indicate surgery for EA. Concomitant valvular heart disease, exercise capacity, cyanosis, New York Heart Association functional class and a haemodynamically significant shunt are included. Grade of tricuspid valve insufficiency, oxygen saturation and exercise capacity testing by spiroergometry were therefore not specifically referred to in this study.

The finding of worse outcomes for female patients presenting with severe physiological EA raises questions. All 3 deceased patients were women in the severe EA group, and survival was much lower ( $P = 0.025$ ) (see Fig. 4). This new result needs to be confirmed by further observation and studies. We could not find any report in the literature to corroborate this finding. We do not have any factors that could explain such an unfavourable outcome.

The younger age of patients in the moderate EA group ( $P = 0.023$ ) is noteworthy: They were in their 30s. Age at surgery was a strong ( $P = 0.007$ ) univariate predictor of death during the follow-up period in the series of Attenhofer *et al.* [10] of 81 patients with EA operated on when they were at least 50 years old. The 20-year survival was 65% vs 74% for age- and sex-matched controls ( $P = 0.001$ ). Given the better outcome enjoyed by the moderate EA group in our study, 1 may consider advocating surgery earlier for moderately symptomatic patients, i.e. before the age of 40. This recommendation may apply specifically to female patients. This endorsement remains pertinent



**Figure 2:** Physiological evolution of adult congenital heart disease anatomical and physiological moderate and severe groups. Follow-up diagram depicting the physiological evolution of patients, starting from the preoperative condition (first line), continuing with postoperative status (second line) and ending with the adult congenital heart disease anatomical and physiological grouping at the time of the last follow-up (third line). FU: follow-up.



**Figure 3:** Survival after repair of Ebstein anomaly: moderate (adult congenital heart disease anatomical and physiological IIB/IIC) versus severe (adult congenital heart disease anatomical and physiological IID) group. Kaplan-Meier survival curve after repair of Ebstein anomaly. Percent survival in the severe group was lower (albeit not statistically significant) than % survival in the mild group; log-rank test:  $P = 0.07$ . Vertical bars present standard errors. ACHD AP: adult congenital heart disease anatomical and physiological; SE: standard error.

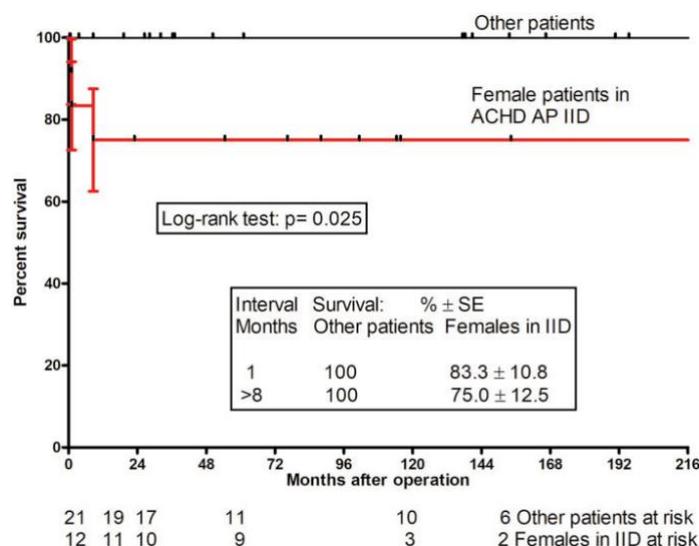
considering that younger age was associated with a higher rate of tricuspid valve repair ( $P = 0.02$ ), a fact noted by other groups [11]. No patient presenting preoperatively in a moderate group evolved to be in the severe group in late follow-up.

This retrospective study essentially used the ACHD AP classification system to help guide surgical indications and the timing of repair. We did not have the goal of discussing the role of various procedures involved in EA surgery. The study covers a long period during which different techniques were used to repair the tricuspid valve. In the later study period, we were unable to assess in particular the implementation of alternative strategies, such as placing a bidirectional cavopulmonary anastomosis or leaving a restrictive atrial-level shunt in order to unload a deficient right ventricle, in patients belonging to class IID. The high incidence of complete AV block requiring pacemaker implants that occurred after annuloplasty and the Sebening procedure is noteworthy. This complication was not observed after the Cone procedure, which was performed beginning with the year 2013. An arrhythmia substrate prior to tricuspid valve repair has been identified in ~70% of patients by Shivapour et al. [12]. Rhythm

disturbances are a problem in long-term follow-up, and sudden death presumably related to arrhythmia has been reported [13].

### Limitations

A relatively small number of patients with EA were included in our single-centre study, which prohibited us from correcting for potential confounders. The small number of events also prevented us from performing a multivariable analysis. Female gender is known to be more frequently affected by EA, which might explain the unequal distribution of female patients in different classes of the ACHD AP classification system. It was inevitable that some data were missing due to the retrospective nature of this study. In particular, echocardiographic data such as left ventricular function and right atrium surface were missing in patients who had operations from 2000 to 2008. Therefore, the Great Ormond Street Echocardiography score could not be estimated [14]. We relied on the re-partition of Carpentier types, which was similar for both moderate and severe groups. The differences in outcomes between tricuspid



**Figure 4:** Postoperative survival of female patients in the adult congenital heart disease anatomical and physiological severe physiological group (IID) compared with survival of other patients. The Kaplan-Meier curve for postoperative survival of female patients in the adult congenital heart disease anatomical and physiological severe physiological group (IID) compared with the survival of other patients. Survival of female patients in the adult congenital heart disease anatomical and physiological IID group was significantly lower: log-rank test:  $P=0.025$ . Vertical bars present standard errors. ACHD AP: adult congenital heart disease anatomical and physiological.

valve repair and replacement also could not be estimated, because only 3 patients underwent valve replacement. The mortality score based on the ACHD AP classification is new and needs validation. The proposition to indicate surgery before the age of 40 for mildly/moderately symptomatic patients, although suggested by the study, is empirical.

