

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

DISSERTATION

Einfluss einer begleitenden koronaren Herzerkrankung auf den  
chirurgischen Aortenklappenersatz /  
Influence of concomitant coronary artery disease on surgical  
aortic valve replacement

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Roman Mirzayev  
aus Aserbaidshan

Datum der Promotion: 30.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Zusammenfassung .....	IX
Abstract.....	XI
1 Einleitung .....	1
1.1 Aortenklappenstenose .....	1
1.2 Koronare Herzerkrankung.....	3
1.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren .....	4
1.4 KHK als begleitende Herzerkrankung bei hochgradiger Aortenklappenstenose .....	8
2 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	9
2.1 Material und Methoden .....	10
2.1.1 Studiendesign .....	10
2.1.2 Patientenkollektiv .....	10
2.1.3 Unterteilung der Kohorte .....	10
2.2 Eingriffe .....	12
2.2.1 Konventionell chirurgischer Aortenklappenersatz .....	12
2.2.2 Konventionell chirurgischer Kombinationseingriff (AKE+CABG).....	13
2.3 Festlegungen und Definitionen .....	13
2.3.1 Definition des kombinierten Endpunktes .....	13
2.3.2 Einschätzung des Letalitätsrisikos .....	14
2.3.3 Blutungsereignisse und Transfusionen .....	14
2.4 Datenerhebung .....	16
2.5 Statistische Auswertung und Datendarstellung.....	17
2.5.1 Propensity-Score-Matching (PSM).....	17
3 Ergebnisse .....	20
3.1 Analyse aller Patientengruppen .....	20
3.1.1 Demographische Daten .....	20
3.1.2 Aortenklappenerkrankung .....	20
3.1.3 Koronare Herzerkrankung.....	20
3.1.4 Begleiterkrankungen und Risikoeinschätzung .....	23
3.1.5 Operative Eingriffe .....	28
3.1.6 Perioperative Morbidität und Letalität.....	29
3.1.7 Perioperative Transfusionstherapie und Substitution von Gerinnungsfaktoren .....	37
3.2 Analyse der aktuellen interventionellen bzw. operativen Koronarrevaskularisation....	41
3.2.1 Präoperative Daten .....	41

3.2.2	Operative Daten .....	47
3.2.3	Perioperative Morbidität und Letalität.....	48
3.2.4	Perioperative Transfusionstherapie und Substitution von Gerinnungsprodukten ...	51
4	Diskussion.....	55
4.1	Bedeutung einer konkomitanten koronaren Herzerkrankung bei operativem Aortenklappenersatz. ....	56
4.2	Bedeutung der aktuellen interventionellen bzw. operativen Revaskularisation .....	63
4.3	Schlussfolgerung.....	71
5	Limitationen der Studie .....	71
6	Literaturverzeichnis.....	72
7	Eidesstattliche Versicherung.....	96
8	Lebenslauf .....	97
9	Danksagung.....	98
10	Bescheinigung von Statistik.....	99

## Abkürzungsverzeichnis

<i>ACS</i>	<i>Akutes Koronarsyndrom</i>
<i>AICD</i>	<i>Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator</i>
<i>AKE</i>	<i>Aortenklappenersatz</i>
<i>AKI</i>	<i>Acute kidney injury, Akute Nierenschädigung</i>
<i>ANV</i>	<i>Akutes Nierenversagen</i>
<i>AQUA</i>	<i>Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung</i>
<i>ASS</i>	<i>Acetylsalicylsäure</i>
<i>BARC</i>	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
<i>CABG</i>	<i>Coronary artery bypass grafting, Koronararterienbypass – Operation</i>
<i>CNI</i>	<i>Chronische Niereninsuffizienz</i>
<i>COPD</i>	<i>Chronic obstructive pulmonary disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
<i>DAPT</i>	<i>Dual Antiplatelet Therapy, Duale Thrombozytenaggregationshemmung</i>
<i>DGTHG</i>	<i>Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie</i>
<i>DOAK</i>	<i>Direkte orale Antikoagulantien, Direkte orale Antikoagulantien</i>
<i>EACTS</i>	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Europäischen Assoziation für Herz- und Thoraxchirurgie</i>
<i>ECMO</i>	<i>Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
<i>EK</i>	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>

<i>ESC</i>	<i>European Society of Cardiology, Europäischen Gesellschaft für Kardiologie</i>
<i>EuroSCORE II</i>	<i>Score zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos während einer kardiochirurgischen Operation, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
<i>FFP</i>	<i>Fresh frozen plasma, Gefrorenes Frischplasma</i>
<i>Gr</i>	<i>Gruppe</i>
<i>HIT-II</i>	<i>Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II</i>
<i>HLM-Zeit</i>	<i>Herz-Lungen-Maschinen-Zeit</i>
<i>HS</i>	<i>Hauptstamm</i>
<i>IABP</i>	<i>Intraaortale Ballonpumpe</i>
<i>ICU</i>	<i>Intensive care unit, Intensivstation</i>
<i>IL 1<math>\beta</math></i>	<i>Interleukin 1<math>\beta</math></i>
<i>IQR</i>	<i>Interquartile range, Interquartilsabstand</i>
<i>IQTIG</i>	<i>Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen</i>
<i>KDIGO</i>	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
<i>KH</i>	<i>Krankenhaus</i>
<i>LDL</i>	<i>Low density Lipoprotein, Lipoprotein niedriger Dichte</i>
<i>LIMA</i>	<i>left internal mammary artery, Linke Arteria mammaria interna</i>
<i>LVEF</i>	<i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
<i>MACCE</i>	<i>Major adverse cardiac and cerebrovascular events, Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen</i>
<i>NSTEMI</i>	<i>Non-ST-segment elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt</i>
<i>NYHA</i>	<i>Klassifikation der Herzinsuffizienz, New York Heart Association Functional Classification</i>

<i>OAK</i>	<i>Orale Antikoagulantien</i>
<i>PAVK</i>	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
<i>PCI</i>	<i>Percutaneous coronary intervention, Perkutane koronare Intervention</i>
<i>PPSB</i>	<i>Prothrombin complex concentrate, Vitamin-K-abhängigen antikoagulatorischen Faktoren</i>
<i>PSM</i>	<i>Propensity-Score-Matching</i>
<i>SM</i>	<i>Schrittmacher</i>
<i>SSS</i>	<i>Sick-Sinus-Syndrom</i>
<i>STEMI</i>	<i>ST-segment elevation myocardial infarction, ST-Hebungs-Myokardinfarkt</i>
<i>SYNTAX-Score</i>	<i>Angiographischer Score zur Beschreibung der Ausprägung einer KHK, SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery</i>
<i>TEE</i>	<i>Transösophageale Echokardiographie</i>
<i>TGF</i>	<i>Transforming growth factor, Transformierender Wachstumsfaktor</i>
<i>TIA</i>	<i>Transitorische ischämische Attacke</i>
<i>TK</i>	<i>Thrombozytenkonzentrat</i>
<i>VARC</i>	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
<i>VHF</i>	<i>Vorhofflimmern</i>

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: FLOWCHART DES GRUPPENBILDUNGSPROZESSES .....	11
ABBILDUNG 2: COVARIATE-BALANCE-PLOT DER EFFEKTGRÖÙE VOR UND NACH PSM-ADJUSTIERUNG .....	18
ABBILDUNG 3: EUROSCORE II .....	25
ABBILDUNG 4: POSTOPERATIVE BLUTUNGSEREIGNISSE NACH BARC-KRITERIEN ( $\geq 3A$ ) .....	31
ABBILDUNG 5: MEDIANE DRAINAGENVOLUMINA (24H) .....	32
ABBILDUNG 6: PERIOPERATIVE TRANSFUSIONEN .....	38
ABBILDUNG 7: PERIOPERATIV TRANSFUNDIERTE BLUTPRODUKTE PRO PATIENT .....	38
ABBILDUNG 8: POSTOPERATIVE BLUTUNGSEREIGNISSE NACH BARC-KRITERIEN ( $\geq 3A$ ) NACH MATCHING .....	50
ABBILDUNG 9: MEDIANE DRAINAGENVOLUMINA (24H) .....	51
ABBILDUNG 10: PERIOPERATIVE TRANSFUSION VON BLUTPRODUKTEN NACH PSM .....	53
ABBILDUNG 11: PERIOPERATIV TRANSFUNDIERTE BLUTPRODUKTE PRO PATIENT NACH PSM .....	54

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: INDIKATIONSSPEKTRUM ZUM AORTENKLAPPENERSATZ BEI SYMPTOMATISCHER AS [MODIFIZIERT NACH VAHANIAN ET AL. 2021 (20)].....	2
TABELLE 2: INDIKATIONEN ZUR KORONARREVASKULARISATION [MODIFIZIERT NACH NEUMANN ET AL. 2018 (12)].....	4
TABELLE 3: EMPFEHLUNGEN ZUR MYOKARDIALEN REVASKULARISATION [MODIFIZIERT NACH NEUMANN ET AL. 2018 (12)].....	5
TABELLE 4: EMPFEHLUNGEN FÜR KOMBINIERTE HERZKLAPPEN UND KORONAREINGRIFFE [MODIFIZIERT NACH VAHANIAN ET AL. 2021] (20) .....	9
TABELLE 5: PARAMETER FÜR BERECHNUNG DES EUROSCORE II (88, 89).....	14
TABELLE 6: EINLEITUNG DER BLUTUNGSTYPEN GEMÄß BARC [MODIFIZIERT NACH KAPPETEIN ET AL. 2013 (84, 85)].....	15
TABELLE 7: DEMOGRAPHISCHE DATEN DES GESAMTKOLLEKTIVS .....	21
TABELLE 8: PRÄOPERATIVE DATEN BEZÜGLICH DER AORTENKLAPPENERKRANKUNG.....	22
TABELLE 9: DATEN BEZÜGLICH DER BEGLEITENDEN KORONAREN HERZERKRANKUNG .....	23
TABELLE 10: DATEN BEZÜGLICH DER BEGLEITERKRANKUNGEN, RISIKOFAKTOREN, MEDIKAMENTE UND RELEVANTER LABORWERTE.....	26
TABELLE 11: INTRAOPERATIVE DATEN.....	28
TABELLE 12: POSTOPERATIVE DATEN (30D).....	33
TABELLE 13: PERIOPERATIVE TRANSFUSIONSTHERAPIE UND SUBSTITUTION VON GERINNUNGSFAKTOREN.....	39
TABELLE 14: PRÄOPERATIVE DATEN VOR UND NACH PSM .....	42
TABELLE 15: OPERATIVE DATEN NACH PSM.....	47
TABELLE 16: POSTOPERATIVE DATEN (30D) NACH PSM .....	48
TABELLE 17: PERIOPERATIVE TRANSFUSIONSTHERAPIE UND SUBSTITUTION VON GERINNUNGSPRODUKTEN .....	52
TABELLE 18: ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIEN PCI VOR AKE .....	65

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Kombination von einem chirurgischen Aortenklappenersatz und einer Koronararterienbypass-Operation ist mit einem erhöhten (Letalitäts-)Risiko im Vergleich zu einem isolierten AKE verbunden. Es ist denkbar, dass eine PCI vor der Operation das Risiko der perioperativen Letalität und Morbidität reduzieren könnte. Ziel dieser Studie war es, (1) den Einfluss einer begleitenden KHK auf die Ergebnisse beim konventionellen chirurgischen AKE zu untersuchen und (2) die Ergebnisse von Patienten, die sich einem isolierten AKE nach kürzlich erfolgter PCI unterzogen, mit denen von Patienten zu vergleichen, die sich einem kombinierten Eingriff (AKE+CABG) unterzogen.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Studie wurden 355 Patienten analysiert. Die Patienten wurden in vier Gruppen unterteilt (Gr. I - AKE ohne begleitende KHK; Gr. II - Patienten mit AKE und KHK ohne Interventionsbedarf; Gr. III - Patienten mit AKE und PCI innerhalb von 6 Monaten präoperativ; Gr. IV - Patienten mit kombiniertem AKE und CABG). Schließlich wurden mittels PSM 45 Patientenpaare (aus Gruppen III und IV) gebildet und analysiert. Es wurden die perioperative Letalität und Morbidität untersucht; als Endpunkt wurde die Kombination aus 30-Tages-Letalität, ischämischem Ereignis und Blutungsereignis definiert und analysiert.

**Ergebnisse:** Im Vergleich zur Gr. I trat der kombinierte Endpunkt in Gr. II mit 34,7% doppelt so häufig auf ( $p=0,006$ ), während er mit 55,6% am häufigsten in Gr. III ( $p<0,001$ ) und mit 46,9% in Gr. IV ( $p<0,001$ ) auftrat. Die Blutungen traten bezogen auf Gruppe I (12,1%) in allen Gruppen signifikant häufiger auf (Gr. II 22,4%,  $p=0,061$ ; Gr. III 53,3%,  $p<0,001$ ; Gr. IV 34,5%,  $p<0,001$ ). Die Transfusion von TK und FFP war mit 57,8% ( $p<0,001$ ) und 26,7% ( $p=0,035$ ) am häufigsten in Gr. III erforderlich, während EK am häufigsten in Gr. IV transfundiert wurden (70,8%,  $p<0,001$ ).

Nach PSM trat der kombinierte Endpunkt mit 48,9% immer noch seltener in Gr. IV als in Gr. III (55,6%) – trotz hierbei überwiegend minimal-invasiv ausgeführter Operation (91,1%) - auf. Dieser Unterschied resultierte aus einer geringeren Rate an Blutungsereignissen (35,6% versus 53,3%,  $p=0,137$ ), die auf der geringeren Notwendigkeit von Transfusionen basierte. Die Dauer des ITS- und KH-Aufenthaltes waren zwischen den Gruppen vergleichbar.

**Schlussfolgerung:** Die Analysen zeigen, dass für die Ergebnisse des operativen Aortenklappenersatzes eine begleitende koronare Herzerkrankung eine entscheidende Rolle spielt. Bei Notwendigkeit zum operativen AKE ist die gleichzeitige operative Koronarrevaskularisation einer begleitenden KHK sinnvoll. Bei Patienten, bei denen ein AKE durchgeführt werden musste, führte eine interventionelle Behandlung der koronaren Herzkrankheit vor und in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur Operation weder zu einer Reduzierung des operativen Risikos in Bezug auf den kombinierten Endpunkt noch zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts, sondern war vielmehr mit einem erhöhten Transfusionsbedarf (vor allem TK) verbunden.

## Abstract

**Objectives:** The combination of surgical aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting is associated with an increased (mortality) risk compared to isolated AS. Thus, it is thought that percutaneous coronary intervention (PCI) before surgery could reduce the risk of perioperative mortality and morbidity. The objective of this study was, (1) to investigate the influence of concomitant CAD on outcomes in conventional SAVR and, (2) to compare the outcomes of patients undergoing isolated SAVR after recent PCI and patients undergoing a combined procedure (SAVR and CABG).

**Methods:** This retrospective, single center study analyzed 355 patients. Patients were divided into four groups (group I - SAVR without concomitant CAD; group II - patients with SAVR and CAD without need for intervention; group III - patients with SAVR and PCI within 6 months preoperatively; group IV - patients with combined SAVR and CABG). Finally, using propensity score matching, 45 pairs of patients (from groups III and IV) were formed and analyzed. Perioperative mortality and morbidity were analyzed; the combination of 30-day mortality, ischaemic event and bleeding event was defined as endpoint.

**Results:** The combined endpoint in group II occurred with 34.7% ( $p=0.006$ ) twice as high as compared to group I, while it occurred most frequently with 55.6% in group III ( $p<0.001$ ) and with 46.9% in group IV ( $p<0.001$ ). Bleeding related to group I (12.1%) occurred significantly more often in all groups (group II 22.4%,  $p=0.061$ ; group III 53.3%,  $p<0.001$ ; group IV 34.5%,  $p<0.001$ ). Transfusion of platelets and fresh frozen plasma was most frequently required in group III (57.8%,  $p<0.001$ ) and 26.7% ( $p=0.035$ ), while packed red blood cells were most frequently transfused in group IV (70.8%,  $p<0.001$ ).

After PSM, the combined endpoint of 48.9% still occurred less frequently in group IV as compared to group III (55.6%) - despite predominantly being performed by minimally invasive techniques (91.1%). This difference resulted from a lower rate of bleeding events (35.6% versus 53.3%,  $p=0.137$ ), which was based on the lower need for transfusions. In particular, significantly fewer transfusions of platelets were required perioperatively after SAVR and CABG (17.8% versus 57.8%,  $p<0.001$ ). The length of ICU-stay and the length of hospital stay were comparable between the groups.

**Conclusion:** The analyses show that concomitant coronary heart disease plays an important role for the outcomes of surgical aortic valve replacement. If surgical aortic valve replacement is necessary, simultaneous surgical coronary revascularisation of concomitant CAD is reasonable. In patients who required SAVR, PCI of concomitant significant coronary artery disease prior and close to surgery did neither reduce the operative risk with regards to the combined endpoint nor shortened the length of hospital stay, but was rather associated with an increased need for transfusions (especially platelet concentrates).

# 1 Einleitung

## 1.1 Aortenklappenstenose

Immer mehr Patienten erreichen ein hohes Alter. Durch zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung und dem damit assoziierten Anstieg der Morbidität gewinnen die Herzklappenerkrankungen immer mehr an Bedeutung in der kardiovaskulären Medizin. In der Regel handelt sich dabei um Klappenerkrankungen des linken Herzens, also der Aorten- und Mitralklappe. Im Vordergrund bei der Aortenklappe steht eine verkalkende, degenerative Verengung (Stenose). Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) wurde erstmals 1904 dokumentiert und galt damals als ungewöhnlich (1). Heutzutage ist die degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa und die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der systemischen arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit bei erwachsenen Patienten in westlichen Industrieländern (2-4). Die Aortenklappenstenose weist in Europa und Nordamerika eine Prävalenz von 2 bis 7% je nach Altersgruppe auf (5-7). Eine verkalkte Aortenklappenstenose liegt weltweit bei 2 – 4% der Erwachsenen über 65 Jahren vor und eine unregelmäßige Verdickung der Aortenklappe ohne Behinderung des linksventrikulären Ausflusstraktes (Aortenklappensklerose) ist bei etwa 20 – 30% der älteren Erwachsenen (über 65-Jährigen) sowie bei fast 50% der über 85-Jährigen zu beobachten (1, 8-12). Die frühzeitige Erkennung und Behandlung der Aortenklappenstenose ist von größter Bedeutung, da eine unbehandelte, symptomatische Erkrankung in der Regel tödlich verläuft (5). Das ereignisfreie Überleben bei symptomatischen Patienten mit einer isolierten hochgradigen Aortenklappenstenose ohne Behandlung (chirurgisch bzw. kathetergestützt) bzw. bei alleiniger medikamentöser Therapie beträgt 30% - 50% nach 2 Jahren (5, 9, 13-15). Eine kalzifizierende AS ist eine allmählich fortschreitende Erkrankung, die durch eine lange, mehrere Jahrzehnte andauernde, asymptomatische Phase gekennzeichnet ist (13-19). Eine symptomatische Phase geht in der Regel mit einer starken Verengung der Aortenklappenöffnung einher. Diese starke Verengung der Klappe führt zu einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, konzentrischen Linksherzhypertrophie, diastolischen Funktionsstörung und erhöhtem myokardialem

Sauerstoffverbrauch. Die erhöhten systolischen Druckgradienten zwischen der linken Kammer und der Aorta ascendens führen zu einer Beeinträchtigung des Koronarblutflusses. Ein auffälliges Merkmal der AS ist, dass sich die Prognose mit dem Auftreten von Symptomen dramatisch verändert. Die Symptome (Angina pectoris, Schwindel bzw. Synkopen, Dyspnoe bzw. Herzinsuffizienz) treten normalerweise bei einem Gradienten  $> 50$  mmHg und einer Klappenöffnungsfläche  $< 1$  cm<sup>2</sup> auf. Tabelle 1 zeigt das aktuelle Indikationsspektrum für einen Aortenklappenersatz bei einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose (20).

**Tabelle 1: Indikationsspektrum zum Aortenklappenersatz bei symptomatischer AS [modifiziert nach Vahanian et al. 2021 (20)]**

	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Eine Intervention wird bei symptomatischen Patienten mit schwerer, hochgradiger Aortenstenose [ $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg, $V_{\text{max}} \geq 4.0$ m/s und einer AVA $\leq 1.0$ cm <sup>2</sup> (oder $\leq 0,6$ cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )] empfohlen	I	B
Eine Intervention wird bei symptomatischen Patienten mit schwerer Low-Flow-Situation ( $SV_i \leq 35$ mL/m <sup>2</sup> ), Aortenklappenstenose mit niedrigem Gradienten ( $< 40$ mmHg) und reduzierter Ejektionsfraktion ( $< 50\%$ ) sowie Nachweis einer Flussreserve (kontraktile Reserve) empfohlen	I	B
Eine Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit schwerer Low-Flow-Low-Gradient ( $< 40$ mmHg) Aortenstenose und normaler Ejektionsfraktion nach sorgfältiger Bestätigung der schweren Aortenstenose erwogen werden	IIa	C
Eine Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit schwerer Low-Flow-Low-Gradient Aortenstenose und reduzierter Ejektionsfraktion ohne Flussreserve, wenn das CCT-Kalzium-Scoring eine schwere Aortenstenose bestätigt, erwogen werden	IIa	C
Die Intervention wird nicht empfohlen bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, wenn der Eingriff die Lebensqualität wahrscheinlich nicht verbessert oder das Überleben $> 1$ Jahr nicht verlängert.	III	C
Aortenklappenersatz wird bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, die sich einer CABG oder einem chirurgischen Eingriff an der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen, empfohlen	I	C

$\Delta P_{\text{mean}}$  – mittlerer transvalvulärer Druckgradient;  $V_{\text{max}}$  – maximum velocity (transvalvuläre Spitzenflussgeschwindigkeit); **AVA** – aortic valve area (Aortenklappenöffnungsfläche); **SV<sub>i</sub>** – Schlagvolumenindex; **CCT** – cardiac computed tomography (kardiale Computertomografie)

Die Aortenklappenstenose stellt die häufigste therapiepflichtige valvuläre Erkrankung dar (2, 4). Aufgrund der hohen Prävalenz und Inzidenz gehört der Aortenklappenersatz zu den häufigsten Eingriffen nach der Bypass-Operation in der Herzchirurgie. Nach Angaben des AQUA-Instituts GmbH, des Qualitätsreportes des IQTIG und nach den Daten der DGTHG-Leistungsstatistik wurden im Jahr 2019 in Deutschland bei insgesamt 9.233 Patienten ein isolierter konventionell chirurgischer Aortenklappenersatz vorgenommen (21).

## 1.2 Koronare Herzerkrankung

Die KHK ist eine ischämische Herzpathologie, die durch eine Verengung der Herzkranzarterien (Koronararterien) entsteht. Diese Stenose bewirkt durch eine verminderte Blutzufuhr Sauerstoff- sowie Nährstoffmangel. Anfänglich reduziert die KHK nur die koronare Flussreserve<sup>1</sup>, aber wenn sie fortgeschritten ist, reduziert sie den Blutfluss im Ruhezustand und in ihrer schwersten Form führt es zum Verschluss der Koronararterien. Die KHK ist in Deutschland (14% aller Todesfälle) und in anderen Industrieländern die häufigste Todesursache (22, 23). Die Prävalenz der KHK in Deutschland beträgt 9,3% für die 40-79-Jährigen. Laut Herzbericht sterben Männer nach wie vor häufiger an der KHK als Frauen und die Letalitätsrate nimmt ab dem 60. Lebensjahr spürbar zu (21).

Die Indikationen zu einer Koronarrevaskularisation bei Patienten mit stabiler Angina pectoris sind in Tabelle 2 zusammengefasst (12). Bei Indikation zur Revaskularisation muss entschieden werden, welches Therapieverfahren - interventionell (PCI) oder chirurgisch (CABG) - für den individuellen Patienten das geeignetere ist. Tabelle 3 zeigt die aktuellen Leitlinien-Empfehlungen für beide Revaskularisationsverfahren bei Patienten mit stabiler KHK und geeigneter Koronaranatomie (12). Das "Heart-Team" hat eine wichtige Bedeutung in der Entscheidungsfindung zur koronaren Revaskularisation. Es ist von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Assoziation für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) empfohlen, dass die Entscheidung zwischen PCI oder CABG individuell und multidisziplinär im Heart-Team getroffen werden soll. Nach den Daten der DGTHG-Leistungsstatistik

---

<sup>1</sup> physiologischer Anstieg der Koronardurchblutung unter Belastung

wurden im Jahr 2019 in Deutschland insgesamt 34.224 isolierte konventionelle Koronararterienbypass-Operationen durchgeführt (21).

**Tabelle 2: Indikationen zur Koronarrevaskularisation [modifiziert nach Neumann et al. 2018 (12)]**

	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Erkrankung des linken Hauptstammes mit Stenose > 50% <sup>1</sup>	I	A
Proximale LAD-Stenose > 50% <sup>1</sup>	I	A
Zwei- oder Dreigefäßkrankung mit Stenose > 50% <sup>1</sup> und mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 35%).	I	A
Großflächige Ischämie, die bei Funktionstests festgestellt wurde (> 10% LV) oder pathologische invasive FFR.	I	B
Einzelne verbleibende offene Koronararterie mit Stenose > 50% <sup>1</sup>	I	C
Jede hämodynamisch signifikante Koronarstenosen bei Vorliegen einer limitierenden Angina Pectoris oder einer Angina Pectoris - Äquivalenz bei unzureichendem Ansprechen auf eine optimierte medikamentöse Therapie.	I	A

<sup>1</sup> – bei dokumentierter Ischämie oder FFR ≤ 0.80 für einen Durchmesser der Stenose < 90%; **LAD** – left anterior descending (Ramus interventricularis anterior, RIVA); **LVEF** – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **LV** – linker Ventrikel; **FFR** – fractional flow reserve (fraktionierte Flussreserve)

### 1.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Koronare Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. In den letzten Jahren hat sich unser Verständnis über die Pathophysiologie der KHK weiterentwickelt. Selbst wenn die Atherosklerose früher als Cholesterin-Speicherkrankheit betrachtet wurde, wissen wir heutzutage, dass die Atherosklerose eine multifaktoriell bedingte, eher systemische, entzündliche Erkrankung ist, die das komplette Gefäßsystem mit einbezieht. Diese Entzündungsreaktion spielt eine wichtige Rolle in allen Phasen der Atherogenese (24, 25). Die diversen Risikofaktoren führen zur Zellschädigung der Intima und zur Einwanderung von Leukozyten in die Gefäßwand. Dadurch wird eine inflammatorische Kaskade ausgelöst. Als Folge werden die Metallproteinase freigesetzt, Lipoproteine aus dem Blut gebunden und modifiziert, proliferieren die Muskelzellen in der

Mediaschicht der Arterien sowie in der extrazellulären Matrix. Die Schaumzellen<sup>2</sup> verursachen einen lokalen Zelluntergang und Gewebsnekrose. Auf diese Weise bilden sich die atherosklerotischen Plaques aus, die das Gefäßlumen einengen können. Die epidemiologischen und histopathologischen Daten deuten darauf hin, dass auch die AS ein aktiver und vielschichtiger Krankheitsprozess ist, der sowohl der Atherosklerose als auch der Elastokalzinose ähnelt (26).

**Tabelle 3: Empfehlungen zur myokardialen Revaskularisation [modifiziert nach Neumann et al. 2018 (12)]**

	CABG		PCI	
	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
<b>Eingefäßerkrankung</b>				
Ohne proximale LAD-Stenose	IIb	C	I	C
Mit proximaler LAD-Stenose	I	A	I	A
<b>Zweigegefäßerkrankung</b>				
Ohne proximale LAD-Stenose	IIb	C	I	C
Mit proximaler LAD-Stenose	I	B	I	C
<b>Linke Hauptstammstenose</b>				
Mit niedrigerem SYNTAX-Score (0 – 22)	I	A	I	A
Mit mittlerem SYNTAX-Score (23 – 32)	I	A	IIa	A
Mit hohem SYNTAX-Score (≥ 33)	I	A	III	B
<b>Dreigegefäßerkrankung ohne Diabetes mellitus</b>				
Mit niedrigerem SYNTAX-Score (0 – 22)	I	A	I	A
Mit mittlerem bzw. hohem SYNTAX-Score (> 22)	I	A	III	A
<b>Dreigegefäßerkrankung mit Diabetes mellitus</b>				
Mit niedrigerem SYNTAX-Score (0 – 22)	I	A	IIb	A
Mit mittlerem bzw. hohem SYNTAX-Score (> 22)	I	A	III	A

**CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **LAD** – left anterior descending (Ramus interventricularis anterior, RIVA); **SYNTAX-Score** – angiographischer Score zur Beschreibung der Ausprägung einer KHK

<sup>2</sup> transformierte Makrophage, die durch eine massive Akkumulation von Lipiden im Zytoplasma gekennzeichnet sind

Die Pathophysiologie der kalzifizierenden AS ist komplex und umfasst (genauso wie die KHK) genetische Faktoren, Endothelschäden, Lipoproteinablagerungen und -oxidation, chronische Entzündungen mit einer Infiltration von Makrophagen und T-Lymphozyten, Angiogeneese, Blutungen, osteoblastische Transition der interstitiellen Zellen und aktive Verkalkung der Herzklappentaschen (27-32). Die Lipide spielen auch eine wichtige Rolle sowohl bei Gefäß- als auch bei Klappenverkalkung (45). Chirurgisch-pathologische Studien haben das Vorhandensein von oxidierten Low-Density-Lipoprotein (LDL) sowie Lipoprotein(a) und Angiotensin-konvertierendem Enzym in den verkalkten Klappen gezeigt (29, 30, 33). Vermutlich durch eine Klappenendothelverletzung ggf. -störung können zirkulierende, oxidativ-veränderte Lipide, Monozyten sowie T-Zellen ins subendotheliale Klappengewebe einwandern. Auf der einen Seite sind die oxidierten Lipoproteine hochgradig zytotoxisch und sind in der Lage, eine Entzündung und Mineralisierung zu stimulieren (1, 33-35). Auf der anderen Seite lösen Angiotensin II, die vorliegenden Zytokine (IL 1 $\beta$  und TGF 1 $\beta$ ) eine Transformation von Fibroblasten in Osteoblasten aus. Die Osteoblasten und das durch die Makrophagen ausgeschüttete Kalzium führen zu Kalkablagerungen im subendothelialen Gewebe (35-37). Die Mineralisierung ist sowohl für vaskuläre atherosklerotische Läsionen als auch für Aortenklappenläsionen charakteristisch und tritt in unmittelbarer Nähe von Entzündungsherden auf. Anhand mehrerer Merkmale (Zellen, Proteinen, oxidierte Lipide) erinnert solche Mineralisierung an eine entwicklungsbedingte Knochenbildung (38).

Wie bereits mehrere Studien beleuchteten, war das Vorhandensein einer verkalkten Aortenklappe mit denselben Risikofaktoren verbunden wie eine koronare Herzkrankheit (5, 8, 27, 32, 39-42). Stewart et al. beobachteten in einer großen Studie mit 5201 Patienten, die älter als 65 Jahre waren, dass die Risikofaktoren, die mit Aortenklappensklerose bzw. -stenose assoziiert waren, vergleichbar mit Risikofaktoren für Atherosklerose waren (8). Eine Aortenklappensklerose lag bei 26% und eine Aortenklappenstenose bei 2% der gesamten Studienkohorte vor. Bei Patienten über 75 Jahren war die Prävalenz der Aortenklappensklerose 37% und der Stenose 2,6%. Insgesamt zeigte sich, dass das Rauchen das Risiko um 35% und Bluthochdruck um 20% erhöhte. Andere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Aortenklappenverkalkung assoziiert waren, waren erhöhte Cholesterinwerte und Diabetes mellitus. Das zunehmende Alter stand in direktem Zusammenhang mit dem

Risiko (8). Die Risikofaktoren, die in der wissenschaftlichen Literatur mit dem Vorhandensein einer degenerativen kalzifizierenden Aortenklappenstenose assoziiert sind, sind den kardiovaskulären Risikofaktoren ähnlich, die in der Framingham-Studie (Framingham Heart Study) für vaskuläre Atherosklerose definiert wurden (43). In Anlehnung an die zahlreichen Studien können folgende Risikofaktoren, die die Entstehung und/oder Progression sowohl einer KHK als auch einer AS begünstigen, genannt werden: zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, Dyslipidämie (Lipoprotein(a)- und LDL-Spiegel im Serum), Bluthochdruck (arterielle Hypertonie), Diabetes mellitus, Adipositas, metabolisches Syndrom, Niereninsuffizienz, Rauchen, oxidativer Stress (9, 10, 32, 41-47).

Schon seit Jahrzehnten zirkulieren in der wissenschaftlichen Literatur verschiedene Meinungen, Theorien, Hypothesen bezüglich der Ähnlichkeiten beider Erkrankungen. Trotz des nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen Aortenklappenstenose und vaskulärer Atherosklerose (Arteriosklerose, KHK) durch unterschiedliche internationale Studien sind diese Krankheitsprozesse jedoch nicht gleichbedeutend. Das zeigt sich zum Beispiel daran, dass in den Aortenklappentaschen im Vergleich zu Gefäßen nur wenige glatte Muskelzellen vorhanden sind, was natürlicherweise das pathophysiologische Bild der Erkrankung etwas anders präsentiert. Das schnelle Wachstum ggf. Vermehrung von glatten Muskelzellen und Schaumzellen sind die Besonderheiten des vaskulären Atheroms, die bei AS jedoch praktisch nicht vorhanden sind (1, 48). Außerdem ist die Ausprägung der Mineralisierung an der Aortenklappe größer als an der Gefäßwand. Diese Unterschiede können zum Teil erläutern, warum nur etwa 24 – 65% der Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose eine signifikante koronare Herzkrankheit haben (8, 12, 49-57) und warum umgekehrt die Mehrheit der Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung keine Aortenklappenstenose aufweist. Diese Unterschiede zwischen der Aortenklappen- und der Koronarerkrankung lassen vermuten, dass auch andere, bisher noch nicht untersuchte Faktoren für die Entwicklung klinisch sichtbarer valvulärer Läsionen im Gegensatz zu vaskulären Läsionen bei einzelnen Patienten verantwortlich sind (1, 58).

## **1.4 KHK als begleitende Herzerkrankung bei hochgradiger Aortenklappenstenose**

Es hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit schwerer symptomatischer AS häufig gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung besteht. Die Prävalenz einer signifikanten KHK bei Patienten mit schwerer AS variiert je nach der Studie zwischen 24 und 65%, und nimmt mit dem Alter zu, sodass sie bei den Aortenklappen-Patienten im Alter von über 70 Jahren mehr als 50% und bei den Aortenklappen-Patienten im Alter von über 80 Jahren fast 65% beträgt (12, 50-57). Wie bereits mehrfach erwähnt, haben beide Krankheiten mehrere ähnliche Risikofaktoren, gemeinsame pathophysiologische Mechanismen und werden im klinischen Alltag häufig gleichzeitig diagnostiziert (5, 27). Sowohl die AS als auch KHK beeinflussen die koronare Hämodynamik und können ähnliche Symptome (u.a. Angina pectoris, Luftnot) hervorrufen (5, 51). Die diagnostischen und therapeutischen Alternativen bei den Patienten mit dualer Pathologie werden heutzutage immer noch diskutiert. Der Einfluss der begleitenden KHK auf die Prognose, Kurz- und Langzeitergebnisse bei der konventionellen chirurgischen Behandlung der hochgradigen symptomatischen AS ist unzureichend geklärt.

Zahlreiche Studien zeigten, dass fast 40% der Patienten mit AS in der Altersgruppe von 61 bis 70 Jahren eine begleitende Koronararterienbypass-Operation benötigen, während bei Patienten über 80 Jahren mehr als 65% eine solche Operation benötigen (59-61). Obwohl manche Studien über einen negativen Einfluss einer begleitenden CABG auf Kurzzeit- sowie die Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz berichteten (59, 62-72), gibt es jedoch keine randomisierten, kontrollierten Studien zu AKE+CABG im Vergleich zu einem isolierten AKE bei Vorhandensein einer signifikanten KHK. Es gilt auch zu beachten, dass die Patienten mit kombiniertem Eingriff (AKE+CABG) häufig eine schwere, diffuse Atherosklerose aufweisen und größtenteils dadurch deutlich kränker sind. Diesbezüglich sind direkte Vergleiche mit Patienten, die sich einem isolierten AKE unterziehen, sehr schwierig zu interpretieren. Mehrere Studien berichteten, dass die Durchführung einer koronaren Bypass-OP zum Zeitpunkt eines AKE nicht zu einer Erhöhung der früh-, mittel-, langfristigen Mortalität sowie In-Hospital-MACCE führte (73-77). Andere größere Studien stellten fest, dass der Verzicht auf eine Behandlung einer signifikanten KHK zum Zeitpunkt des AKE mit einem erhöhten Risiko für ungünstige Kurz- sowie Langzeitergebnisse verbunden ist

(74, 78-81). Diesbezüglich wurde seit Jahren bei Vorliegen einer signifikanten KHK (> 50% bis 70% Stenose) neben einem AKE eine CABG empfohlen (82). In Tabelle 4 sind aktuelle Empfehlungen bezüglich des kombinierten Eingriffs (AKE+CABG) dargestellt (20). Nach den Daten der DGTHG-Leistungsstatistik wurden im Jahr 2019 in Deutschland insgesamt 5.289 solche Kombinationseingriffe vorgenommen (21).

**Tabelle 4: Empfehlungen für kombinierte Herzklappen und Koronareingriffe [modifiziert nach Vahanian et al. 2021] (20)**

	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
CABG wird bei Patienten mit einer primären Indikation zur einen Aorten-/Mitralklappenoperation und Koronararterienstenose > 70% empfohlen.	I	C
CABG sollte bei Patienten mit einer primären Indikation zur einen Aorten-/Mitralklappenoperation und einer Koronararterienstenose von 50-70% in Betracht gezogen werden	Ila	C

**CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation)

## 2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Diese Arbeit untersucht die Bedeutung einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten, die sich von 2015 bis 2020 an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin einem operativen Aortenklappenersatz unterzogen. Das Ziel der Arbeit ist es, einerseits den Einfluss einer begleitenden KHK auf die Ergebnisse beim konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz zu untersuchen und andererseits anhand des Vergleichs zwischen interventioneller bzw. operativer Therapie der begleitenden KHK Schlussfolgerungen für therapeutische Entscheidungen zu gewinnen. Im Einzelnen wurden folgende Punkte analysiert:

1. Vergleich der prä-, intra- und postoperativen Daten der Patienten mit Aortenklappenersatz und begleitender koronarer Herzerkrankung unterschiedlicher Ausprägung sowie Patienten mit isoliertem Aortenklappenersatz.
2. Untersuchung von Morbidität und Letalität im perioperativen Verlauf.
3. Vergleich der Gruppen mit interventioneller versus operativer Therapie der begleitenden KHK bei Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterziehen, hinsichtlich der Frage, ob eine interventionelle Therapie der KHK das perioperative Risiko eines Kombinationseingriffs (AKE + CABG) reduzieren kann.

## **2.1 Material und Methoden**

### **2.1.1 Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische, retrospektive, monozentrische Studie, die an der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

### **2.1.2 Patientenkollektiv**

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2015 bis einschließlich Juli 2020 einem isolierten Aortenklappenersatz und einem kombinierten Aortenklappenersatz mit Koronararterienbypass-Operation unterzogen. Dabei galten als Ausschlusskriterien folgende Erkrankungen bzw. Eingriffe: isolierte Aortenklappeninsuffizienz, Endokarditiden, alle Patienten mit persistierendem bzw. permanentem Vorhofflimmern, Re-Operationen, Dissektionen, alle andere Kombinationseingriffe (Mitral-, Trikuspidal-, Pulmonalklappenrekonstruktion oder -ersatz; Ablation, Myektomie, Ersatz der Aorta ascendens sowie des Aortenbogens, Aortenraffung, Thymomentfernung, SM-Elektroden-Entfernung, Aneurysmektomie nach Dor).

Die Gesamtkohorte umfasst 355 Patienten, die – wie nachfolgend – in vier Gruppen unterteilt wurde.

### **2.1.3 Unterteilung der Kohorte**

Alle Patienten hatten präoperativ eine hochgradige Aortenklappenstenose. Begleitend wiesen 256 der Patienten (72,1%) eine unterschiedlich ausgeprägte koronare Herzerkrankung (KHK) auf. Die Patienten wurden in vier Gruppen unterteilt:

- ⇒ Gruppe I: 99 Patienten mit isoliertem Aortenklappenersatz ohne begleitende koronare Herzerkrankung (Kontrollgruppe, Gr. I);
- ⇒ Gruppe II: 98 Patienten mit Aortenklappenersatz und bestehender koronarer Herzerkrankung ohne hämodynamisch relevante Stenosen bzw. ohne aktuelle Indikation zur Revaskularisation (KHK+AKE, Gr. II);
- ⇒ Gruppe III: 45 Patienten mit Aortenklappenersatz und innerhalb von 6 Monaten präoperativ interventionell behandelte KHK (PCI+AKE, Gr. III);

⇒ Gruppe IV: 113 Patienten mit kombiniertem Aortenklappenersatz und operativer Koronarrevaskularisation (AKE+CABG, Gr. IV).

Um die interventionelle und operative Behandlung der begleitenden KHK in dieser retrospektiven Studie vergleichen zu können, erfolgte in den Gruppen III und IV ein Propensity-Score-Matching. Abbildung 1 veranschaulicht die Unterteilung der untersuchten Kohorte.

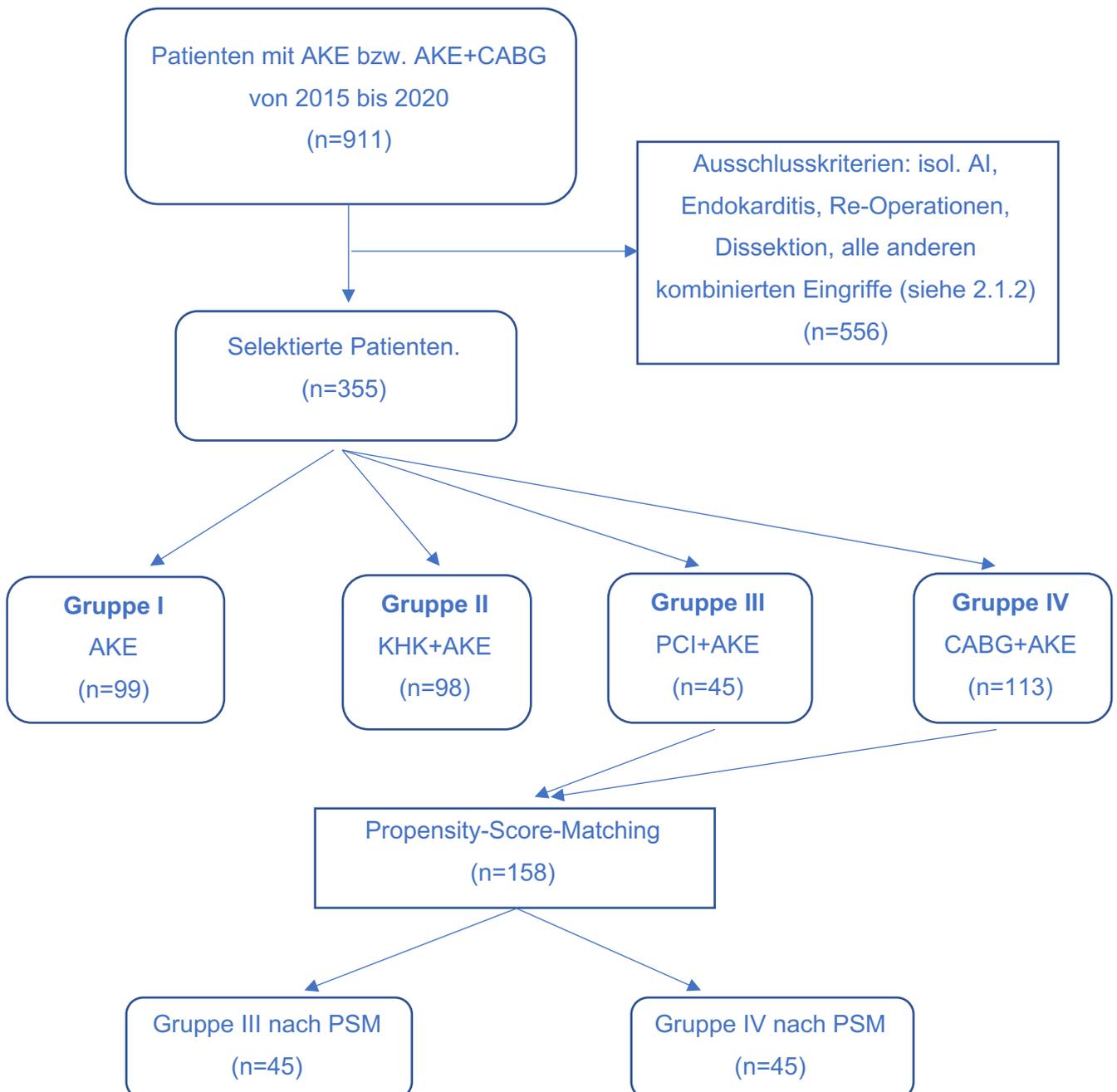


Abbildung 1: Flowchart des Gruppenbildungsprozesses

## 2.2 Eingriffe

### 2.2.1 Konventionell chirurgischer Aortenklappenersatz

Ein Aortenklappenersatz wurde über eine mediane Sternotomie bzw. über eine partielle obere Sternotomie als minimalinvasiver Zugang durchgeführt. In unserer Studie wurden 83,7% der isolierten Eingriffe über die partielle obere Sternotomie durchgeführt. Nach systemischer Heparinisierung wurde die Herz-Lungen-Maschine durch arterielle Kanülierung der Aorta ascendens und durch venöse Kanülierung des rechten Vorhofs (Zweistufenkanüle) angeschlossen. Über die rechte obere Lungenvene bzw. transaortal wurde ein Vent-Katheter eingebracht (um das Operationsfeld blutarm zu halten). Die Perfusion erfolgte in den meisten Fällen normotherm und nur in Einzelfällen in milder Hypothermie (34°C). Zur Induktion des Herzstillstandes und zur Myokardprotektion wurde überwiegend die intermittierende (alle 15 Minuten) antegrade Blutkardioplegie nach Calafiore und in einzelnen Fällen die Kardioplegie nach Bretschneider verwendet. Die Kardioplegielösung wurde sowohl über die Aortenwurzel als auch direkt in die Koronarostien appliziert. Die Aorta wurde quer im Bereich des sinotubulären Übergangs eröffnet. Die kalzifizierte, degenerierte Klappe wurde vollständig entfernt und der Anulus wurde debridiert. Die Prothesengröße wurde mit einem Prothesen-spezifischen Sizer durch Messung des Anulus bestimmt. Im oben genannten Zeitraum wurden die biologischen und mechanischen Klappenprothesen verschiedener Hersteller und Typen verwendet (biologisch: „Trifecta“, „Epic“ [St. Jude Medical Inc., Minnesota, USA], „Perimount Magna Ease“ [Edwards Lifesciences, Irvine, USA], „Perceval“ [LivaNova PLC, London, Great Britain], „Dokimos Plus“ [Labcor, Belo Horizonte, Brazil], „Sorin Freedom Solo“ [Sorin Biomedica, Saluggia, Italy], „Hancock II“ [Medtronic, Minneapolis, USA]; mechanisch: „Open Pivot“ [Medtronic, Minneapolis, USA]). Die Größen der implantierten Klappenprothesen sind in Tabelle 5 aufgelistet. Die biologischen Klappen wurden supraanulär implantiert, um den Anulus durch Prothesenmaterial nicht zu verkleinern und eine bessere Hämodynamik zu gewährleisten (83). Der Verschluss der Aortotomie erfolgte zweireihig mittels Blalock-Naht, d. h. mit einer Matratzennaht und einer zusätzlichen fortlaufenden überwendlichen Naht. Während der Klappenimplantation erfolgte bei allen Patienten eine CO<sub>2</sub>-Insufflation, um die Luft aus dem Operationsgebiet zu verdrängen, und das Luftembolierisiko zu minimieren. Das

Heparin wurde nach der Beendigung der extrakorporalen Zirkulation mittels Protamin antagonisiert. Anschließend wurde die Kontrolle auf Bluttrockenheit durchgeführt. In Abhängigkeit von der klinischen Situation und der Blutungsneigung wurden Blutprodukte (EK, TK, FFP) transfundiert bzw. Gerinnungsfaktoren (PPSB, Fibrinogen) substituiert. Die Aortenklappenprothesenfunktion wurde mit einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) kontrolliert. Vor dem schichtweisen Thorax- und Wundverschluss wurden Drainagen eingelegt und epikardiale Schrittmacherdrähte eingenäht.