## CONCLUSION

The ACHD AP classification system provides important hints for risk stratification and outcomes after repair of EA in adult patients. Patients with EA should undergo surgery earlier, when they are still in a moderate ACHD AP condition. Larger scale, possibly multicentric studies are needed to confirm suggestions set forth in this study using a multivariable analysis.

**Conflict of interest:** none declared.

## Author contributions

**Laura Homzova:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Writing—original draft. **Joachim Photiadis:** Supervision; Validation; Writing—review & editing. **Nicodème Sinzobahamvya:** Formal analysis; Validation; Writing—original draft; Writing—review & editing. **Stanislav Ovroutski:** Supervision; Validation. **Mi-Young Cho:** Data curation. **Antonia Schulz:** Data curation; Validation; Writing—review & editing.

## Reviewer information

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery thanks the anonymous reviewers for their contribution to the peer review process of this article.

## REFERENCES

- [1] Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–900.
- [2] Carpentier A, Chauvaud S, Mace L, Relland J, Mihaileanu S, Marino JP et al. A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:92–101.
- [3] O'Leary PW, Dearani JA, Anderson RH, Spicer DE, Srivastava D. Diseases of the tricuspid valve. In W Gil (ed). *Anderson's Pediatric Cardiology*, 4th edn; Philadelphia: Elsevier, 2019, 585–603.
- [4] Holst KA, Dearani JA, Said SM, Davies RR, Pizarro C, Knott-Craig C et al. Surgical management and outcomes of Ebstein anomaly in neonates and infants: a Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;106:785–91.
- [5] Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1494–563.
- [6] Cho MY, Weidenbach M, Sinzobahamvya N, Grafe K, Murin P, Berger F et al. Adult congenital open-heart surgery: emergence of a new mortality score. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:171–6.
- [7] Jacobs JP, Jacobs ML, Austin EH 3rd, Mavroudis C, Pasquali SK, Lacour-Gayet FG et al. Quality measures for congenital and pediatric cardiac surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012;3:32–47.
- [8] Brown M, Dearani JA, Danielson GK, Cetta F, Connolly HM, Warnes CA et al. The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1120–36.
- [9] Ombelet F, Goossens E, Van de Bruaene A, Budts W, Moons P. Newly developed adult congenital heart disease anatomic and physiological classification: first predictive validity evaluation. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e014988.
- [10] Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Scott CG, Burkhart HM, Warnes CA, Dearani JA. Outcome of cardiac surgery in patients 50 years of age or older with Ebstein anomaly: survival and functional improvement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2101–6.

- [11] Holst KA, Dearani JA, Said SM, Pike RB, Connolly HM, Cannon BC *et al.* Improving results of surgery for Ebstein anomaly: where are we after 235 Cone repairs? *Ann Thorac Surg* 2018;105:160–8.
- [12] Shivapour JK, Sherwin ED, Alexander ME, Cecchin F, Mah DY, Friedman JK *et al.* Utility of preoperative electrophysiologic studies in patients With Ebstein's anomaly undergoing the Cone procedure. *Heart Rhythm* 2014;11:182–6.
- [13] Morray B. Preoperative physiology, imaging, and management of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;20:74–81.
- [14] Celermajer DS, Bull C, Till JA, Cullen S, Vassilikos VP, Sullivan ID *et al.* Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:170–6.

## APPENDIX

Adult congenital heart disease physiological stage [5]

A

- NYHA FC I symptoms
- No haemodynamic or anatomical sequelae
- No arrhythmias
- Normal exercise capacity
- Normal renal/hepatic/pulmonary function

B

- NYHA FC II symptoms
- Mild haemodynamic sequelae (mild aortic enlargement, mild ventricular enlargement, mild ventricular dysfunction)
- Mild valvular disease

- Trivial or small shunt (not haemodynamically significant)
- Arrhythmia not requiring treatment
- Abnormal objective cardiac limitation to exercise

C

- NYHA FC III symptoms
- Significant (moderate or greater) valvular disease; moderate or greater ventricular dysfunction (systemic, pulmonic, or both)
- Moderate aortic enlargement
- Venous or arterial stenosis
- Mild or moderate hypoxaemia/cyanosis
- Haemodynamically significant shunt
- Arrhythmias controlled with treatment
- Pulmonary hypertension (less than severe)
- End-organ dysfunction responsive to therapy

D

- NYHA FC IV symptoms
- Severe aortic enlargement
- Arrhythmias refractory to treatment
- Severe hypoxaemia (almost always associated with cyanosis)
- Severe pulmonary hypertension
- Eisenmenger syndrome
- Refractory end-organ dysfunction

NYHA FC: New York Heart Association functional class.

## **Lebenslauf**

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

## **Komplette Publikationsliste**

Laura Homzova, Joachim Photiadis, Nicodème Sinzobahamvya, Stanislav Ovroutski, Mi-Young Cho, Antonia Schulz: Surgical management of Ebstein anomaly: impact of the adult congenital heart disease anatomical and physiological classifications. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2020; doi:10.1093/icvts/ivaa294.

Impact Factor: 1.675

## **Danksagung**

Meine Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.