### **2.2.2 Konventionell chirurgischer Kombinationseingriff (AKE+CABG)**

Alle Kombinationseingriffe wurden über eine komplette mediane Sternotomie durchgeführt. Die zusätzlich zum isolierten AKE durchgeführte Operationsschritte lauten dabei folgendermaßen:

1. Präparation der Arteria thoracica interna sinistra (LIMA) erfolgte skelettiert (ggf. sinistra et dextra) unter Schonung der Arteria subclavia und des N. phrenicus bei zeitgleicher Entnahme der Vena saphena magna ggf. Arteria radialis sinistra und Wundverschluss;
2. Distale Bypass-Anlage im Herzstillstand nach Klemmung der Aorta, möglichst mit vollständiger Revaskularisation, kontinuierlicher Sogentlastung des linken Ventrikels durch antegrade Kardioplegiekanüle. Die Arterae thoracicae internae wurden in situ ggf. als T-Transplantate in Abhängigkeit vom Zielgefäß, der Koronaranatomie, des Schweregrades der koronaren Stenose verwendet.
3. Anbringen der proximalen Anastomosen der venösen Bypässe an der Aorta;
4. Intraoperative Flussmessung an angelegten Bypässen mit Ultraschall-Transit-Zeit-Method.

## **2.3 Festlegungen und Definitionen**

### **2.3.1 Definition des kombinierten Endpunktes**

Der kombinierte Endpunkt in der vorliegenden Arbeit besteht aus 30-Tages-Letalität, ischämischem Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, periphere Ischämie, ungeplante Revaskularisation) und Blutungsereignis. Die Blutungsereignisse dieser Studie wurden nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC) definiert (84-86).

Alle 3 Komponenten des kombinierten Endpunktes haben sich als etablierte, wissenschaftlich empfohlene einzelne klinische Endpunkte erwiesen (87).

### 2.3.2 Einschätzung des Letalitätsrisikos

Zur Einschätzung des perioperativen Letalitätsrisiko wurde der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) verwendet (88, 89). Der EuroSCORE II gibt das Risiko für die Letalität als prozentuale Wahrscheinlichkeit an. Die Berechnung wurde online auf der EuroSCORE Homepage ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)) beim Stand im Dezember 2011 durchgeführt. Der EuroSCORE II zeigte gute Genauigkeit zur Vorhersage der perioperativen Letalität bei der Mehrheit der Patienten nach einer Herzklappenoperation (20, 88, 90, 91). In der Tabelle 5 sind die Parameter, die für Berechnung des EuroSCORE II erhoben wurden, aufgelistet (88, 89).

*Tabelle 5: Parameter für Berechnung des EuroSCORE II (88, 89).*

Daten in Bezug auf	Parameter
Patienten	Alter, Geschlecht, Niereninsuffizienz mithilfe der Kreatinin-Clearance, extrakardiale Arteriopathie, eingeschränkte Mobilität, kardiale Voroperation, COPD, aktuelle Endokarditis, kritischer präoperativer Zustand, IDDM
Kardialen Zustand	NYHA- und CCS-Klassifikation, LVEF, aktueller Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie
Operation	Dringlichkeit der Operation, Anzahl der Interventionen, Operation an der thorakalen Aorta

**COPD** – chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); **IDDM** – insulin dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus); **NYHA** –New York Heart Association; **CCS** – Canadian Cardiovascular Society; **LVEF** – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

### 2.3.3 Blutungsereignisse und Transfusionen

Es wurden alle im perioperativen Zeitraum durchgeführten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, gefrorenen Plasmen sowie Substitutionen von Gerinnungsprodukten (PPSB und Fibrinogen) bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten (n=355) protokolliert und analysiert. Zusätzlich wurden die Anzahl an einzelnen Blutprodukten pro Patient sowie die Gesamtanzahl an Transfusionen pro Patient berechnet. Zur Erfassung von allen Blutungsereignissen

wurden in der vorliegenden Arbeit gemäß VARC-2-Kriterien die BARC-Blutungsdefinitionen (Bleeding Academic Research Consortium) verwendet.

*Tabelle 6: Einleitung der Blutungstypen gemäß BARC [modifiziert nach Kappetein et al. 2013 (84, 85)]*

Typen	Definition
Typ 0	Keine Blutung
Typ 1	Nichtbehandlungsbedürftige Blutung, die zusätzliche Untersuchungen, Hospitalisierung oder medizinische Behandlung nicht benötigt; könnte dazu führen, dass der Patient seine Medikamente absetzt, ohne medizinischen Rat aufzusuchen
Typ 2	Jedes Zeichen einer klinisch manifesten Blutung, die nicht zu den Typen 3, 4 oder 5 gehört, aber mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt: (1) benötigt eine nichtchirurgische medizinische Intervention, (2) führt zu einer Hospitalisierung oder (3) braucht dringende Abklärung
Typ 3	Schwere Blutung
Typ 3a	Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3 bis < 5 g/dL (wenn der Hämoglobinabfall mit der Blutung zusammenhängt); Bluttransfusion bei klinisch manifester Blutung
Typ 3b	Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von $\geq 5$ g/dL, (wenn der Hämoglobinabfall mit der Blutung zusammenhängt); Herzbeuteltamponade; Blutung, die eine chirurgische Intervention benötigt (ausgenommen dental/nasal/Haut/Hämorrhoiden); Blutung, die intravenöse vasoaktive Substanzen benötigt
Typ 3c	Intrakranielle Blutung (ausgenommen Mikroblutungen und hämorrhagische Infarzierungen; einschließlich intraspinale Blutungen); Subkategorien, bestätigt durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion; intraokulare Blutung, die das Sehvermögen beeinträchtigt
Typ 4	Blutung nach einer Koronararterienbypass-Operation; perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden; Re-Operation nach Sternotomieverschluss zwecks Blutungskontrolle; Transfusion von $\geq 5$ Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 48 Stunden; Fördermenge der Thoraxdrainage von $\geq 2$ L innerhalb von 24 Stunden
Typ 5	Fatale Blutung
Typ 5a	Wahrscheinliche fatale Blutung; keine Autopsie oder Bestätigung mittels Bildgebung, aber Kausalität anzunehmen
Typ 5b	Gesicherte fatale Blutung; klinisch manifeste Blutung oder Autopsie oder Bestätigung mittels Bildgebung

In der Tabelle 6 sind die Blutungstypen gemäß BARC-Klassifikation dargestellt (84, 85). Alle Ereignisse, die den BARC-Typen 3a bis 5b entsprachen, wurden in dieser Studie als Blutungsereignis gewertet.

## 2.4 Datenerhebung

Prä-, intra- und postoperative Daten wurden retrospektiv aus Patientenakten und den EDV-Systemen der Charité *SAP*, *COPRA5*, *COPRA6* extrahiert. Neben der 30-Tages-Letalität ist die postoperative Morbidität von großer Bedeutung, um den Erfolg der Operation zu analysieren. Alle perioperativ aufgetretene Komplikationen wurden erfasst.

In Anlehnung an die Kriterien des Valve Academic Research Consortium (VARC-2-Kriterien) und weitere wissenschaftlich akzeptierte Empfehlungen wurden folgende Daten erfasst und analysiert (84, 87, 92-95):

Präoperative Daten: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Aortenklappenöffnungsfläche, maximaler und mittlerer transvalvulärer Druckgradient über der Aortenklappe, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA-Klasse, SYNTAX-Score, Anzahl der beteiligten koronaren Gefäße und Hauptstammeteiligung, Dauer des Myokardinfarktes, PCI-Dauer, Herzrhythmus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, neurologische Erkrankungen, Diabetes mellitus, extrakardiale Arterienerkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, pulmonale Hypertonie, Lebererkrankung, Pneumonie, Hämatokrit, EuroSCORE II, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien (ASS, DAPT, OAK, DOAK) und Pausierungsdauer.

Intraoperative Daten: Dringlichkeit der Operation, Zugang, Größe der implantierten Klappenprothesen, CABG, Anzahl der Grafts, Dauer der extrakorporalen Zirkulation (HLM-Zeit), Aortenklemmzeit.

Postoperative Daten: kombinierter Endpunkt, Letalität, ischämisches Ereignis, Blutung nach BARC-Kriterien, Hämatokrit, NYHA-Klasse, Herzrhythmus, Myokardinfarkt, Stroke, TIA, Thromboembolien, Klappenthrombose, Drainagevolumina, Rethorakotomie, Reanimation, mechanische Kreislaufunterstützung, Reintubation, Beatmungsdauer, prolongierte Beatmung (>24h), Tracheostomie, beatmungspflichtige Pneumonie, Sepsis, akutes Nierenversagen, gastrointestinale Komplikationen, Delirium, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, Schrittmacherimplantation,

Wundinfektion, maximaler und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappenprothese, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Prothesenendokarditis, Mediastinitis, neu aufgetretene koronare Ischämie, Reintervention, Aufenthalt auf der Intensivstation, Krankenhausaufenthaltsdauer.

Echokardiographische Untersuchungen wurden standardisiert nach den Empfehlungen zur Aortenklappenbeurteilung und Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften für Kardiologie durchgeführt (93).

## **2.5 Statistische Auswertung und Datendarstellung**

Alle Daten wurden zunächst vollständig mit Hilfe des Tabellen- und Kalkulationsprogramms Microsoft Excel® Microsoft Excel für Mac Version 14.4.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, 2011) erfasst. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS Statistics Version 27.0.0. (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Es wurde eine deskriptive Statistik erstellt, welche die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der Mediane beinhaltet. Kontinuierliche Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung bzw. als Median mit Interquartilabstand (IQR) zwischen unterer und oberer Quartile präsentiert. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Alle Werte wurden auf eine Normalverteilung geprüft. Um zu kontrollieren, ob bei den Daten eine Normalverteilung vorliegt, wurde der Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Für den Vergleich metrischer unabhängiger Variablen zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Tests eingesetzt, während der Gesamtvergleich aller Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-H-Test durchgeführt wurde. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde ein  $\alpha$  von  $\leq 5\%$ , das einem p-Wert von  $\leq 0,05$  entspricht, festgelegt und wird als statistisch signifikant gewertet. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Balkendiagrammen sowie Box-plot-Abbildungen.

### **2.5.1 Propensity-Score-Matching (PSM)**

Die Patienten der Gruppen III und IV wurden schließlich einer PSM-Analyse unterzogen. Die PSM-Analyse (1:1) erfolgte mit dem Statistikprogramm R Version 3.6.2 (R Core Team, Vienna, Austria, 2019) unter Berücksichtigung folgender Variablen: Alter, Geschlecht, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Vorhandensein von

STEMI oder NSTEMI, Hauptstammeteiligung, Anzahl der beteiligten koronaren Gefäße, SYNTAX-Score, EuroSCORE II. Bei der Analyse wurde eine logistische Regression verwendet. Ziel des Matchings war die Erzeugung möglichst homogener Duplets aus den zwei Gruppen. Dabei hängt die Aussagekraft des PSM davon ab, wie gut diese adjustiert werden können und somit eine statistische Bilanz erreicht werden kann. Der Covariate-Balance-Plot (s. Abbildung 2) visualisiert dabei die Effektgröße sowie die standardisierte Differenz der zum PSM verwendeten Parameter vor sowie nach der Propensity-Score-Adjustierung. Dabei konnte diese im Rahmen der Adjustierung auf jeweils  $<0.15$  für fast jede einzelne Variable (mit Ausnahme von Alter und SYNTAX-Score mit  $<0.4$ ) minimiert werden, was als akzeptabel angesehen wird.

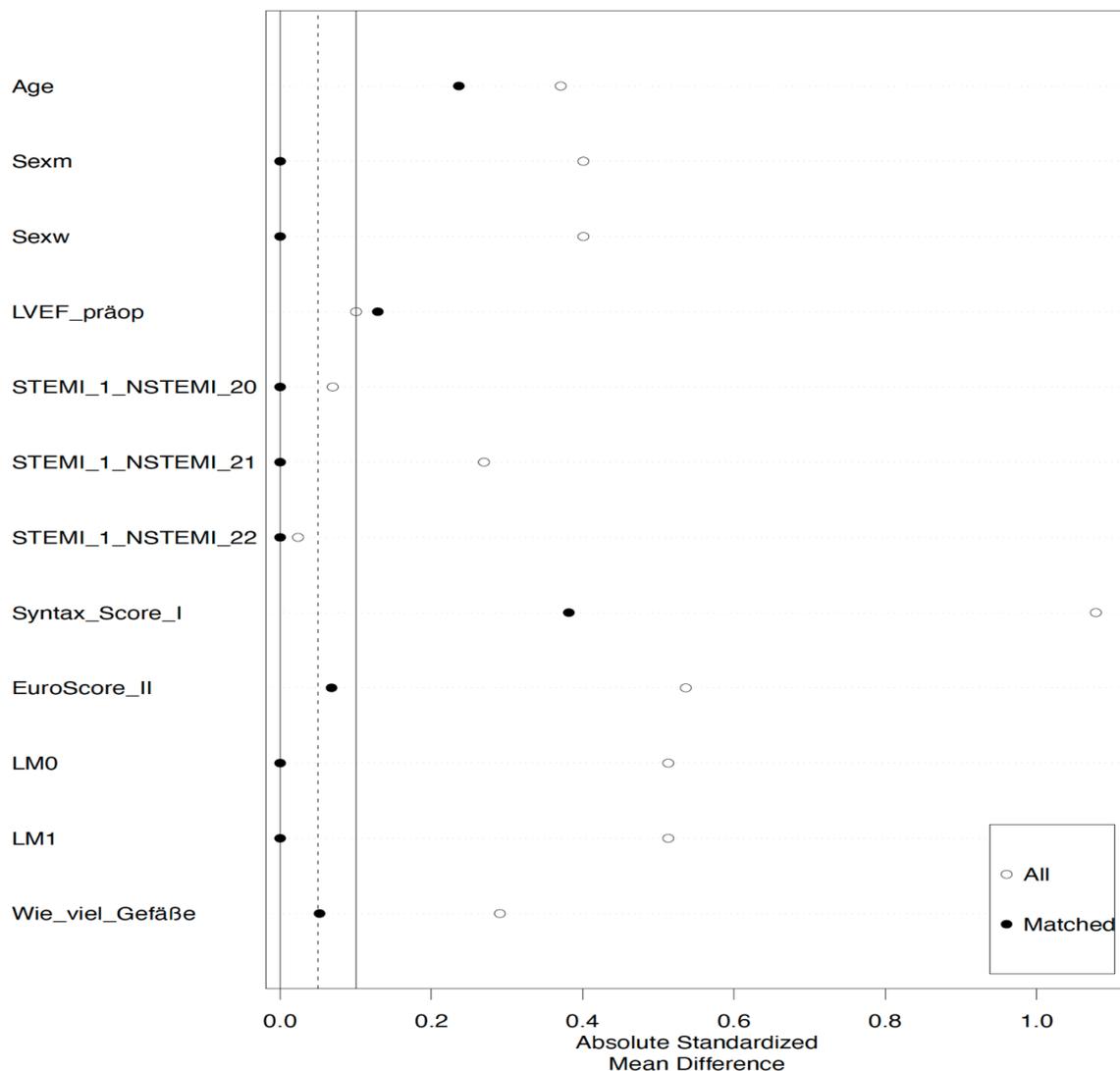


Abbildung 2: Covariate-Balance-Plot der Effektgröße vor und nach PSM-Adjustierung

Insgesamt ergaben sich somit im Rahmen des Propensity-Score-Matchings 45 Patientenpaare. Die Ergebnisse von gematchten Patienten wurden erneut mit Hilfe von Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test analysiert.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Analyse aller Patientengruppen**

#### **3.1.1 Demographische Daten**

In Tabelle 7 sind die demographischen Daten des Gesamtkollektivs und der einzelnen Patientengruppen aufgelistet. Die Patienten ohne begleitende KHK (Gr. I) waren statistisch signifikant jünger als Patienten mit KHK (Gr. II - IV). Der Anteil weiblicher Patienten war in der Gruppe mit präoperativer interventioneller Behandlung der KHK (Gr. III) am geringsten. Damit einhergehend war die mediane Körpergröße in Gr. III am größten, während sich Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) zwischen den Gruppen nicht unterschieden.

#### **3.1.2 Aortenklappenerkrankung**

In Tabelle 8 sind die präoperativen Daten bezüglich der Aortenklappenerkrankung aufgelistet.

#### **3.1.3 Koronare Herzerkrankung**

Von den 355 Patienten des Gesamtkollektivs wiesen 256 Patienten (72,1%) eine koronare Herzerkrankung auf. In Tabelle 9 sind die Daten bezüglich der begleitenden KHK der betroffenen Gruppen aufgelistet. Der mediane SYNTAX-Score nahm über die Gruppen zu und war in Gruppe IV am höchsten. Damit einhergehend war die Ausprägung der KHK bezüglich der Beteiligung aller drei Koronargefäße bzw. des Hauptstammes in Gr. IV am fortgeschrittensten.

Tabelle 7: Demographische Daten des Gesamtkollektivs

Charakteristika		Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
Alter, median (IQR)	<i>Jahre</i>	72 (65 76)	67 (59 74)	72 (67 76)	76 (70 77)	73 (66 76)	0,003	<0,001	0,001
Geschlecht: weiblich	<i>n (%)</i>	122 (34,4)	42 (42,4)	39 (39,8)	7 (15,6)	34 (30,1)	0,773	0,002	0,064
Gewicht, median (IQR)	<i>kg</i>	83 (74 93)	82 (75 93)	80 (68 91)	85 (76 97)	84 (76 93)	0,134	0,203	0,525
Größe, median (IQR)	<i>cm</i>	172 (166 178)	172 (164 178)	170 (164 178)	175 (170 180)	172 (167 176)	0,210	0,025	0,876
BMI, median (IQR)	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	27 (25 31)	27 (25 31)	27 (24 31)	28 (24 31)	28 (26 32)	0,447	0,695	0,152

**BMI** – Body Mass Index; **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil); **AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung;

**PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation)

Tabelle 8: Präoperative Daten bezüglich der Aortenklappenerkrankung

Charakteristika	Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
AVA, $cm^2$ mean (SD)	0,8 (0,16)	0,8 (0,18)	0,8 (0,14)	0,8 (0,17)	0,8 (0,16)	0,289	0,948	0,680
$\Delta P_{mean}$ , $mmHg$ median (IQR)	44 (36 52)	44 (40 51)	45 (38 53)	43 (35 55)	42 (30 50)	0,809	0,854	0,056
$\Delta P_{max}$ , $mmHg$ median (IQR)	69 (57 82)	70 (61 82)	70 (62 83)	64 (58 76)	69 (49 85)	0,911	0,106	0,332
AI $\geq$ II° $n$ (%)	52 (14,6)	17 (17,1)	16 (16,3)	7 (15,6)	12 (10,6)	1	1	0,229
LVEF, median (IQR)	60 (55 60)	60 (55 62)	60 (55 60)	55 (50 60)	60 (50 60)	0,071	0,013	0,103
NYHA-Klasse $\geq$ III $n$ (%)	282 (79,4)	85 (85,9)	73 (74,5)	31 (68,9)	93 (82,3)	0,051	0,023	0,575

**AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **SD** – standard deviation (Standardabweichung); **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil); **AVA** – aortic valve area (Aortenklappenöffnungsfläche);  $\Delta P_{mean}$  – mittlerer transvalvulärer Druckgradient;  $\Delta P_{max}$  – maximaler transvalvulärer Druckgradient; **AI** – Aortenklappeninsuffizienz; **LVEF** – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **NYHA** – New York Heart Association

Tabelle 9: Daten bezüglich der begleitenden koronaren Herzerkrankung

Charakteristika	Gesamt (n=355)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)
SYNTAX-Score, median (IQR)	10 (0 20)	10 (7 15)	14 (9 21)	21 (15 29)
Anzahl der <i>n</i> beteiligten Gefäße (%)				
1	97 (27,3)	58 (59,2)	16 (35,6)	23 (20,4)
2	83 (23,3)	31 (31,6)	13 (28,9)	39 (34,5)
3	76 (21,4)	9 (9,2)	16 (35,6)	51 (45,1)
HS-Beteiligung <i>n</i> (%)	33 (9,3)	8 (8,2)	3 (6,7)	22 (19,5)
Myokardinfarkt (≤ 90 Tage) <i>n</i> (%)	59 (16,6)	17 (17,4)	11 (24,4)	7 (27,4)
PCI < 6 Monate <i>n</i> (%)	47 (13,2)	0	45 (100)	2 (1,8)

**AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **SYNTAX-Score** – angiographischer Score zur Beschreibung der Ausprägung einer KHK; **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil); **HS** – Hauptstamm

### 3.1.4 Begleiterkrankungen und Risikoeinschätzung

In Tabelle 10 sind die kardialen und extrakardialen Begleiterkrankungen sowie die Risikofaktoren, die präoperativ eingenommenen Medikamente und relevante Laborwerte der Patienten aller Gruppen aufgelistet.

Kein Patient wies relevante begleitende Vitien der Mitral-, Trikuspidal- bzw. der Pulmonalklappe auf. Aus Tabelle 10 wird ersichtlich, dass in allen Gruppen präoperativ überwiegend Sinusrhythmus bestand (in Gr. I 90,9%, in Gr. II 85,7%, in Gr. III 73,3%, in Gr. IV 92,9%). Trotz signifikantem Nikotinabusus in Gruppen III und IV gab es keine

Unterschiede zwischen den Gruppen in der COPD-/Pneumonie-Rate. Die Anzahl der Patienten mit begleitenden peripheren extrakardialen Arterienerkrankungen (einschließlich oberer und unterer Extremitäten, Nieren, Mesenterial- und Baucharteriensystem) und einer chronischen Niereninsuffizienz nahm über vier Gruppen zu. In Gruppen II, III, IV gab es signifikant mehr Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ( $\geq$  Stadium II nach KDIGO-Leitlinien) als in Gr. I. Die Anzahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz betrug in Gr. I 2%, in Gr. II 5%, in Gr. III 0, in Gr. IV 3,5% und unterschied sich nicht signifikant. Die meisten Patienten mit begleitender KHK erhielten präoperativ ASS. Trotz fehlender KHK erhielten 44,4% der Patienten aus Gr. I auch präoperativ ASS. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) und direkte orale Antikoagulantien (DOAK) wurden am häufigsten bei Patienten, die sich präoperativ einer perkutanen Koronarintervention zugezogen haben (Gr. III), eingesetzt. Obwohl in der Mehrheit der Patienten die Einnahme oraler Antikoagulantien (OAK und DOAK) präoperativ ausreichend lang pausiert wurde, nahmen 11,1% der Patienten aus Gr. III DOAK bis unmittelbar vor der Operation ( $\leq$  2d) ein. Auch wenn der mediane präoperative Hämatokrit nicht pathologisch erniedrigt war, war er in den Gr. II, III und IV statistisch signifikant geringer als in Gr. I.

Das präoperative Risiko war in der Gesamtkohorte gering und der kalkulierte mediane EuroSCORE II betrug 2% (IQR: 1% | 4%). Die Abbildung 3 zeigt jedoch eine statistisch signifikante Zunahme des kalkulierten perioperativen Letalitätsrisikos in den Gruppen III und IV. Während der Anteil an Patienten mit hohem Risiko (EuroSCORE II  $\geq$  4%) in Gruppe I und II vergleichbar war (11,1% und 12,2%,  $p=0,098$ ), betrug er in Gruppe III 22,2% ( $p=0,009$  im Vergleich zu Gr. I) und in Gruppe IV 31% ( $p<0,001$  im Vergleich zu Gr. I)

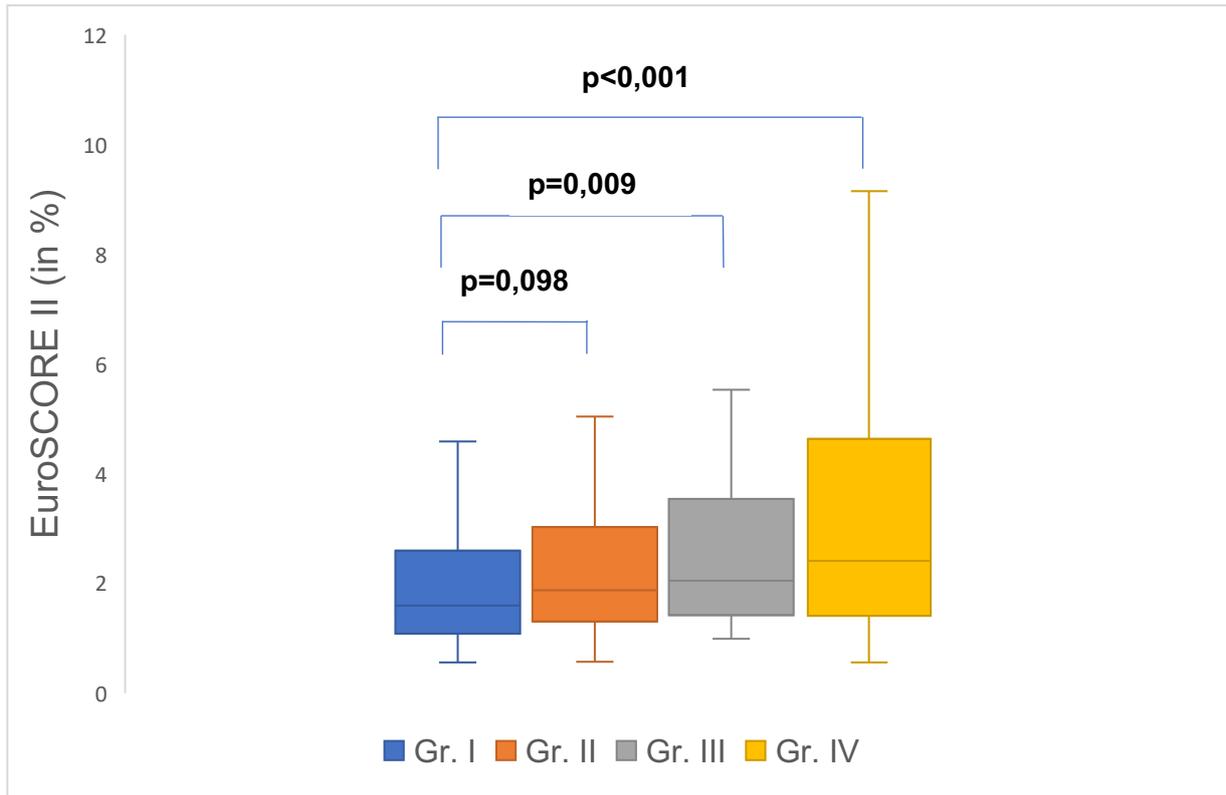


Abbildung 3: EuroSCORE II

Tabelle 10: Daten bezüglich der Begleiterkrankungen, Risikofaktoren, Medikamente und relevanter Laborwerte

Charakteristika	Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
LVEF ≤ 40% <i>n (%)</i>	22 (6,2)	9 (9,1)	3 (3,1)	4 (8,9)	15 (13,3)	0,134	1	0,390
Herzrhythmus: Vorhofflimmern* <i>n (%)</i>	43 (12,1)	9 (9,1)	14 (14,3)	12 (26,7)	8 (7,1)	0,298	0,017	0,822
SM/ICD** <i>n (%)</i>	17 (4,8)	5 (5,1)	2 (2)	3 (6,7)	7 (6,2)			
PH, (SPAP > 31mmHg) <i>n (%)</i>	126 (35,5)	36 (36,4)	39 (39,8)	12 (26,7)	39 (34,5)	0,661	0,340	0,886
COPD, (≥ GOLD II) <i>n (%)</i>	69 (19,7)	22 (22,2)	21 (21,4)	9 (20)	17 (15)	1	0,830	0,215
Pneumonie, (≤ 30d vor OP) <i>n (%)</i>	11 (3,1)	3 (3)	4 (4,1)	1 (2,2)	3 (2,7)	0,721	1	1
Extrakardiale Arterienerkrankung <i>n (%)</i>	105 (30)	19 (19,2)	25 (25,5)	15 (33,3)	46 (40,7)	0,309	0,089	0,001
Niereninsuffizienz, (≥ Stadium II) <i>n (%)</i>	212 (59,7)	38 (38,4)	64 (65,3)	36 (80)	74 (65,4)	0,001	<0,001	<0,001
Neurologische Erkrankungen <i>n (%)</i>	30 (8,5)	8 (8,1)	8 (8,2)	5 (11,1)	9 (8)	1	0,545	1
Lebererkrankung <i>n (%)</i>	42	10	12	9	11	0,658	0,117	1

Tabelle 10: Daten bezüglich der Begleiterkrankungen, Risikofaktoren, Medikamente und relevanter Laborwerte

Charakteristika	Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
	(11,8)	(10,1)	(12,2)	(20)	(9,7)			
Diabetes mellitus: <i>n (%)</i>	113 (31,8)	24 (24,2)	35 (35,8)	14 (31,1)	40 (35,4)	0,176	0,394	0,141
IDDM	42 (11,8)	8 (8,1)	9 (9,2)	7 (15,6)	18 (15,9)			
ASS <i>n (%)</i>	267 (75,2)	44 (44,4)	82 (83,7)	37 (82,2)	104 (92)	<0,001	<0,001	<0,001
DAPT <i>n (%)</i>	65 (18,3)	1 (1)	7 (7,1)	44 (97,7)	13 (11,5)	0,035	<0,001	0,002
OAK-Karenz ≤ 5d <i>n (%)</i>	14 (3,9)	6 (6,1)	4 (4,1)	1 (2,2)	3 (2,7)	0,747	0,435	0,310
DOAK-Karenz ≤ 2d <i>n (%)</i>	13 (3,7)	1 (1)	5 (5,1)	5 (11,1)	2 (1,8)	0,118	0,012	1
Hämatokrit, median (IQR) %	40 (36 43)	41 (39 43)	39 (35 43)	39 (35 41)	40 (34 43)	0,005	0,001	0,026

**AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **LVEF** – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PH** – pulmonale Hypertonie; **SPAP** – systolic pulmonary arterial pressure (systolischer Pulmonalarteriendruck); **COPD** – chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); **GOLD** – Einteilung der COPD-Stadien nach „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“; **30d** – 30 Tage; **OP** – Operation; **IDDM** – insulin dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus); **ASS** – Acetylsalicylsäure; **DAPT** – Dual Antiplatelet Therapy (duale Thrombozytenaggregationshemmung); **OAK** – orale Antikoagulation; **DOAK** – direkte orale Antikoagulantien; **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil)

\*Paroxysmales Vorhofflimmern

\*\*Vorhandensein eines Schrittmachers (SM) oder eines Defibrillators (ICD) oder eines Systems für kardiale Resynchronisations - Therapie (CRT, CRT-D)

### 3.1.5 Operative Eingriffe

Die intraoperativen Charakteristika sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Intraoperative Daten

Charakteristika		Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)
Dringlichkeit: dringlich/Notfall	<i>n (%)</i>	50 (14,1)	12 (12,1)	4 (4,1)	3 (6,7)	31 (27,5)
Minimalinvasiver Zugang*	<i>n (%)</i>	202 (56,9)	79 (79,8)	82 (83,7)	41 (91,1)	0
Klappentyp: Biologische Prothese	<i>n (%)</i>	344 (96,9)	93 (93,9)	96 (98)	45 (100)	110 (97,3)
Klappengröße, mm	<i>n (%)</i>					
19		1 (0,3)	0	1 (1)	0	0
21		24 (6,8)	5 (5,1)	11 (11,2)	1 (2,2)	7 (6,2)
23		101 (28,5)	30 (30,3)	28 (28,6)	11 (24,4)	32 (28,3)
25		137 (38,6)	32 (32,3)	37 (37,8)	23 (51,1)	45 (39,8)
27		82 (23,1)	30 (30,3)	17 (17,3)	8 (17,8)	27 (23,9)
29		10 (2,8)	2 (2)	4 (4,1)	2 (4,4)	2 (1,8)
Anzahl der Grafts:	<i>n</i>	204	-	-	-	204
ITA	<i>(%**)</i>	(31,8)	-	-	-	(100)
BIMA		88 (24,8)	-	-	-	88 (78)
Vene		5 (1,4)	-	-	-	5 (4,4)
A. radialis sinistra		110 (25)	-	-	-	110 (79)
		1 (0,3)				1 (0,9)

**AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **ITA** – internal thoracic artery (Arteria thoracica interna oder mamma interna); **BIMA** – bilateral internal mammary artery;

\* Partielle obere Sternotomie

\*\*Prozentualer Anteil der Patienten, die diese Grafts erhielten

In allen Gruppen wurde die Mehrheit der Operationen elektiv durchgeführt, wohingegen in Gruppe IV der Anteil durchgeführter dringlicher bzw. Notfalleingriffe signifikant größer war (Gr. IV versus Gr. I mit  $p=0,021$ ). Die meisten Patienten (68,2%) erhielten einen isolierten Aortenklappenersatz und in 31,8% wurde gleichzeitig eine koronare Bypass-Operation (Gr. IV) durchgeführt. Pro Patient wurden durchschnittlich 1,8 Koronargefäße revaskularisiert. In 78% wurde die linke A. mammaria interna (A. thoracica interna) und in 4,4% wurden beide innere Brustwandarterien verwendet.

Für alle Kombinationseingriffe war die mediane Sternotomie der operative Zugang, während in 83,7% der isolierten Eingriffe die partielle obere Sternotomie als Zugang diente.

Die mediane Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM-Zeit) lag bei 91 Minuten (IQR: 67min | 116min). Die mediane Dauer der Aortenklemmzeit betrug 75 Minuten (IQR: 56min | 97min).

Während die mediane HLM-Zeit sowie die mediane Aortenklemmzeit zwischen den Gruppen I (HLM-Zeit - 83min; Aortenklemmzeit - 71min) und II (HLM-Zeit - 88min,  $p=0,282$  versus Gr. I; Aortenklemmzeit - 73min,  $p=0,607$  versus Gr. I) statistisch vergleichbar waren, waren die beiden Parameter in den Gruppen III und IV im Vergleich zu Gr. I statistisch signifikant unterschiedlich (HLM-Zeit: in Gr. III 96min,  $p=0,009$ , in Gr. IV 108min,  $p<0,001$ ; Aortenklemmzeit: in Gr. III 79min,  $p=0,044$  und in Gr. IV 87min,  $p=0,044$ ).

Am häufigsten und ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen wurden biologische Klappenprothesen implantiert. Nahtfreie (rapid deployment) Prothesen wurden bei 21,1% der Patienten verwendet. Am häufigsten wurden Prothesen der Klappengröße 25 mm und größer und am seltensten Prothesen der Klappengröße 19 mm implantiert.

### **3.1.6 Perioperative Morbidität und Letalität**

Eine Übersicht über die postoperativen Daten (30d) zeigt die Tabelle 12.

Der kombinierte Endpunkt – Tod (30-Tages-Letalität), ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, periphere Ischämie, ungeplante Revaskularisation), Blutungsereignis (BARC  $\geq$  Stadium 3a) trat bezogen auf Gruppe I in den anderen Gruppen mindestens doppelt so häufig auf. Es gab keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der 30-Tages-Letalität und ischämischen Ereignisse, aber bezüglich der Blutungsereignisse.

Perioperativ verstarben im gesamten Patientenkollektiv 5 Patienten (30-Tages-Letalität 1,4%). Die Ursachen waren therapierefraktäre Herzinsuffizienz (n=2), septischer Multiorganversagen bei Pneumonie (n=2) und multiple thromboembolische Komplikationen bei HIT-II (n=1).

Ein temporäres akutes Nierenversagen („Acute Kidney Injury/Impairment“ nach KDIGO-Leitlinien) trat bei 14,4% der Patienten der Gesamtkohorte auf und war in allen anderen Gruppen häufiger im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ein Low-Cardiac-Output-Syndrom trat bei 3,7% der Patienten auf, bei drei Patienten (0,8%) aufgrund von schon präoperativ vorbekannter hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion und bei zehn Patienten (2,8%) im Rahmen einer Sepsis.

Es war bei 2 Patienten der Gruppe IV eine perioperative mechanische Kreislaufunterstützung durch IABP (n=1) bzw. ECMO (n=1) notwendig.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich prolongierter Beatmungsdauer (>24h), Tracheostomierate, Reintubation und beatmungspflichtige Pneumonie. Die Patienten mit einem Kombinationseingriff wurden signifikant länger beatmet als die Patienten in anderen Gruppen.

Insgesamt trat in zehn Fällen (2,8%) eine sternale Wundinfektion auf. In diesen Fällen erfolgte eine chirurgische Wundbehandlung mit Debridement, offener Wundbehandlung mittels Vakuum-Verband und anschließendem sekundärem Wundverschluss.

Eine früh postoperativ sowie in 30 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte echokardiographische Untersuchung der Patienten zeigte eine zwischen den Gruppen vergleichbare systolische linksventrikuläre Pumpfunktion (Anzahl der Patienten mit LVEF  $\leq 40\%$  30d: in Gr. II 2% versus 5,1% in Gr. I,  $p=0,450$ , in Gr. III 6,7% ( $p=0,683$  versus Gr. I) und in Gr. IV 4,4% ( $p=1$  versus Gr. I). Der mediane mittlere Druckgradient ( $\Delta P_{\text{mean}}$ ) unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant (der mediane  $\Delta P_{\text{mean}}$ : in Gr. II 8mmHg versus 8mmHg in Gr. I,  $p=0,785$ , in Gr. III 7mmHg ( $p=0,160$  versus Gr. I) und in Gr. IV 9mmHg ( $p=0,637$  versus Gr. I).

Postoperativ war bei insgesamt 14 Patienten (3,9%) die Implantation von einem permanenten Schrittmacher bzw. AICD erforderlich. Überwiegend ergab sich die Indikation aus einem persistierendem AV-Block III° (n=12; 3,3%) und einem SSS (n=2; 0,6%). Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht.

Patienten in Gruppen II, III, IV verweilten signifikant länger sowohl auf der Intensivstation (ICU) als auch im Krankenhaus (Gesamtaufenthalt) als die Patienten aus der Gruppe I (s. Tabelle 12).

Im Vergleich zu Gr. I traten die Blutungsereignisse (Major-Blutungen von 3a bis 5b nach BARC-Kriterien) in allen anderen Gruppen häufiger auf, mit 53% am häufigsten in Gr. III (s. Abbildung 4).

Die Drainagenvolumina nach 12h (s. Tabelle 12) und 24h (s. Abbildung 5) waren in den Gruppen I und II vergleichbar gering. In den Gruppen III und IV traten signifikant erhöhte Drainageverluste auf (s. Tabelle 12, Abbildung 5). Sehr hohe Drainageverluste (> 1000 ml / 24h) wurden am häufigsten in Gr. III beobachtet (20% versus 7,1% in Gr. I,  $p=0,041$ ), während sie in Gr. IV in 15% ( $p=0,055$  im Vergleich zu Gr. I) und in Gr. II in 2% ( $p=0,170$  im Vergleich zu Gr. I).

Die Rethorakotomierate wegen einer diffusen Blutung (aufgrund von einer Perikardtampnade bzw. einem hämodynamisch relevanten Hämoperikard bzw. einem ausgedehnten Hämatothorax) betrug 2,2% im Gesamtkollektiv.

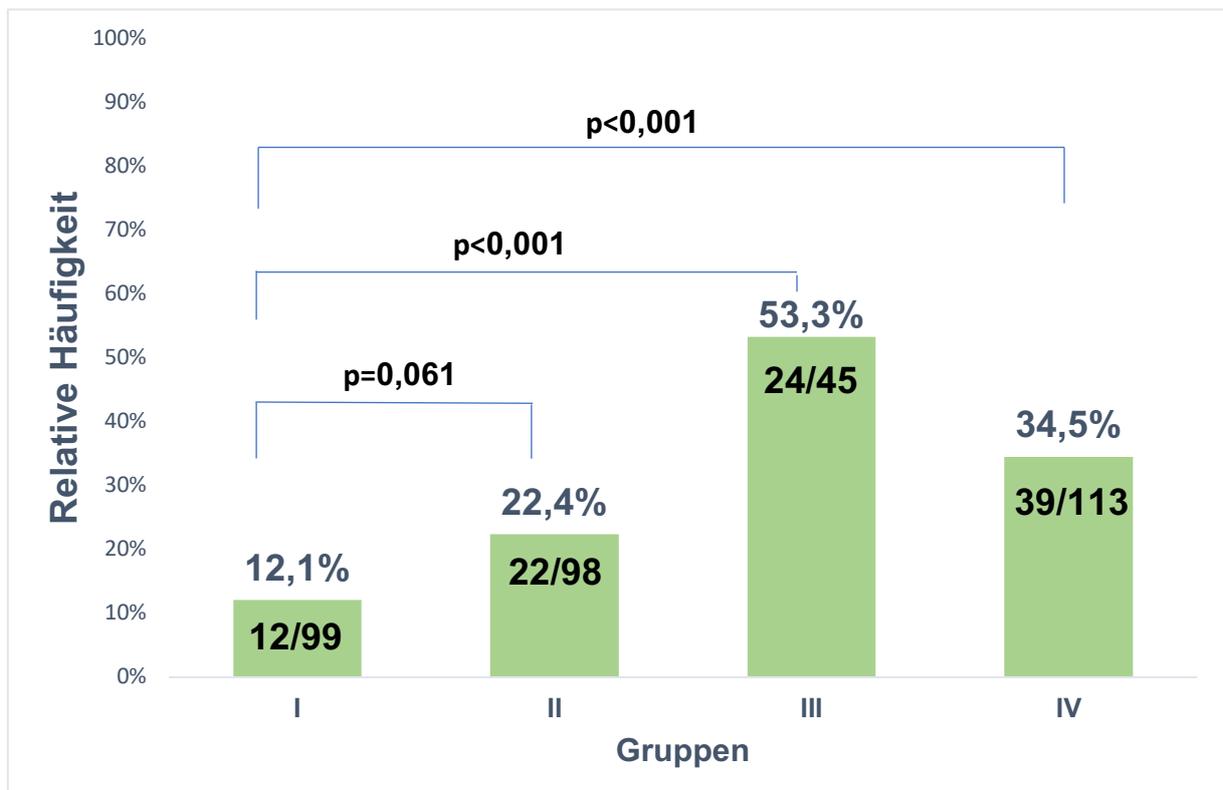


Abbildung 4: Postoperative Blutungsereignisse nach BARC-Kriterien ( $\geq 3a$ )

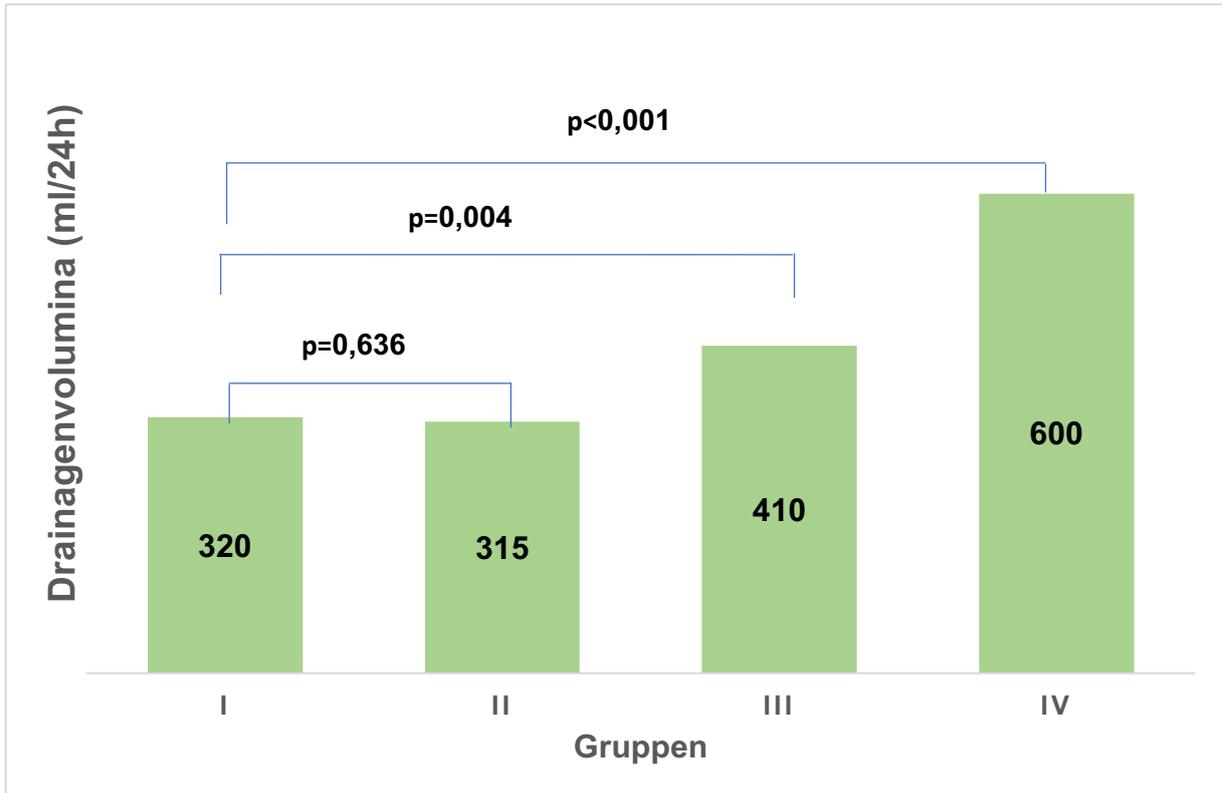


Abbildung 5: Mediane Drainagenvolumina (24h)

Tabelle 12: Postoperative Daten (30d)

Charakteristika	Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
Kombinierter Endpunkt: <i>n (%)</i>	129 (36,3)	17 (17,2)	34 (34,7)	25 (55,6)	53 (46,9)	0,006	<0,001	<0,001
Letalität 30d	5 (1,4)	1 (1)	1 (1)	0	3 (2,7)	1	1	0,625
Ischämis. Ereignis	30 (8,5)	7 (7)	8 (8,1)	4 (8,8)	11 (9,8)	0,613	0,430	0,806
Blutung (BARC ≥ 3a)	97 (27,3)	12 (12,1)	22 (22,4)	24 (53,3)	39 (34,5)	0,061	<0,001	<0,001
Zerebrovaskuläres Ereignis: <i>n (%)</i>								
Stroke	18 (5,1)	4 (4)	7 (7,1)	1 (2,2)	6 (5,3)	0,373	1	0,754
TIA	8 (2,3)	1 (1)	2 (2)	3 (6,7)	2 (1,8)	0,621	0,090	1
Myokardinfarkt <i>n (%)</i>	2 (0,6)	1 (1)	0	0	1 (0,9)	1	1	1
Thromboembolien (peripher) <i>n (%)</i>	2 (0,6)	1 (1)	0	0	1 (0,9)	1	1	1

Tabelle 12: Postoperative Daten (30d)

Charakteristika	Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
Drainagenvolumina (> 500 ml/ 12h)	n (%) 57 (16,1)	9 (9,1)	9 (9,1)	13 (28,9)	26 (23)	1	0,005	0,009
Re-Thorakotomie (wegen Blutung)	n (%) 8 (2,2)	1 (1)	3 (3)	1 (2,2)	3 (2,7)	0,082	0,377	1
Reanimation	n (%) 15 (4,2)	3 (3)	3 (3,1)	3 (6,7)	6 (5,3)	1	0,377	0,507
Mechanische Kreislaufunterstützung (IABP,ECMO)	n (%) 2 (0,6)	0	0	0	2 (1,8)	-	-	0,500
Reintubation gesamt	n (%) 16 (4,5)	2 (2)	4 (4,1)	0	10 (8,8)	0,513	1	0,055
aufgrund von Pneumonie	11 (3,1)	1 (1)	4 (4,1)	0	6 (5,3)	0,212	1	0,125
Sepsis	n (%) 10 (2,8)	1 (1)	4 (4,1)	0	5 (4,4)	0,212	1	0,218
ANV	n (%) 51 (14,4)	6 (6,1)	16 (16,3)	9 (20)	20 (17,7)	0,025	0,017	0,011
GI-Komplikationen	n (%) 8 (2,2)	1 (1)	3 (3)	1 (2,2)	3 (2,7)	0,369	0,529	0,625

Tabelle 12: Postoperative Daten (30d)

Charakteristika	Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
Postoperatives Delirium <i>n (%)</i>	127 (35,8)	32 (32,3)	32 (32,3)	15 (33,3)	48 (42,5)	1	1	0,156
Vorhofflimmern* <i>n (%)</i>	47 (13,2)	13 (13,3)	16 (16,2)	7 (15,6)	11 (9,7)	0,526	0,666	0,539
SM-Implantation <i>n (%)</i>	14 (3,9)	3 (3)	4 (4,1)	0	7 (6,2)	0,721	0,552	0,343
Wundinfektion <i>n (%)</i>	10 (2,8)	1 (1)	4 (4,1)	1 (2,2)	4 (3,5)	0,212	0,529	0,375
Beatmungsdauer, median (IQR) <i>h</i>	9 (7 12)	8 (6 12)	7 (6 10)	9 (7 13)	10 (8 14)	0,189	0,181	0,003
Tracheostomie <i>n (%)</i>	6 (1,7)	1 (1)	2 (2)	0	3 (2,7)	0,621	1	0,625
Hämatokrit, median (IQR) %	34 (30 37)	34 (32 38)	34 (30 36)	31 (30 34)	33 (30 38)	0,026	<0,001	0,026
Gesamtaufenthalt ICU, median (IQR) <i>d</i>	7,5 (4 8)	5,5 (3 6)	6 (4 8)	6 (4 9)	7 (5 10)	<0,001	<0,001	<0,001
Gesamtaufenthalt KH, median (IQR) <i>d</i>	14 (8 17)	9 (7 14)	12 (8 17)	14 (8 17)	13 (9 18)	0,006	0,005	<0,001

**Tabelle 12: Postoperative Daten (30d)**

**d** – day, Tag; **AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **Ischäm. Ereignis** – ischämisches Ereignis (Stroke, Myokardinfarkt, periphere Ischämie, ungeplante Revaskularisation); **BARC** – Blutungsklassifikation nach **Bleeding Academic Research Consortium**; **TIA** – transitorische ischämische Attacke; **IABP** – intraaortale Ballonpumpe; **ECMO** – extrakorporale Membranoxygenierung; **ANV** – akutes Nierenversagen; **GI** – Gastrointestinal; **SM-Implantation** – in 2 Wochen postoperativ implantierter Schrittmacher; **h** – Stunden; **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil); **ICU** – intensive care unit (Intensivstation); **KH** – Krankenhaus

\* Postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern

### **3.1.7 Perioperative Transfusionstherapie und Substitution von Gerinnungsfaktoren**

In Tabelle 13 sind die Daten bezüglich der perioperativen Transfusionstherapie sowie die Daten über die Substitution von Gerinnungsfaktoren dargestellt.

Es wird ersichtlich, dass der Anteil Patienten, die intraoperativ sowohl Transfusionen von EK, TK und FFP als auch PPSB und Fibrinogen erhielten, in Gruppe III jeweils am größten war. Die Menge der intraoperativ pro Patient transfundierten Einheiten an EK, TK und FFP war auch in Gruppe III am höchsten, während dies für postoperative Transfusionen nicht zutraf. Allerdings war der Anteil Patienten, bei denen postoperativ die Transfusion von TK (22,2%) bzw. FFP (17,8%) erforderlich war, wieder in Gr. III am größten. Auch postoperativ waren die pro Patient transfundierten Einheiten an EK und FFP signifikant höher in allen Gruppen im Vergleich zu Gr. I. Wiederum waren die postoperativ transfundierten Einheiten an TK pro Patient nur in Gr. IV signifikant höher.

In Abbildung 6 ist die perioperativen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma dargestellt.

Bezogen auf Gruppe I erhielten in allen anderen Gruppen signifikant mehr Patienten Erythrozytenkonzentrate – mit 70,8% war der Anteil in Gruppe IV am größten. Der Anteil Patienten, die die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bzw. gefrorenem Plasma benötigten, war in Gruppe III signifikant erhöht, während es sich in den anderen Gruppen nicht unterschied. Daraus resultiert, dass auch die pro Patient transfundierte Gesamtzahl von Blutprodukten in Gruppe III am größten war (s. Abbildung 7).

Abbildung 7 zeigt, dass pro Patient, der Transfusion benötigte, die meisten Blutprodukte in Gruppe III transfundiert wurden.

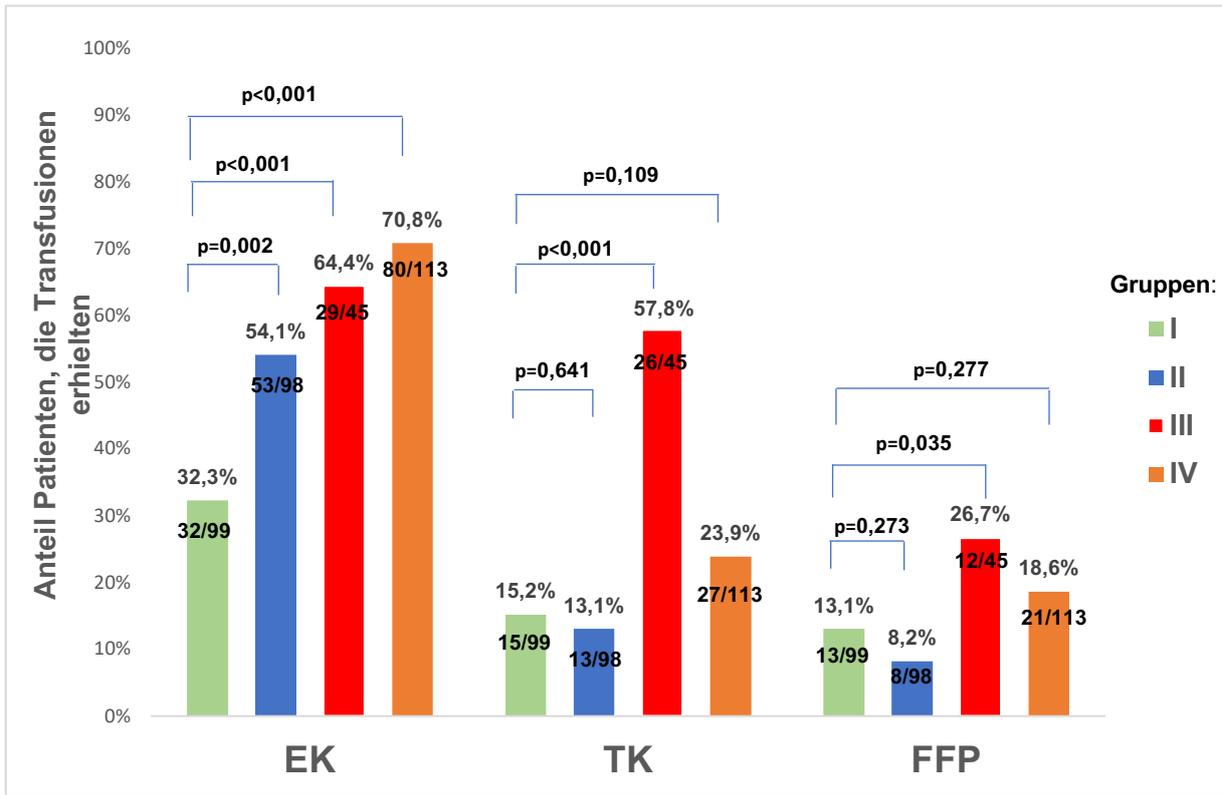


Abbildung 6: Perioperative Transfusionen

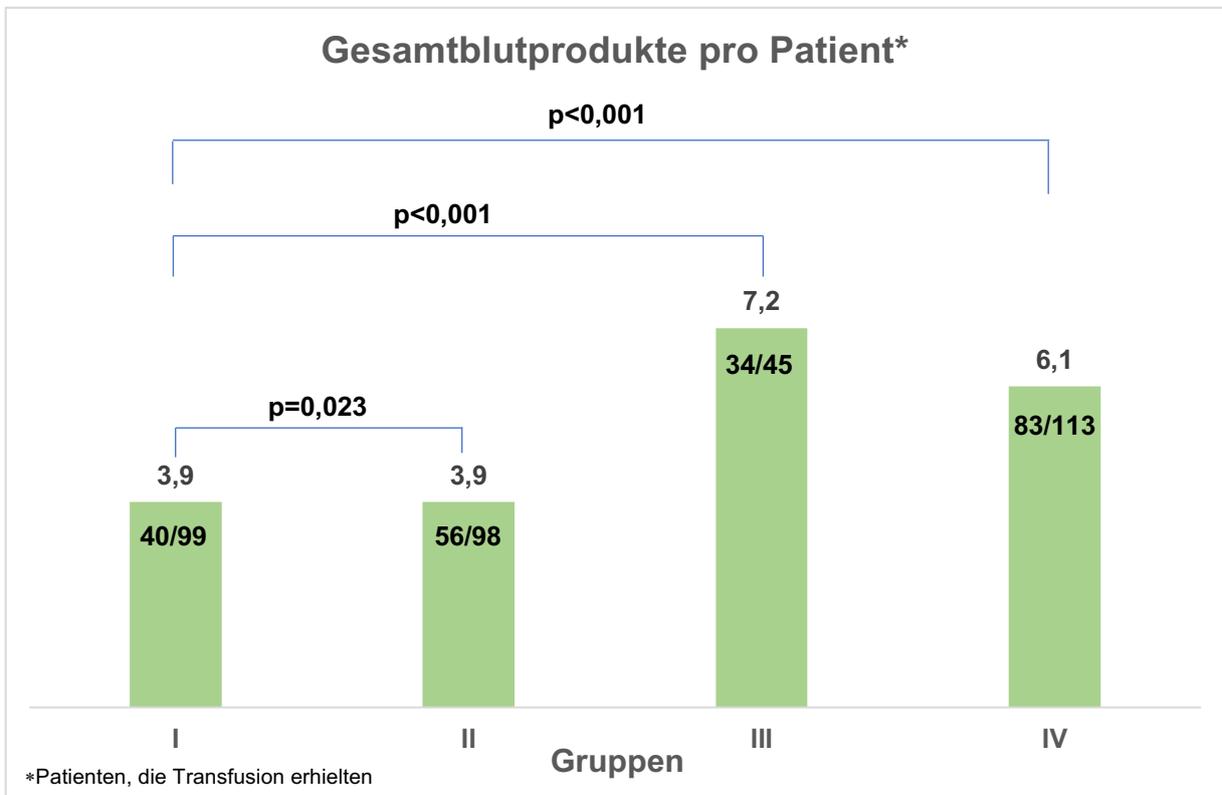


Abbildung 7: Perioperativ transfundierte Blutprodukte pro Patient

Tabelle 13: Perioperative Transfusionstherapie und Substitution von Gerinnungsfaktoren

Blut-/Gerinnungsprodukte		Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
Patientenanzahl*	<i>n</i>								
intraoperativ:	(%)								
PPSB		77 (21,7)	16 (16,2)	16 (16,3)	15 (33,3)	30 (26,5)	1	0,028	0,094
Fibrinogen		56 (15,8)	8 (8,1)	12 (12,2)	15 (33,3)	21 (18,6)	0,356	<0,001	0,029
EK's		108 (30,4)	18 (18,2)	30 (30,6)	18 (40)	42 (37,2)	0,047	0,005	0,002
TK's		57 (16,1)	8 (8,1)	7 (7,1)	22 (48,9)	20 (17,7)	0,805	<0,001	0,039
FFP's		26 (7,3)	3 (3)	4 (4,1)	8 (17,7)	11 (9,7)	0,708	0,003	0,053
Anzahl Blutprodukte	<i>PP</i>								
intraoperativ:									
EK		2,4	2,2	2,2	2,8	2,5	0,399	<0,001	0,002
TK		2,2	2,1	2,0	2,3	2,1	0,4	<0,001	0,648

Tabelle 13: Perioperative Transfusionstherapie und Substitution von Gerinnungsfaktoren

Blut-/Gerinnungsprodukte		Gesamt (n=355)	Gruppe I AKE (n=99)	Gruppe II AKE+KHK (n=98)	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. I versus Gr. II)	P-Wert (Gr. I versus Gr. III)	P-Wert (Gr. I versus Gr. IV)
FFP		3,2	3,3	3,0	3,5	3,0	0,390	<0,001	0,650
Patientenanzahl*	<i>n</i>								
postoperativ:	(%)								
EK's		138 (38,9)	18 (18,2)	33 (33,7)	23 (51,1)	64 (56,6)	0,010	<0,001	<0,001
TK's		32 (9)	7 (7,1)	6 (6,1)	10 (22,2)	9 (7,9)	0,754	0,011	0,780
FFP's		34 (9,6)	10 (10,1)	4 (4,1)	8 (17,8)	12 (10,6)	0,114	0,192	0,874
Anzahl Blutprodukte	<i>PP</i>								
postoperativ:									
EK		2,6	1,8	2,7	2,5	2,8	<0,001	<0,001	<0,001
TK		2,9	2,6	2,5	2,3	4,0	0,399	0,731	<0,001
FFP		6,1	3,9	6,0	4,4	9,1	<0,001	<0,001	<0,001

**AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **PPSB** – Prothrombinkomplex-Konzentrat (Prothrombin, Proconvertin, Stuart-Prower-Faktor, Antihämophiles Globulin B); **EK** - Erythrozytenkonzentrat; **TK** – Thrombozytenkonzentrat; **FFP** – fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma); **PP** – pro Patient

\*Anzahl der Patienten, die intraoperativ bzw. postoperativ Blut- und Gerinnungsprodukte erhielten.

## **3.2 Analyse der aktuellen interventionellen bzw. operativen Koronarrevaskularisation**

Nach Propensity-Score-Matching (PSM) resultierten aus der Gruppen III und IV 45 Patienten-Paare, anhand derer die aktuelle interventionelle bzw. operative Koronarrevaskularisation analysiert wurden.

### **3.2.1 Präoperative Daten**

Die präoperativen Daten der Patienten vor und nach PSM sind in der Tabelle 14 aufgelistet. Nach PSM bestanden neben der definitionsbedingten Intervention (PCI < 6 Monate in der Gruppe III) und damit vorhandener dualer Thrombozytenaggregationshemmung nur bezüglich eines höheren Anteils der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und eines geringeren medianen Hämatokrits in Gruppe III keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insbesondere waren beide Gruppen bezüglich der demographischen Charakteristika (Alter, Geschlecht, Körpergröße), des Koronarstatus (SYNTAX-Score, Hauptstammbeteiligung, akuter Myokardinfarkt) und des perioperativen Risikos (EuroSCORE II) vergleichbar.

Tabelle 14: Präoperative Daten vor und nach PSM

Charakteristika		Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) vor Matching	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
Alter, median (IQR)	<i>Jahre</i>	76 (70 77)	73 (66 76)	0,018	73 (69 76)	0,093
Geschlecht: weiblich	<i>n (%)</i>	7 (15,6)	34 (30,1)	0,071	7 (15,6)	1
Gewicht, median (IQR)	<i>kg</i>	85 (76 97)	84 (76 93)	0,375	84 (77 97)	0,818
Größe, median (IQR)	<i>cm</i>	175 (170 180)	172 (167 176)	0,005	174 (169 178)	0,215
BMI, median (IQR)	<i>kg/m<sup>2</sup></i>	28 (24 31)	28 (26 32)	0,490	24 (22 27)	0,828
AVA, mean (SD)	<i>cm<sup>2</sup></i>	0,8 (0,17)	0,8 (0,16)	0,810	0,8 (0,14)	0,873
ΔPmean, median (IQR)	<i>mmHg</i>	43 (35 55)	42 (30 50)	0,088	43 (32 48)	0,254
ΔPmax, median (IQR)	<i>mmHg</i>	64 (58 76)	69 (49 85)	0,548	70 (58 85)	0,259

Tabelle 14: Präoperative Daten vor und nach PSM

Charakteristika		Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) vor Matching	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
NYHA-Klasse $\geq$ III	<i>n (%)</i>	31 (68,9)	93 (82,3)	0,085	39 (86,7)	0,074
SYNTAX-Score, median (IQR)	-	14 (9 21)	21 (15 29)	<0,001	16 (11 25)	0,098
Anzahl der beteiligten Gefäße:	<i>n (%)</i>			0,137		0,469
1		16	23		14	
2		(35,6)	(20,4)		(31,1)	
3		13	39		19	
		(28,9)	(34,5)		(42,2)	
		16	51		12	
		(35,6)	(45,1)		(26,7)	
HS-Beteiligung	<i>n (%)</i>	3 (6,7)	22 (19,5)	0,05	3 (6,7)	1
Myokardinfarkt ( $\leq$ 90 Tage)	<i>n (%)</i>	11 (24,4)	7 (27,4)	0,618	7 (15,6)	0,727
PCI < 6 Monate	<i>n (%)</i>	45 (100)	2 (1,8)	<0,001	0	<0,001
LVEF $\leq$ 40%	<i>n (%)</i>	4 (8,9)	15 (13,3)	0,386	5 (11,1)	1

Tabelle 14: Präoperative Daten vor und nach PSM

Charakteristika		Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) vor Matching	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
Herzrhythmus: Vorhofflimmern*	<i>n (%)</i>	12 (26,7)	8 (7,1)	0,002	1 (2,2)	0,003
SM/ICD**		3 (6,7)	7 (6,2)		2 (4,4)	
EuroSCORE II, median (IQR)	%	2,1 (1,4   3,5)	2,4 (1,4   4,6)	0,325	1,9 (1,4   3,7)	0,675
EuroSCORE II ≥ 4%	<i>n (%)</i>	10 (22,2)	35 (31)	0,330	8 (17,8)	0,793
PH, (SPAP > 31mmHg)	<i>n (%)</i>	12 (26,7)	39 (34,5)	0,451	14 (31,1)	0,816
COPD (≥ GOLD II)	<i>n (%)</i>	9 (20)	17 (15)	0,480	8 (17,8)	1
Pneumonie, (≤ 30d vor OP)	<i>n (%)</i>	1 (2,2)	3 (2,7)	1	1 (2,2)	1
Extrakardiale Arterienerkrankung	<i>n (%)</i>	15 (33,3)	46 (40,7)	0,470	16 (35,6)	0,824
Niereninsuffizienz,	<i>n (%)</i>	36	74	0,068	30	0,197

Tabelle 14: Präoperative Daten vor und nach PSM

Charakteristika	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG (n=113)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) vor Matching	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
(≥ Stadium II)	(80)	(65,4)		(66,6)	
Neurologische Erkrankungen <i>n (%)</i>	5 (11,1)	9 (8)	0,543	3 (6,7)	0,714
Lebererkrankung <i>n (%)</i>	9 (20)	11 (9,7)	0,110	4 (8,9)	0,230
Diabetes mellitus: <i>n (%)</i>	14 (31,1)	40 (35,4)	0,835	14 (31,1)	0,747
IDDM	7 (15,6)	18 (15,9)		5 (11,1)	
ASS <i>n (%)</i>	37 (82,2)	104 (92)	0,089	42 (93,3)	0,197
DAPT <i>n (%)</i>	44 (97,7)	13 (11,5)	<0,001	1 (2,2)	<0,001
OAK-Karenz ≤ 5d <i>n (%)</i>	1 (2,2)	3 (2,7)	1	0	1
DOAK-Karenz ≤ 2d <i>n (%)</i>	5 (11,1)	2 (1,8)	0,020	1 (2,2)	0,239
Hämatokrit, median (IQR) %	39 (35 41)	40 (34 43)	0,269	42 (36 45)	0,011

**AKE** – Aortenklappenersatz; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil); **BMI** – Body Mass Index; **AVA** – aortic valve area (Aortenklappenöffnungsfläche);  $\Delta P_{mean}$  – mittlerer transvalvulärer Druckgradient;  $\Delta P_{max}$  – maximaler transvalvulärer Druckgradient; **NYHA** – New York Heart

**Tabelle 14: Präoperative Daten vor und nach PSM**

Association; **SYNTAX-Score** – angiographischer Score zur Beschreibung der Ausprägung einer KHK; **HS** – Hauptstamm; **LVEF** – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PH** – pulmonale Hypertonie; **SPAP** – systolic pulmonary arterial pressure (systolischer Pulmonalarteriendruck); **COPD** – chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); **GOLD** – Einteilung der COPD-Stadien nach „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“; **OP** – Operation; **IDDM** – insulin dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus); **ASS** – Acetylsalicylsäure; **DAPT** – Dual AntiPlatelet Therapy (duale Thrombozytenaggregationshemmung); **OAK** – orale Antikoagulation; **DOAK** – direkte orale Antikoagulantien;

\*Paroxysmales Vorhofflimmern

\*\*Vorhandensein eines Schrittmachers (SM) oder eines Defibrillators (ICD) oder eines Systems für kardiale Resynchronisations - Therapie (CRT, CRT-D)

### 3.2.2 Operative Daten

Die operativen Daten sind in Tabelle 15 dargestellt:

*Tabelle 15: Operative Daten nach PSM*

Charakteristika		Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
Dringlichkeit: dringlich/Notfall	<i>n (%)</i>	3 (6,7)	8 (17,8)	0,197
Zugang*	<i>n (%)</i>	4 (8,9)	45 (100)	<0,001
Klappentyp: biologische Prothese	<i>n (%)</i>	45 (100)	44 (97,7)	0,230
Klappengröße (≥ 25 mm)	<i>n (%)</i>	33 (73,3)	34 (75,5)	0,557
HLM-Zeit, median (IQR)	<i>min.</i>	96 (75 122)	111 (86 124)	0,130
Aortenklammzeit, median (IQR)	<i>min.</i>	79 (64 115)	89 (69 98)	0,806

**AKE** – Aortenklappenersatz; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **HLM-Zeit** - Herz-Lungen-Maschinen-Zeit; **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil)

\* Komplette mediane Sternotomie

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit und der Aortenklammzeit. In Gr. IV wurden pro Patient durchschnittlich 1,7 Koronargefäße revaskularisiert. In 75,6% wurde die linke A. mammaria interna (A. thoracica interna) verwendet.

### 3.2.3 Perioperative Morbidität und Letalität

In Tabelle 16 sind die postoperativen Charakteristika (30d) aufgelistet:

Tabelle 16: Postoperative Daten (30d) nach PSM

Charakteristika	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
Kombinierter Endpunkt: <i>n</i> (%)	25 (55,6)	22 (48,9)	0,673
Letalität 30d	0	1 (2,2)	1
Ischämisch. Ereignis	4 (8,8)	2 (4,4)	0,493
Blutung (BARC ≥ 3a)	24 (53,3)	16 (35,6)	0,137
Zerebrovaskuläres Ereignis: <i>n</i> (%)			
Stroke	1 (2,2)	2 (4,4)	1
TIA	3 (6,7)	1 (2,2)	0,616
Myokardinfarkt <i>n</i> (%) (≤ 90 Tage)	0	0	-
Thromboembolien <i>n</i> (%) (peripher)	0	0	-
Drainagenvolumina <i>n</i> (%) (> 500 ml/ 12h)	13 (28,9)	13 (28,9)	1
Re-Thorakotomie <i>n</i> (%) (wegen Blutung)	1 (2,2)	1 (2,2)	1
Reanimation <i>n</i> (%)	3 (6,7)	3 (6,7)	1
Mechanische Kreislaufunterstützung <i>n</i> (%) (IABP,ECMO)	0	1 (2,2)	1
Reintubation gesamt <i>n</i> (%)	0	6 (13,3)	0,026
aufgrund von Pneumonie	0	5 (11,1)	0,056
Sepsis <i>n</i> (%)	0	2 (4,4)	0,494

Tabelle 16: Postoperative Daten (30d) nach PSM

Charakteristika		Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
ANV	<i>n (%)</i>	9 (20)	5 (11,1)	0,384
GI-Komplikationen	<i>n (%)</i>	1 (2,2)	1 (2,2)	1
Postoperatives Delirium	<i>n (%)</i>	15 (33,3)	19 (42,2)	0,515
Vorhofflimmern*	<i>n (%)</i>	7 (15,6)	4 (8,9)	0,429
SM-Implantation	<i>n (%)</i>	0	2 (4,4)	0,494
Wundinfektion	<i>n (%)</i>	1 (2,2)	2 (4,4)	1
Beatmungsdauer, median (IQR)	<i>h</i>	9 (7 13)	10 (8 13)	0,539
Tracheostomie	<i>n (%)</i>	0	3 (6,7)	0,242
Hämatokrit, median (IQR)	<i>%</i>	31 (30 34)	34 (29 38)	0,113
Gesamtaufenthalt ICU, median (IQR)	<i>d</i>	6 (4 9)	6 (5 8)	0,539
Gesamtaufenthalt KH, median (IQR)	<i>d</i>	14 (8 17)	13 (9 18)	0,790

**d** – day, Tag; **AKE** – Aortenklappenersatz; **KHK** – koronare Herzerkrankung; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **Ischäm. Ereignis** – ischämisches Ereignis (Stroke, Myokardinfarkt, periphere Ischämie, ungeplante Revaskularisation); **BARC** – Blutungsklassifikation nach Bleeding Academic Research Consortium; **TIA** – transitorische ischämische Attacke; **IABP** – intraaortale Ballonpumpe; **ECMO** – extrakorporale Membranoxygenierung; **ANV** – akutes Nierenversagen; **GI** – Gastrointestinal; **SM-Implantation** – in 2 Wochen postoperativ implantierter Schrittmacher; **h** – Stunden; **IQR** – interquartile range (unteres Quartil | oberes Quartil); **ICU** – intensive care unit (Intensivstation); **KH** – Krankenhaus

\* Postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern

Der kombinierte Endpunkt – Tod (30-Tages-Letalität), ischämisches Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, periphere Ischämie, ungeplante Revaskularisation), Blutungsereignis (BARC ≥ Stadium 3a) - trat zwar häufiger in Gr. III auf, unterschied sich aber nicht signifikant.

Die Reintubationsrate (am meisten aufgrund von einer Pneumonie) war nach Matching in Gr. IV statistisch signifikant höher ( $p=0,026$ ), da in Gruppe III gar keine Reintubation stattgefunden hat.

Die Blutungskomplikationen traten häufiger in Gr. III auf (53% versus 35,6% Major-Blutung nach BARC-Kriterien  $\geq 3a$ ), erreichten aber statistisch keine Signifikanz (s. Abbildung 8).

Die Drainageverluste nach 12h waren in den Gruppen III und IV vergleichbar gering (s. Tabelle 16). Die Drainagenvolumina nach 24h waren nach Matching zwischen den Gruppen ähnlich (s. Abbildung 9).

Die Rethorakotomierate wegen einer diffusen Blutung (aufgrund von einer Perikardtampnade bzw. einem hämodynamisch relevanten Hämoperikard bzw. einem ausgedehnten Hämatothorax) war zwischen den Gruppen vor- und nach Matching vergleichbar.

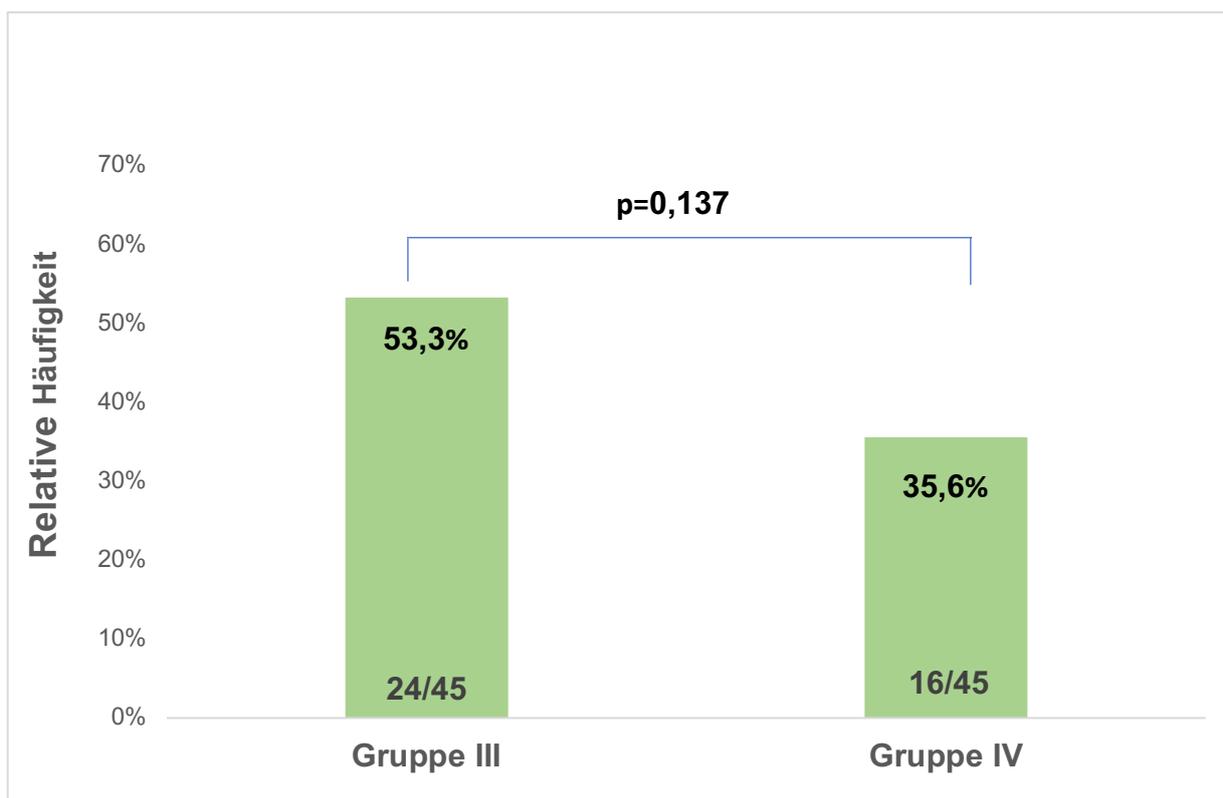


Abbildung 8: Postoperative Blutungsereignisse nach BARC-Kriterien ( $\geq 3a$ ) nach Matching

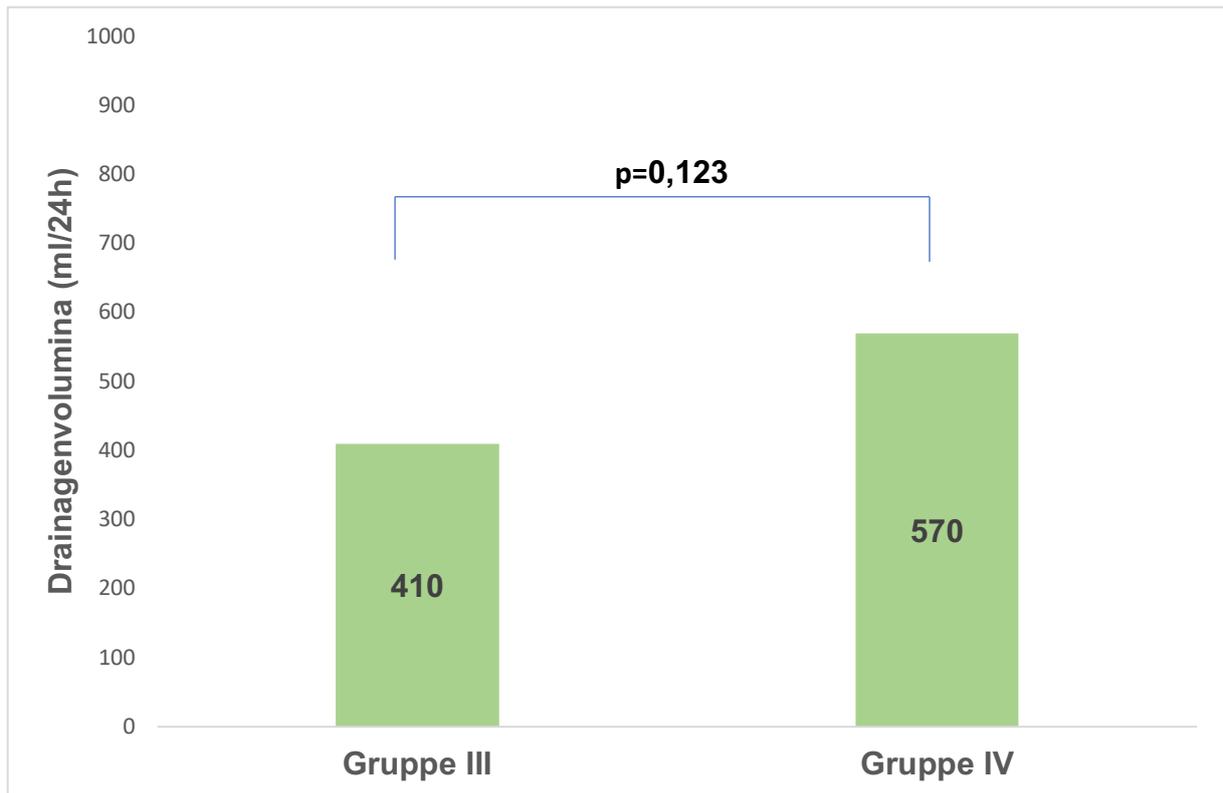


Abbildung 9: Mediane Drainagevolumina (24h)

### 3.2.4 Perioperative Transfusionstherapie und Substitution von Gerinnungsprodukten

In Tabelle 17 und Abbildung 10 sind die Daten bezüglich der intraoperativen und postoperativen Transfusionstherapie sowie die Daten über die Substitution von Gerinnungsfaktoren der gematchten Patienten dargestellt. Tabelle 17 zeigt, dass der Anteil der Patienten, die intraoperativ sowohl Transfusionen von EK's, TK's und FFP's als auch Substitutionen von PPSB und Fibrinogen erhielten, in Gruppe III jeweils am größten war. Auch die Menge, der intraoperativ pro Patient transfundierten Einheiten an EK, TK und FFP war in Gruppe III am größten. Postoperativ war der Anteil der Patienten, die TK's bzw. FFP's erhielten in Gr. III größer als in Gr. IV, erreichte aber statistisch keine Signifikanz. Dagegen war postoperativ sowohl der Bedarf an EK's als auch die Menge der pro Patient transfundierten Einheiten an EK, TK und FFP in Gruppe IV größer.

Tabelle 17: Perioperative Transfusionstherapie und Substitution von Gerinnungsprodukten

Blut/Gerinnungsprodukte	Gruppe III AKE+PCI (n=45)	Gruppe IV AKE+CABG nach Matching (n=45)	P-Wert (Gr. III versus Gr. IV) nach Matching
Patientenanzahl* <i>n (%)</i>			
intraoperativ:			
PPSB	15 (33,3)	6 (13,3)	0,045
Fibrinogen	15 (33,3)	5 (11,1)	0,021
EK's	18 (40)	10 (22,2)	0,096
TK's	22 (48,9)	4 (8,9)	<0,001
FFP's	8 (17,7)	4 (8,9)	0,331
Anzahl <i>PP</i>			
Blutprodukte intraoperativ:			
EK	2,83	2,8	0,544
TK	2,3	2,0	0,110
FFP	3,5	3,0	0,103
Patientenanzahl* <i>n (%)</i>			
postoperativ:			
EK's	23 (51,1)	26 (57,8)	0,881
TK's	10 (22,2)	4 (8,8)	0,104
FFP's	8 (17,8)	5 (11,1)	0,384
Anzahl <i>PP</i>			
Blutprodukte postoperativ:			
EK	2,5	3,5	0,052
TK	2,3	4,5	<0,001
FFP	4,4	12,0	<0,001

**AKE** – Aortenklappenersatz; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **PPSB** – Prothrombinkomplex - Konzentrat (**Pro**thrombin, **Pro**convertin, **Stuart-Prower-Faktor**, Antihämophiles Globulin **B**); **EK** - Erythrozytenkonzentrat; **TK** – Thrombozytenkonzentrat; **FFP** – fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma); **PP** – pro Patient

\*Anzahl der Patienten, die intraoperativ bzw. postoperativ Blut- und Gerinnungsprodukte erhielten.

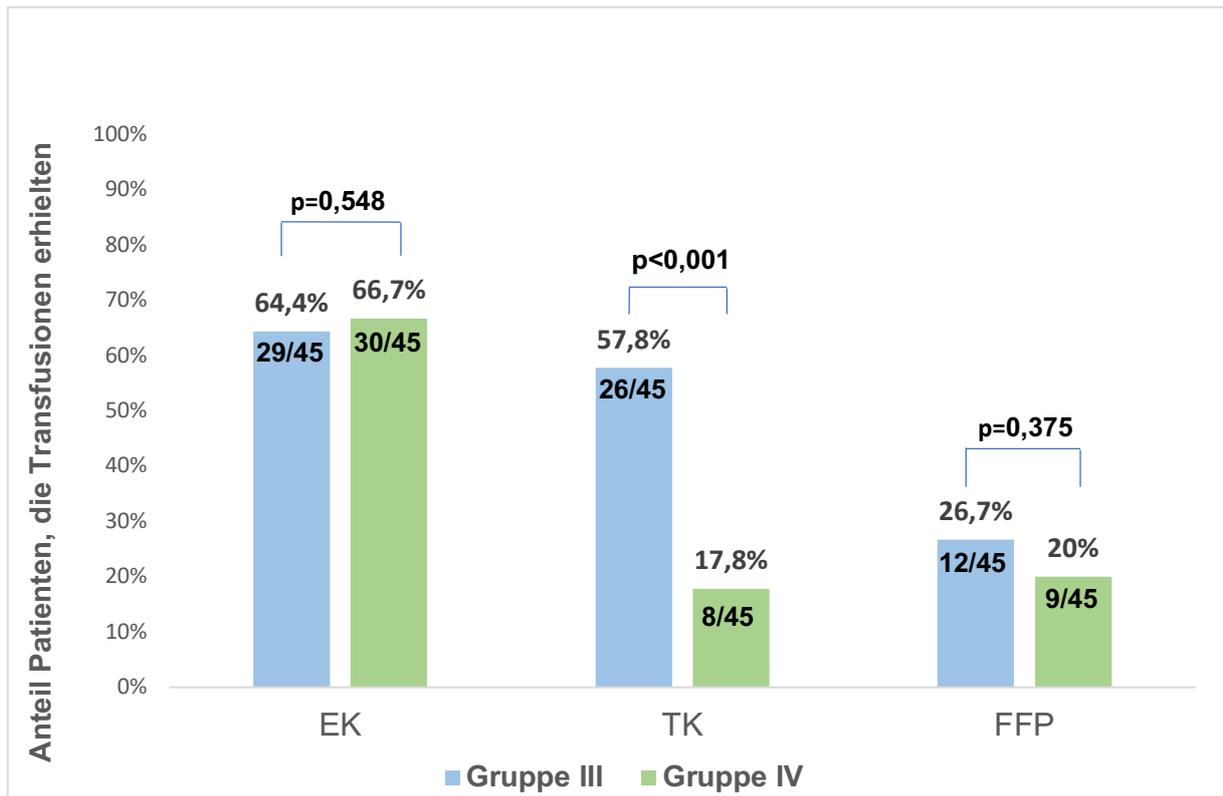
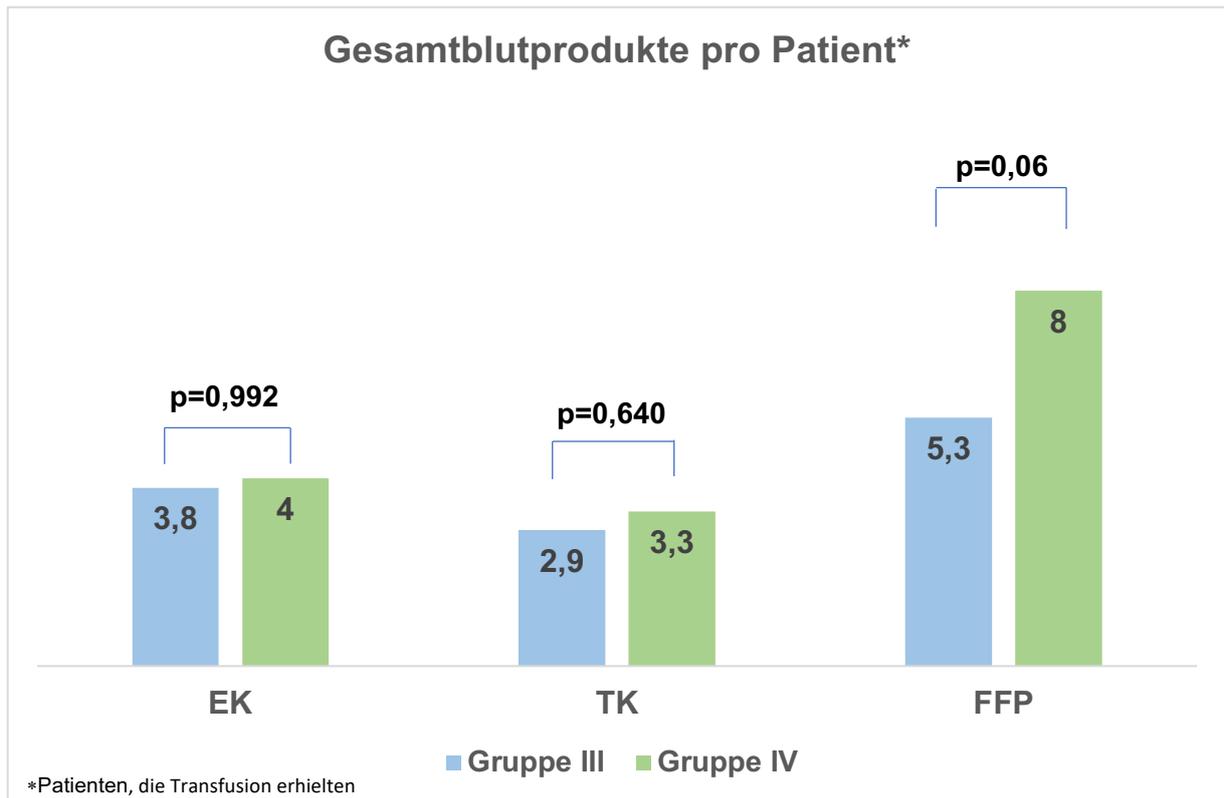


Abbildung 10: Perioperative Transfusion von Blutprodukten nach PSM

In Abbildung 10 ist die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma in Gruppen III und IV nach PSM dargestellt. In Gruppe III war der Anteil Patienten, die Thrombozytenkonzentrate benötigten, mehr als dreimal so groß wie in Gr. IV ( $p < 0,001$ ). Zwar war auch der Anteil Patienten, die gefrorenes Plasma erhielten, etwas höher, erreichte aber keine statistische Signifikanz. Die pro Patient transfundierte Gesamtanzahl von Blutprodukten war jedoch mit 4,0 EK's, 3,3 TK's, 8,0 FFP's in Gruppe IV größer als in Gruppe III mit 3,8 EK's, 2,9 TK's, 5,3 FFP's.



**Abbildung 11: Perioperativ transfundierte Blutprodukte pro Patient nach PSM**

Auch wenn die Anzahl von transfundierten Gesamtblutprodukten pro Patient nach PSM in Gr. IV am größten war, erreichte dies aber statistisch keine Signifikanz (s. Abbildung 11).

## 4 Diskussion

Die Analysen zeigen, dass für die Ergebnisse des operativen Aortenklappenersatzes eine begleitende koronare Herzerkrankung eine entscheidende Rolle spielt. Verglichen mit dem isolierten AKE ohne KHK trat der kombinierte Endpunkt nach isoliertem AKE mit begleitender KHK ohne aktuelle Behandlungsindikation mit 34,7% doppelt so häufig auf ( $p=0,006$ ), während er mit 55,6% am häufigsten nach AKE nach PCI ( $p<0.001$ ) und mit 46,9% nach AKE+CABG ( $p<0.001$ ) auftrat. Während sich die perioperative Letalität und die Inzidenz von ischämischen Ereignissen zwischen den Gruppen nicht unterschied, traten Blutungen bezogen auf den isolierten AKE ohne KHK (12,1%) in allen Gruppen signifikant häufiger auf (Gruppe II 22,4%,  $p=0,061$ ; Gruppe III 53,3%,  $p<0,001$ ; Gruppe IV 34,5%,  $p<0,001$ ). Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma war mit 57,8% ( $p<0,001$ ) und 26,7% ( $p=0,035$ ) am häufigsten bei AKE nach PCI erforderlich, während Erythrozytenkonzentrate am häufigsten nach AKE+CABG transfundiert wurden (70,8%,  $p<0,001$ ).

Nach Propensity-Score-Matching, wodurch die Vergleichbarkeit der Patientengruppen mit AKE nach PCI (Gruppe III) bzw. mit AKE+CABG (Gruppe IV) vor allem bezüglich der demografischen Daten, des Koronarstatus und des perioperativen Risikos erreicht wurde, trat der kombinierte Endpunkt mit 48,9% immer noch seltener nach AKE+CABG als nach isoliertem AKE nach PCI (55,6%) – trotz hierbei überwiegend minimal-invasiv ausgeführter Operation (91,1%) - auf, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Dieser Unterschied resultierte aus einer (statistisch nicht signifikant) geringeren Rate an Blutungsereignissen (35,6% versus 53,3%,  $p=0,137$ ), die auf der geringeren Notwendigkeit von Transfusionen basierte. So waren perioperativ nach AKE+CABG vor allem signifikant weniger Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten erforderlich (17,8% versus 57,8%,  $p<0,001$ ). Die Dauer des ITS-Aufenthaltes und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes konnten durch die interventionelle Behandlung der KHK vor AKE nicht reduziert werden.

## **4.1 Bedeutung einer konkomitanten koronaren Herzerkrankung bei operativem Aortenklappenersatz.**

In unserer Studie wiesen alle Patienten als Hauptindikation eine hochgradige, symptomatische Aortenklappenstenose auf. Insgesamt bestand bei 72,1% der Patienten (n=256) des Gesamtkollektives (n=355) eine koronare Herzerkrankung und bei 31,8% der Patienten wurde eine koronare Bypass-Operation als operativer Begleiteingriff vorgenommen. Dieser Anteil ist übereinstimmend mit Publikationen der letzten Jahre (79, 96-98). Einige Studien zeigten, dass der Anteil von begleitenden koronaren Bypass-Operationen bei Patienten, die sich einem AKE unterziehen mussten, sogar über 50% betragen konnte (81, 98-101).

Die Patienten der Gruppen II, III und IV (mit begleitender KHK) waren statistisch signifikant älter als diejenigen der Gruppe I (s. Tabelle 7). Unsere Studie weist mit einem medianen Patientenalter von 72 Jahren im Vergleich zu anderen Studien ein vergleichbares Alter auf (61, 63, 74, 79-81, 96-98, 100-108). Das Lebensalter ist als wichtiger Risikofaktor für die (gemeinsame) Entstehung von AS und KHK gut untersucht. Mehrere Studien zeigten, dass die Prävalenz der KHK bei Patienten, die sich einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterziehen, mit dem Alter deutlich zunimmt (51-55, 101, 106). Unsere Arbeit bestätigt, dass das Fortschreiten der Erkrankung sowohl bei KHK als auch bei AS stark mit dem Alter verbunden ist.

Die Ausprägung sowohl der koronaren als auch der generalisierten Atherosklerose nahm über die vier Gruppen in Bezug auf den Syntax-Score (IQR: 15|29, damit am höchsten in Gruppe IV), in Bezug auf eine Dreifäß-/Hauptstammteiligung (s. Tabelle 9) sowie in Bezug auf die Prävalenz der begleitenden peripheren extrakardialen Arterienerkrankungen ( $p=0,001$ , Gr. IV im Vergleich zu Gr. I) zu. Von allen KHK-Patienten haben 7 bis 16 % der Patienten eine Arterienerkrankung der unteren Extremitäten (PAVK), die mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, auch wenn sie häufig asymptomatisch bleibt und von kardialen Symptomen überdeckt wird. Andererseits liegt bei Patienten mit PAVK bei bis zu 70 % eine KHK vor (109). Dies ist verständlich, da die pathophysiologische Grundlage beider Krankheiten die Atherosklerose bildet. Auch in unserem Patientenkollektiv trat die extrakardiale Arterienerkrankung häufiger in den Gruppen mit begleitender KHK im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (s. Tabelle 10). Der Anteil der Patienten mit peripheren extrakardialen Arterienerkrankungen betrug in

unserer Arbeit 30%. Das ist vergleichbar mit Beobachtungen in einer Reihe anderer Studien (75, 97, 98, 100, 106).

Ein signifikanter Unterschied zeichnete sich ebenso bezüglich einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI) ab ( $p \leq 0,001$  im Vergleich zu Gr. I, s. Tabelle 10). Präoperativ wurde eine chronische Niereninsuffizienz ( $\geq$  Stadium II) in der gesamten Kohorte bei 59,7% der Patienten ( $n=212$ ) dokumentiert und trat deutlich häufiger bei KHK-Patienten (Gruppen II, III, IV) auf. Diese Daten sind schwer mit anderen in der Arbeit erwähnten Studien zu vergleichen, da die meisten Autoren nur über eine präoperative Dialysepflichtigkeit berichteten. Der Anteil der präoperativ dialysepflichtigen Patienten in unserer Studie betrug 3,1% ( $n=11$ ). Das ist etwas höher im Vergleich zu Studien von Beach et al. (1,8%), Ugur et al. (1,6%) und Formica et al. (1%) (75, 96, 106). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Anteils der präoperativen dialysepflichtigen NI. Es ist bekannt, dass nicht nur eine leichte Nierenfunktionsstörung die Atherogenese beschleunigt (110, 111), sondern dass auch die fortgeschrittene Niereninsuffizienz zur Progression von koronaren atherosklerotischen Läsionen führt (112-115). Darüber hinaus ist die Sterblichkeitsrate an ischämischen kardialen Ereignissen bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz deutlich erhöht (im Stadium 3b auf das 11-fache, im Stadium 4 auf das 21-fache) (115-117).

Als Resultat des zunehmenden Alters und der Komorbiditäten präsentierte sich das perioperative, chirurgische Letalitätsrisiko ebenso über vier Gruppen zunehmend (s. Abbildung 3). Dabei ist zu erwähnen, dass 22,2% der Patienten in Gruppe III und 31% der Patienten in Gruppe IV ein hohes perioperatives Letalitätsrisiko (EuroSCORE II  $\geq 4\%$ ) aufwiesen ( $p=0,009$  und  $p<0,001$  im Vergleich zu Gr. I, s. Abbildung 3). In der vorliegenden Arbeit wurde das perioperative chirurgische Risiko mittels EuroSCORE II berechnet. Osnabrugge et al. zeigten, dass EuroSCORE II und STS-Score bezüglich des isolierten AKE oder AKE+CABG ähnliche Informationen (i.S. Gesamtleitungsrate) liefern, wobei der EuroSCORE II bei isoliertem AKE noch genauer sein könnte (90). Auch Sullivan et al. und Kirmani et al. stellten fest, dass beide Risikostratifizierungsmodelle vergleichbare Berechnungen der perioperativen Letalität bei herzchirurgischen Eingriffen erlauben (118, 119). Die Leitlinien der ESC und EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen 2021 unterstreichen, dass der STS-Score und der EuroSCORE II eine gute Kalibrierung bei der Mehrheit der Patienten bei der Berechnung des perioperativen Letalitätsrisikos zeigen (20, 90, 91), während die Risikoeinschätzung bei Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten weniger genau ist (91, 120, 121).

Trotz der Nützlichkeit dieser Score-Systeme in der modernen Herzchirurgie gibt es kein einziges Risikomodell, das eine perfekte Risikobewertung anbietet, weil sie bestimmte Risikofaktoren (z.B. Gebrechlichkeit, Leberzirrhose, Mangelernährung), die das Risiko für perioperative Morbidität und Letalität deutlich erhöhen, nicht berücksichtigen. Diese Scores sollten heutzutage eher als Leitfaden für die Diskussion im multidisziplinären Heart-Team verwendet werden.

Die 30-Tages-Letalität betrug im gesamten Patientenkollektiv 1,4%. Dieser Wert war niedriger als die präoperativ mittels EuroSCORE II berechnete voraussichtliche mediane Letalität von 2% (IQR: 1% | 4%) in der Gesamtkohorte. Sie war deutlich niedriger als in zahlreichen weiteren Studien (60, 73-75, 78-81, 100, 101, 106, 107, 109) und vergleichbar mit einer Studie von Sakakura et al. (76). Die perioperative Letalität beim isolierten Aortenklappenersatz liegt aktuell weltweit durchschnittlich beim 2,1 - 3,3% und 2,7% bei partieller Sternotomie (63, 65, 66, 74, 96). Eine Kombination eines Aortenklappenersatzes mit einer Koronararterienbypass-Operation erhöht es auf über 5% (63, 66, 73, 75, 79-81, 101, 122). In Deutschland betrug die 30-Tages-Letalität in Jahre 2019 laut dem Herzbericht 4,5% für kombinierte Eingriffe und 2,7 % für den isolierten Aortenklappenersatz (21). Die 30-Tages-Letalität in der Gruppe IV mit AKE und CABG betrug 2,7% (n=3), was deutlich niedriger ist, als in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben wurde. In Gruppe III verstarb kein Patient, was mit einer Studie von Santana et al. vergleichbar ist (104). In anderen Studien bei Patienten, die vor einem AKE mit PCI behandelt wurden, betrug die operative Letalität zwischen 3,8% und 5,5% (102, 103).

Der Schlaganfall ist nach wie vor eine ernste Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen. Auch wenn sich die Gruppen hinsichtlich der Schlaganfall- und TIA-Rate nicht signifikant voneinander unterschieden, traten zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall und TIA) häufiger in den Gruppen mit begleitender KHK (Gruppen II, III, IV) auf (s. Tabelle 12), was wahrscheinlich auf die generalisierte Atherosklerose, die auch die zerebralen Arterien betrifft, zurückzuführen ist. Die Schlaganfall-Rate war mit 5,1% jedoch vergleichbar mit der bislang in der Literatur angegebenen Rate von bis zu 6% (60, 63, 76, 96, 102, 104, 107, 122-125). Bucerius et al. zeigten, dass die Gesamtinzidenz des Schlaganfalls je nach herzchirurgischem Verfahren zwischen 3,8% (CABG) und 7,4% (Kombinationseingriff) variierte (126). In der wissenschaftlichen Literatur werden verschiedene Faktoren genannt, die das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis signifikant erhöhen. Hierunter fallen folgende Parameter: Alter, Diabetes mellitus,

zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese, arterielle Hypertonie, weibliches Geschlecht, Dringlichkeit der Operation, HLM-Zeit von mehr als zwei Stunden, Notwendigkeit einer intraoperativen Hämofiltration, hoher Transfusionsbedarf, periphere arterielle Gefäßerkrankungen, neu aufgetretenes Vorhofflimmern (122, 123, 125-127). Bei unseren Patienten lagen zahlreiche der genannten Risikofaktoren vor.

Das summierte ischämische Ereignis aus Schlaganfall, Myokardinfarkt, peripherer Ischämie und ungeplanter Revaskularisation trat häufiger in den Gruppen mit begleitender KHK und am häufigsten in Gr. IV auf (9,8%, n=11, p=0,806 im Vergleich zur Gr. I), was auf fortgeschrittenes Alter, Multimorbidität der Patienten sowie den Kombinationseingriff zurückzuführen ist. Obwohl keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen III und IV bezüglich der Häufigkeit eines ischämischen Ereignisses existierte, traten Blutungsereignisse statistisch signifikant häufiger in Gr. III auf.

Der kombinierte Endpunkt aus 30-Tages-Letalität, ischämischem Ereignis sowie Blutungsereignis trat im Vergleich zu Gr. I in allen anderen Gruppen signifikant häufiger auf - mit 55,6% am häufigsten in Gr. III - und war auf Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen zurückzuführen. In dieser Studie hatten die Patienten mit begleitender KHK (Gr. II, Gr. III, Gr. IV) signifikant erhöhte Raten an Blutungsereignissen (BARC  $\geq$  3a) im Vergleich zu den Patienten ohne KHK (Gr. I). Sie zeigten erhöhte Drainageverluste nach 12h und 24h und der Anteil Patienten mit sehr hohen Drainageverlusten (>1000 ml/24h) war größer. Das wurde am häufigsten in den Gruppen III und IV beobachtet (s. Tabelle 12, Abbildung 5). Dementsprechend war der Anteil Patienten, die sowohl intraoperativ als auch postoperativ Transfusionen von EK, TK, FFP, PPSB und Fibrinogen erhielten, in Gruppen III und IV am größten. Santana et al. beschrieben eine vergleichbar hohe Bluttransfusionsrate in den Gruppen PCI vor AKE und AKE+CABG (104). Am häufigsten traten Blutungskomplikationen, sehr hohe Drainageverluste (>1000ml/24h) und erhöhte Raten an Transfusionen von Blut- und Gerinnungsprodukten in Gruppe III (PCI vor AKE) auf, was mit der Studie von Byrne et al. vergleichbar ist, in der eine sehr hohe Bluttransfusionsrate von 85% dokumentiert wurde (102). Die hohe Inzidenz an Blutungsereignissen und die höhere Anzahl an transfundierten Blutprodukten in Gruppe III ist hauptsächlich eine Folge der aufgrund der Stent-Implantation erforderlichen DAPT, die zur Prävention einer Stentthrombose erforderlich ist und präoperativ selten pausiert wurde (12, 128). Wie große randomisierte Studien und Metaanalysen feststellten, ist die Transfusion von Blut- und Gerinnungsprodukten auch mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Komplexität

des Eingriffs assoziiert (129-133). Das könnte zusätzlich die erhöhte Bluttransfusionsrate in der Gruppe IV erklären. Es ist dabei wichtig zu erwähnen, dass die Blutungsereignisse (BARC  $\geq$  3a) auch häufiger in Gr. II im Vergleich zur Gr. I auftraten (22,4% vs. 12,1%,  $p=0,061$ ), was wahrscheinlich auf das Vorliegen einer KHK und damit verbundener Gabe von ASS zurückzuführen ist (s. Abbildung 4).

Um die Blutungskomplikationen besser erörtern zu können, ist es wichtig zu erwähnen, dass die meisten Studienteilnehmer mit begleitender KHK bereits präoperativ eine Medikation mit Aspirin (75,2% der Patienten,  $n=267$ ) oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) bzw. DAPT (18,3%,  $n=65$ ) oder in Kombination mit OAK (6,5%,  $n=23$ ) bzw. DOAK (6,2%,  $n=22$ ) hatten (s. Tabelle 10). Die Einnahme von ASS ist bei koronarer Herzkrankheit unerlässlich, um das Auftreten von Koronarthrombosen zu verhindern. Die Primär- und Sekundärprävention mit ASS verringert nachweislich die Sterblichkeit, Myokardinfarkt- und Schlaganfallrate, erhöht aber das Risiko für Blutungskomplikationen (134-136). Es ist klar, dass die Behandlung mit Acetylsalicylsäure und P2Y12-Antagonisten vor einer Operation mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist (128, 135-143). Eine Metaanalyse zeigte, dass Patienten unter ASS-Behandlung signifikant häufiger Transfusionen von EK und FFP benötigen (141). In der Studie von Santana et al. nahmen präoperativ 64% der Patienten der Hybridgruppe (PCI vor AKE) Clopidogrel und 43% ASS ein, gegenüber 98% (Clopidogrel) und 82% (ASS) in Gr. III in unserer Arbeit (104). Es gilt auch zu beachten, dass bei einigen Patienten die Einnahme oraler Antikoagulanzen präoperativ nicht ausreichend lang pausiert wurde (s. Tabelle 10) (135, 136).

Ein wichtiger Punkt, auf den eingegangen werden soll, ist der präoperative Hämatokritwert, der ein starker unabhängiger Prädiktor für die perioperative Letalität, Nierenversagen und tiefe sternale Wundinfektionen bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, ist (144). Mehrere Studien zeigten, dass ein niedriger, präoperativer Hämatokritwert zusammen mit intraoperativer Hämodilution und der konsekutiven Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit erhöhter Morbidität und Letalität assoziiert ist (145-151). Bezüglich des präoperativen Hämatokritwerts unterschieden sich die vier Gruppen zwar statistisch signifikant voneinander (s. Tabelle 10). Allerdings betrug der mediane Hämatokrit in allen Gruppen 39 – 40%. Das ist einerseits höher als der in der Literatur angegebene Cut-off-Wert von 25% bis 33% (145, 147, 152), und andererseits vergleichbar mit anderen Studien, in denen die Patienten mit

einem Hämatokritwert von 39 – 42% eine niedrigere Rate an Sterblichkeit, Nierenversagen, Schlaganfall, prolongierter Beatmung und tiefer sternaler Wundinfektion hatten (144, 153). Der Hämatokritwert in unserer Studie ist mit anderen Studien vergleichbar (61, 75, 106). Aus klinischer Sicht hatte dieser statistisch signifikanter Unterschied des Hämatokritwertes keine Auswirkung auf die häufigeren Blutungsereignisse in Gruppen II, III und IV (im Vergleich zur Gruppe I). Eine Assoziation mit der erhöhten Transfusionsrate an Erythrozytenkonzentraten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rethorakotomierate wegen einer diffusen Blutung, einer Perikardtamponade bzw. einem ausgedehnten Hämatothorax als möglicher indirekter Parameter für vermehrte, postoperative Nachblutungen zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Rethorakotomierate wegen einer Blutung nach herzchirurgischen Operationen beträgt weltweit 2 – 6% (63, 154). In einer Metaanalyse von 176 Studien von Biancari et al. lag die gesamte Rethorakotomierate bei 4,3%; bei 3,9% nach isoliertem AKE und bei 5,2% nach AKE+CABG (63). Diese Rate lag in unserer Studie im unteren Bereich (2,2%, n=8) und konnte wahrscheinlich durch sorgfältige präoperative Vorbereitung, engmaschige intraoperative Blutstillung und die Anwendung eines intraoperativen Algorithmus für das Gerinnungsmanagement erreicht werden (155, 156). In der Literatur wurden für den AKE nach PCI Rethorakotomieraten bis 8% berichtet (102).

Die Inzidenz von einem postoperativen ANV nach einem herzchirurgischen Eingriff hängt von dem Typ der Operation ab und in großen Studien mit mehr als 3000 Patienten lag die ANV-Rate bei isolierten Klappenoperationen bei 49%, bei isolierten Koronararterienbypass-Operationen bei 37%, bei kombinierten Eingriffen bei bis zu 59% (157, 158). In unserer Studie trat ein postoperatives akutes Nierenversagen (AKI) bei 14,4% der Patienten der Gesamtkohorte auf und war in den Gruppen mit begleitender KHK statistisch signifikant häufiger im Vergleich zur Kontrollgruppe (s. Tabelle 12). Am häufigsten trat ein akutes Nierenversagen mit kurzfristiger, intermittierender Dialyse in Gr. III auf (20%, n=9, p=0,017 im Vergleich zur Gr. I). Dieses Ergebnis unterscheidet sich von der Studie von Santana et al., in der die Rate an akutem postoperativem Nierenversagen (AKI) in der Hybridgruppe (PCI vor AKE) nur 1,5% betrug (104). Diese erhöhte Rate an akutem Nierenversagen (AKI) in den Gruppen mit begleitender KHK ist wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass in diesen Gruppen präoperativ häufiger eine Niereninsuffizienz bestand (s. Tabelle 10).

Patienten mit begleitender KHK (Gruppe II, III und IV) befanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant länger sowohl auf Intensivstation als auch im Krankenhaus (s. Tabelle 12). Diese Beobachtung scheint auch aus anderen Faktoren, wie Alter und Begleiterkrankungen zu resultieren. In mehreren Studien wurden zahlreiche Parameter als Prädiktoren für einen prolongierten ITS-/Krankenhaus-Aufenthalt nachgewiesen: Alter, VHF/Rhythmusstörungen, COPD, chronische Niereninsuffizienz, Dringlichkeit der Operation, HLM-Zeit, Bluttransfusionen, niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (159-171). In der vorliegenden Arbeit betrug der mediane Aufenthalt auf Intensivstation, einschließlich der Tage auf Überwachungsstation (in der Regel 3-4 Tage), 7,5 Tage (IQR: 4|8). Die Dauer des Aufenthalts auf ITS wie auch im Krankenhaus (median 14 Tage, IQR: 8|17) ist mit den Ergebnissen anderer Studien, die 2-5 Tage ITS-Aufenthalt bzw. 6-20 Tage Krankenhaus-Aufenthalt berichteten, vergleichbar (74, 75, 101, 102, 104, 106, 164, 166, 167, 169, 172).

Es ist festzuhalten, dass eine begleitende KHK bei operativem Aortenklappenersatz nicht nur mit erhöhter perioperativer Morbidität (vor allem Blutungskomplikationen) und mit verlängertem ITS- und KH-Aufenthalt einhergeht, sondern daraus auch erhöhte Kosten resultieren. So gehören Blutungen neben ANV, das eine Hämodialyse erfordert, eine verlängerte Respiratortherapie und Mediastinitis zu den teuersten Komplikationen (173-176). Die verlängerte Verweildauer erhöht die Gesamtkosten um 57 – 85% (177). Die postoperativen Blutungen stellen in der Herzchirurgie erhebliche Anforderungen an die Krankenhausressourcen dar und verursachen beträchtliche Zusatzkosten (175, 178-180).

Die vorliegenden Daten bekräftigen, dass ein Aortenklappenersatz mit begleitender Koronarrevaskularisation mit einem erhöhten Risiko verbunden ist (62, 63, 65-69). Typischerweise sind die Patienten mit AS und begleitender, signifikanter KHK älter und weisen eine ausgeprägtere Komorbidität auf als die Patienten mit isolierter AS. Daraus resultiert die Überlegung, ob man mit Anwendung von einer minimalinvasiven Behandlungsstrategie bei diesen komplexen Patienten deutlich bessere Ergebnisse erzielen könnte, nämlich das Risiko der perioperativen Letalität und Morbidität reduzieren könnte. Diese Strategie besteht aus einer perkutanen Koronarintervention (PCI) und konsekutiven minimalinvasiven AKE durch partielle obere Sternotomie, die im Vergleich zur kompletten medianen Sternotomie potentielle Vorteile hat (geringeres Trauma, kürzere Erholungszeit, reduzierter Bedarf an postoperativen Schmerzmitteln) (181, 182).

Inwiefern sich bei behandlungsbedürftiger KHK die interventionelle bzw. operative Therapie unterscheidet, wird im Folgenden diskutiert.

## **4.2 Bedeutung der aktuellen interventionellen bzw. operativen Revaskularisation**

Bezüglich der präoperativen Parameter konnten die zwei Gruppen mit AKE nach PCI (Gruppe III) bzw. simultanem AKE und CABG (Gruppe IV) durch Propensity-Score-Matching sehr gut adjustiert werden, was folglich einen Vergleich (präoperativ, operativ und postoperativ) ermöglichte. Hierbei sind vor allem die Beseitigung der zuvor auffälligen Unterschiede bezüglich Alter, SYNTAX-Score, HS-Beteiligung und Niereninsuffizienz hervorzuheben, die als direkte bzw. indirekte Parameter die Komplexität der Operationen und den postoperativen Verlauf, insbesondere Letalität und Morbidität beeinflussen können. Neben der gruppenspezifischen DAPT nach PCI unterschieden sich die beiden Gruppen nach Propensity-Score-Matching nur hinsichtlich der höheren Inzidenz an präoperativem Vorhofflimmern in Gruppe III und höherem präoperativen Hämatokrit in Gruppe IV (s. Tabelle 14).

Die Ergebnisse der hier untersuchten Patientenkohorte zeigen, dass die interventionelle Behandlung der KHK vor erforderlichem AKE die perioperative Letalität und Morbidität sowie den ITS- und KH-Aufenthalt nicht reduzierten. Vielmehr bestand ein erhöhter Transfusionsbedarf, insbesondere an Thrombozytenkonzentraten.

In der wissenschaftlichen Literatur existieren bisher keine analogen Studien, die zwei Gruppen (PCI vor AKE versus AKE+CABG) vergleichen. Die Daten bezüglich der Ergebnisse der PCI bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und begleitender, signifikanter KHK sind daher nur auf ein paar Beobachtungsstudien beschränkt. In Tabelle 18 sind diese Studien und ihre wichtigen Ergebnisse zusammengefasst.

In der retrospektiven Studie von Byrne et al. wurde das erste Mal die Kombination einer PCI mit einem chirurgischem Aortenklappenersatz zur Behandlung einer begleitenden KHK bei 26 Patienten untersucht (102). Die Autoren beschrieben eine sehr hohe Bluttransfusionsrate von 85% (s. Tabelle 18), die wahrscheinlich auf die Notwendigkeit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach der PCI zurückzuführen war. Im Vergleich zu dieser Studie illustriert unsere Studie deutlich bessere Ergebnisse in Bezug

auf die Re thorakotomie rate, die 30-Tages-Letalität und Blutungsereignisse. Allerdings ist unsere Patientenkohorte homogener, so wurden z. B. Re-Eingriffe, Mitral-, Trikuspidal-, Pulmonal- sowie Doppelklappeneingriffe initial ausgeschlossen. Die Studie von Byrne et al. wurde im Jahre 2005 publiziert und ist unseres Erachtens aufgrund der geringen Stichprobengröße sowie dem heterogenen Patientenkollektiv (auch Re-Operationen, Mitralklappenersatz) und dem fehlenden Vergleich mit konventionellen kombinierten Eingriffen (AKE+CABG) nur begrenzt aussagekräftig.

Brinster et al. untersuchten 18 Patienten mit PCI vor AKE (103). Die Bluttransfusionsrate betrug im Vergleich zur Studie von Byrne et al. nur 39%, was wahrscheinlich auf das kurze Zeitintervall zwischen PCI und AKE zurückzuführen ist, dass wahrscheinlich keine vollständige Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel vor dem chirurgischen Eingriff zuließ. Einschränkend kommt hinzu, dass ein Vergleich mit dem kombinierten Eingriff sowie die Information, ob die Patienten eine loading dose von Thrombozytenaggregationshemmer erhalten hatten, fehlen. Diesbezüglich kann man die Blutungskomplikationen auch nicht adäquat analysieren, da die maximale Wirkung von Clopidogrel bei einer Dosierung von 75 mg erst nach 3 bis 7 Tagen zu erwarten ist. Deshalb empfiehlt auch die ISAR-REACT-Studie die Einnahme einer loading dose (300 – 600mg).

In der bisher größten retrospektiven Studie von Santana et al. wurden 117 Patienten untersucht (104). Die Hybridgruppe wurde mit der konventionellen Gruppe verglichen. Die Einnahme von Clopidogrel lag bei 64% und von ASS bei 43% der Patienten in der Hybridgruppe gegenüber 98% (Clopidogrel) und 82% (ASS) in Gr. III in unserer Arbeit. Der kombinierte Endpunkt (Niereninsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod) trat in der Hybridgruppe bei 1,5% der Patienten gegenüber 30,8% in der konventionellen Gruppe auf. Unsere Arbeit zeigte hierbei ein gegensätzliches Verhältnis bezüglich des kombinierten Endpunktes (55,6% in Gr. III versus 48,9% in Gr. IV). Die durchschnittliche Anzahl an transfundierten EK's unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Studie von Santana et al. zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und des Gesamtkrankenhausaufenthalts.

Tabelle 18: Zusammenfassung der Studien PCI vor AKE

Studien	Byrne et al. 2005 (102)	Brinster et al. 2006 (103)	Santana et al. 2012 (104)	Eigene Studie
Patientenpopulation	<b>Hybrid</b> (PCI+AKE/MKE/Re-Op)	<b>Hybrid</b> (PCI+AKE bzw. AKE als Re-Op)	<b>Hybrid</b> (PCI+AKE/MKE/MKR,Kombi, n=65) vs. <b>Konventionell</b> (CABG+AKE/MKR/MKE, n=52)	<b>Hybrid</b> (PCI+AKE, n=45) vs. <b>Konventionell</b> (CABG+AKE, n=113)
Propensity-Score-Matching	nein	nein	nein	Ja (Hybrid vs. Konventionell [45/45])
Gesamte Anzahl der Patienten	26	18	117	355
PCI vor AKE	5d	24h	60d	< 6 Monate
DAPT	Ja (69%, n=18, Beginn am PCI-Tag)	Ja (Beginn am PCI-Tag)	Ja (35,4% in Hybridgruppe, n=23)	Ja (97,7% in Hybridgruppe, n=44)
Bluttransfusionen	85% (n=22) 3 EK (0-9) PP 1 TK (0-6) PP 1 FFP (0-10) PP	39% (n=7), 1 EK PP 0 TK PP 0 FFP PP	Hybrid (gesamt): 1.6±1.6 EK PP Hybrid (DAPT): 1.9±1.8 EK PP Konventionell: 1.9±2.4 EK PP	Hybrid: 75,6% (n=34)* 3,8 EK PP 2,9 TK PP 5,3 FFP PP Konventionell: 71,1% (n=32)* 4 EK PP 3,3 TK PP 8 FFP PP

Tabelle 18: Zusammenfassung der Studien PCI vor AKE

Studien	Byrne et al. 2005 (102)	Brinster et al. 2006 (103)	Santana et al. 2012 (104)	Eigene Studie
Rethorakotomie	8%	0	Hybrid: 1,5% (n=1) Konventionell: 3,8% (n=2)	Hybrid: 2,2% (n=1) Konventionell: 2,2% (n=1)
Gesamtaufenthalt ICU	4d (2-11)	k. D.	Hybrid: 2d (1-4) Konventionell: 4d (3-6)	Hybrid: 6d (4-9) Konventionell: 6d (5-8)
Gesamtaufenthalt KH	17d (6-24)	k. D.	Hybrid: 9d (7-12) Konventionell: 15d (10-20)	Hybrid: 14d (8-17) Konventionell: 13d (9-18)
Letalität 30d	3,8%	5,5%	Hybrid: 0 Konventionell: 3,8% (p=0,11)	Hybrid: 0 Konventionell: 2,2% (p=1)

**AKE** – Aortenklappenersatz; **PCI** – percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention); **OP** – Operation; **CABG** – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass – Operation); **MKE** – Mitralklappenersatz; **MKR** – Mitralklappenrekonstruktion; **Kombi** – Kombinationseingriff (z.B. Doppelklappenersatz) **DAPT** – Dual Antiplatelet Therapy (duale Thrombozytenaggregationshemmung); **EK** - Erythrozytenkonzentrat; **TK** – Thrombozytenkonzentrat; **FFP** – fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma); **d** – day (Tag); **h** - hour (Stunde); **EK** - Erythrozytenkonzentrat; **PP** – pro Patient; **30d** – 30 Tage; **ICU** – intensive care unit (Intensivstation); **KH** – Krankenhaus

\*Vor PSM (s. Abbildung 7) und nach PSM (s. Abbildung 11)

Unsere Studie zeigte keine Unterschiede bezüglich des Aufenthalts auf Intensivstation ( $p=0,539$ ) und des Gesamtaufenthalts im Krankenhaus ( $p=0,790$ ). Die geringe Anzahl an Transfusionen von EK's in der Studie von Santana et al. im Vergleich zur Studie von Byrne et al. oder zu unserer Studie lag wahrscheinlich daran, dass die Patienten keine adäquate Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer erhalten hatten (bei 6,1% nur ASS, bei 27,7% nur Clopidogrel und bei 30,7% ASS/Clopidogrel 5 Tage präoperativ pausiert), obwohl sie mit Stents versorgt wurden. Genauso wie in den Studien von Byrne et al. und Brinster et al. handelt es sich um eine Studie mit einer heterogenen Patientengruppe. Die PCI in den Studien von Byrne et al. und Santana et al. wurde bei den ausgewählten Patienten mit günstiger Anatomie durchgeführt, was einen wichtigen Selektionsfehler darstellt.

In den letzten Jahren wurde oft diskutiert, ob ein Hybridverfahren (PCI vor AKE) gegenüber einem konventionellen Aortenklappenersatz mit gleichzeitiger koronarer Bypass-OP eine sinnvolle Möglichkeit wäre, um das Risiko einer komplexeren Herzoperation zu minimieren. Betrachtet man die KHK isoliert, wäre die PCI bei Eingefäß-, Zweigefäßkrankung mit bzw. ohne proximaler RIVA-Stenose (Klasse-1A/1C-Empfehlungen), Hauptstammstenose mit SYNTAXscore  $< 22$  (Klasse-IA-Empfehlungen), Dreigefäßkrankung ohne Diabetes-Status und SYNTAXscore  $< 22$  (Klasse-1A-Empfehlungen) theoretisch möglich (12). Das würde dann einen minimalinvasiven konventionellen AKE ermöglichen und könnte perioperative Komplikationen (unter anderem Blutungen, Niereninsuffizienz) und die Aufenthaltsdauer reduzieren. Unsere Arbeit konnte dies nicht bestätigen. In unserer Studie wurde gezeigt, dass bei den Patienten, die sich einem AKE unterziehen mussten, eine PCI bei gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit kurz vor der Operation ( $\leq 6$  Monate) weder zu einer Minimierung des operativen Risikos in Bezug auf den kombinierten Endpunkt noch zu einer Verkürzung des Intensivstation- sowie Krankenhausaufenthalt führte, sondern vielmehr mit einer höheren Anzahl an Bluttransfusionen, insbesondere Thrombozytenkonzentraten, verbunden war. Die oben genannten Studien sind sehr begrenzt aussagekräftig, jedoch konnten sie zeigen, dass die PCI als Teil eines Hybridverfahrens bei bestimmten Patienten mit optimaler Anatomie der Koronararterien vor einem chirurgischen AKE durchgeführt werden kann, ohne das Risiko für die perioperative (oder Früh-) Letalität zu erhöhen (102-104). Die Blutungskomplikationen bleiben nach wie vor ein relevantes Problem

bei solchen Hybridverfahren, da bei diesen Patienten die duale Thrombozytenaggregationshemmung erforderlich ist (102, 104).

Die zentrale Frage bei der klinischen Entscheidungsfindung resultiert also immer auf der Abwägung zwischen dem Risiko myokardialer Ischämie und dem (Blutungs-) Risiko des Eingriffs, wobei die Dringlichkeit des AKE genauso berücksichtigt werden muss. Bezüglich der perioperativen Anwendung von DAPT sind allgemeine bzw. einheitliche Empfehlungen schwer zu formulieren. Diesbezüglich muss bei Patienten unter DAPT-Behandlung individuell und entsprechend der Operation nach Blutungsrisiko, Ischämierisiko, Dringlichkeit, Ausmaß der Folgen einer möglichen Blutung entschieden werden. Dabei muss nochmal betont werden, dass eine Herzklappenoperation bzw. Koronararterienbypass-Operation auch ohne DAPT per Definition zu den Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko gehören. Die Patienten mit hochgradiger AS und einer stabilen KHK brauchen nach einer PCI leitliniengerecht eine Therapie mit DAPT für 6 Monate, aber gleichzeitig betont die Leitlinie, dass die Dauer und Intensität der DAPT nach Abwägung des hämorrhagischen und ischämischen Risikos des Patienten bei Bedarf im Verlauf angepasst werden sollte (Deeskalation ggf. lebenslange Gabe) (12, 128). Diese kann z. B. auf 3 Monate oder sogar auf 1 Monat bei stabiler KHK reduziert werden, ohne das Risiko der thrombotischen Komplikationen zu erhöhen (12, 183, 184). In diesem Fall wäre es denkbar, solche elektiven Operationen aufzuschieben (auf 1-3 Monate), bis die DAPT-Behandlungsphase abgeschlossen ist. Bei Patienten nach stabilisiertem NSTEMI (bei klinisch, hämodynamisch stabilen Patienten nach PCI) genauso wie bei Patienten mit stabiler KHK kann der Eingriff aufgeschoben und nach zeitgerechter Pausierung der DAPT vor dem Eingriff durchgeführt werden (185-187). Es ist offensichtlich, dass die Diskussion dieser ganzen Aspekte im Heart-Team erfolgen muss, um patientenindividuell die am besten geeignete Therapie festlegen zu können.

Während die Behandlung von Patienten mit STEMI und Aortenklappenerkrankung relativ klar ist (Akut-PCI mit anschließendem AKE bzw. akute operative Koronarrevaskularisation mit AKE), sollte die Therapie bei der quantitativ bedeutenden Patientengruppe mit NSTEMI und Aortenklappenerkrankung ebenso im Heart-Team erörtert werden. Da in dieser Situation die zügige Myokardrevaskularisation unumgänglich ist, rückt die klinische Relevanz der Aortenklappenerkrankung in den Vordergrund. Anhand dieser sowie unter Berücksichtigung von Komorbidität und Eingriffsrisiko sollte entschieden werden, ob die frühzeitige operative Behandlung

(AKE+CABG) besser geeignet ist. Die Alternative der initialen interventionellen Therapie der KHK (53) hat zur Folge, dass der operative AKE aufgrund der erforderlichen DAPT mit den genannten (Blutungs-) Risiken einhergeht bzw. zeitlich sehr weit aufgeschoben werden muss. Diese Hochrisikopatienten erhalten nach PCI leitliniengerecht eine DAPT (generell für 12 Monate nach ACS empfohlen) mit sehr potenten Thrombozytenaggregationshemmern wie Prasugrel und Ticagrelor. Wie randomisierte, kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien und Metaanalysen zeigten, erhöht die Fortsetzung der DAPT bei Patienten mit ACS bis zur Operation das Risiko für schwere perioperative Blutungen, blutungsbedingte Komplikationen und führt zu einem potentiell höheren Verbrauch von Ressourcen im Gesundheitswesen (186, 188-193). Alternativ könnte die Therapie durch einen Kombinationseingriff (CABG+AKE) erfolgen, da dadurch beide Probleme behandelt werden sowie DAPT-bedingte Blutungskomplikationen vermieden und Krankenhausressourcen eingespart werden können. Es sollte überlegt werden, auch bei Patienten mit hochgradiger AS mit NSTEMI und anhaltender Ischämie oder hämodynamischer Instabilität mit einer Indikation zur CABG eher eine Notfalloperation (CABG+AKE) durchzuführen, als eine PCI durchzuführen und die Operation wegen DAPT zu verschieben bzw. eine Operation unter DAPT durchzuführen und schwerwiegende Komplikationen in Kauf zu nehmen. Unseres Erachtens ist dieses Konzept in großen Zentren realisierbar, da solche Patienten zeitkritisch im Heart-Team diskutiert werden können. Auch manche peripheren Krankenhäuser mit Herzkatheterlabor haben heutzutage eine sehr gute Kommunikation zu benachbarten Herzzentren, wo die Entscheidung in einem Heart-Team mittels Telemetrie zeitnah getroffen werden kann und die Patienten zum Kombinationseingriff zügig transportiert werden können. Sollten die Patienten nach PCI unter DAPT eine dringende Operation benötigen, sollten die Thrombozytenaggregationshemmer leitliniengerecht und nach einer multidisziplinären Beratung in einem bestimmten Zeitintervall vor der Operation abgesetzt werden (mindestens 5 Tage für Clopidogrel, 3 Tage für Ticagrelor, 7 Tage für Prasugrel) (185-187), was das Auftreten der schweren chirurgischen Blutungskomplikationen und damit verbundener erhöhter 30-Tages-Letalität (188, 194-196) verringern sowie die Krankenhausressourcen einsparen kann. Sollte eine Notfall-Operation (innerhalb 24h) nach einer kürzlich erfolgten DES-Implantation (extreme Hochrisikopatienten) stattfinden, kann eine Überbrückungstherapie mit Cangrelor oder einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid) in Betracht gezogen

werden (128), die kontinuierlich mittels intravenöser Infusion verabreicht werden. Die Thrombozytenfunktion ist dabei theoretisch innerhalb von einer Stunde bei Canrelor, zwei Stunden bei Tirofiban und ca. sechs Stunden bei Abciximab nach Ende der Infusion wiederhergestellt (128). Leider existieren aktuell keine Studien, die Nutzen (optimaler Schutz vor ischämischen/thrombotischen Komplikationen nach PCI und wenige Blutungskomplikationen bei akuten Operationen [AKE bzw. CABG+AKE]) dieser Medikamenten bestätigen können. Falls eine Therapie mit ASS und ADP-Rezeptorblockern (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) nach PCI initiiert wurde und der Patient operiert werden muss, ist perioperativ ein umfassendes Gerinnungsmanagement erforderlich. Dies beinhaltet nicht nur die Transfusion der gegenüber EK und FFP deutlich teureren und zum Teil begrenzt verfügbaren Thrombozytenkonzentraten, sondern auch den Einsatz von Gerinnungspräparaten (z.B. PPSB, Fibrinogen, Antifibrinolytika, Desmopressin, Faktor XIII, Faktor VII) und Laboranalysen, die zusätzlich Kostensteigerungen bedingen (197, 198). Zur Optimierung des Zeitpunkts des Eingriffs (AKE bzw. nicht so selten CABG+AKE) nach PCI könnten die Thrombozytenfunktionstests in der Zukunft eine gewisse Rolle spielen (199). Bei Patienten nach PCI mit DAPT, die für einen AKE geeignet sind, könnte wahrscheinlich eine Berechnung des Blutungsrisikos hilfreich sein. Obwohl diese Risikomodelle (HAS-BLED und PRECISION-DAPT) nicht für solche komplexen Patienten entwickelt wurden, könnten sie helfen, das Blutungsrisiko abzuschätzen (200, 201).

Aufgrund von zahlreichen aber nicht-randomisierten Studien und Metaanalysen bestehen immer noch Fragen bezüglich der optimalen Behandlung der Patienten mit AS und begleitender KHK. Diesbezüglich sollte grundlegend eine Einschätzung durch das multidisziplinäre Team (Heart-Team) erfolgen, so dass die Ergebnisse vor jedem Eingriff patientenindividuell diskutiert, Nutzen und Risiken abgewogen und eine gemeinsame Entscheidung getroffen werden können. Die zentrale Rolle des Heart-Teams in der Entscheidungsfindung betonen auch die Leitlinien (12, 20, 202). Der Patientenwunsch muss selbstverständlich berücksichtigt werden. Idealerweise sollte eine umfassende und objektive Aufklärung durch alle Partner des Heart-Teams stattfinden (Klasse-I-Empfehlungen) (20).

### **4.3 Schlussfolgerung**

Diese Arbeit zeigt eine entscheidende Rolle der begleitenden KHK für die Ergebnisse des operativen Aortenklappenersatzes. Bei Notwendigkeit zum operativen Aortenklappenersatz ist die gleichzeitige operative Koronarrevaskularisation einer begleitenden KHK sinnvoll. Die interventionelle Behandlung der KHK vor und in unmittelbarer zeitlicher Nähe zum operativen Aortenklappenersatz reduzierte weder das operative Risiko noch den ITS- und Krankenhausaufenthalt und war mit einem erhöhten Transfusionsbedarf (vor allem Thrombozytenkonzentrate) verbunden.

Aufgrund der Komplexität, die aus Aortenklappenerkrankung, begleitender KHK sowie weiteren Faktoren resultiert und ein breites Spektrum individueller Konstellationen bedingt, ist die Rolle des Heart-Teams im Entscheidungsprozess von größter Bedeutung, um die beste therapeutische Strategie für die einzelnen Patienten zu gewährleisten.

In Fällen, in denen vor operativem Aortenklappenersatz eine PCI zur Behandlung der KHK in Frage kommt, muss neben der Vollständigkeit der Revaskularisation vor allem die (leitliniengerechte) Beendigung bzw. Unterbrechung der DAPT und/oder anderer Behandlungen mit Gerinnungshemmern (z.B. DOAK) berücksichtigt werden, um Blutungen und damit verbundene Morbiditäts- und Letalitäts-erhöhende Komplikationen sowie Kosten zu minimieren.

## **5 Limitationen der Studie**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie eines einzelnen Zentrums. Eine retrospektive Studie ist zwar in der Lage, mögliche Zusammenhänge aufzudecken, aber nicht zu beweisen. Die Anwendung des Propensity-Score-Matching konnte trotz fehlender Randomisierung eine Vergleichbarkeit der Gruppen mit interventioneller bzw. chirurgischer Revaskularisation herstellen.

Der Schwerpunkt dieser Studie lag auf den frühen postoperativen Ergebnissen. Somit können zu mittelfristigen bzw. längerfristigen Ergebnissen keine Aussage getroffen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Cowell SJ, Newby DE, Boon NA, Elder AT. Calcific aortic stenosis: same old story? *Age Ageing*. 2004 Nov;33(6):538-44. Epub 20040812. doi:10.1093/ageing/afh175. Cited in: Pubmed; PMID 15308457.
2. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Pierard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A, Investigators EVI. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019 Oct;140(14):1156-1169. Epub 20190912. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080. Cited in: Pubmed; PMID 31510787.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8. Cited in: Pubmed; PMID 16980116.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231-43. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x. Cited in: Pubmed; PMID 12831818.
5. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr;93(4):488-508. doi:10.1016/j.mayocp.2018.01.020. Cited in: Pubmed; PMID 29622096.
6. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Duraes AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Irvani SS, Jurisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrakhimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Negoi RI, Thi Nguyen HL, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia WF, Rezapour A, Roever L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I, Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA, Global Burden of Disease Study Nonrheumatic Valve Disease C. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020 May 26;141(21):1670-1680. Epub 20200329. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391. Cited in: Pubmed; PMID 32223336.
7. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed

valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016 Dec 14;37(47):3515-3522. Epub 20160626. doi:10.1093/eurheartj/ehw229. Cited in: Pubmed; PMID 27354049.

8. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):630-4. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3. Cited in: Pubmed; PMID 9060903.

9. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):142-7. doi:10.1056/NEJM199907153410302. Cited in: Pubmed; PMID 10403851.

10. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Apr;21(5):1220-5. doi:10.1016/0735-1097(93)90249-z. Cited in: Pubmed; PMID 8459080.

11. Bauersachs R, Zeymer U, Briere JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:8295054. Rupert Bauersachs has received personal fees from Bayer AG, Bristol-Myers Squibb, Pfizer Inc., Daiichi Sankyo. Uwe Zeymer has received personal fees and research funding from AstraZeneca, Bayer AG, BMS, Daiichi Sankyo, Medicines Company, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi, and Trommsdorf. Kevin Bowrin is an employee of Bayer Plc. Jean-Baptiste Briere and Maria Huelsebeck are employees of Bayer AG. Caroline Marre is an employee of Creativ-Ceutical. Epub 20191126. doi:10.1155/2019/8295054. Cited in: Pubmed; PMID 32099582.

12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019 Feb 20;14(14):1435-1534. doi:10.4244/EIJY19M01\_01. Cited in: Pubmed; PMID 30667361.

13. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2262-70. doi:10.1161/01.cir.95.9.2262. Cited in: Pubmed; PMID 9142003.

14. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):611-7. doi:10.1056/NEJM200008313430903. Cited in: Pubmed; PMID 10965007.

15. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 1987 May;8(5):471-83. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062307. Cited in: Pubmed; PMID 3609042.

16. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Apr;15(5):1012-7. doi:10.1016/0735-1097(90)90234-g. Cited in: Pubmed; PMID 2312954.
17. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3290-5. Epub 20050613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495903. Cited in: Pubmed; PMID 15956131.
18. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988 Apr;9 Suppl E:57-64. doi:10.1093/eurheartj/9.suppl\_e.57. Cited in: Pubmed; PMID 3042404.
19. Newby DE, Cowell SJ, Boon NA. Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both? *Heart*. 2006 Jun;92(6):729-34. doi:10.1136/hrt.2005.066852. Cited in: Pubmed; PMID 16698826.
20. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Juni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W, Group EESD. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Oct 22;60(4):727-800. doi:10.1093/ejcts/ezab389. Cited in: Pubmed; PMID 34453161.
21. Andresen DV, T.; Baldus, S.; Papoutsis, K.; Böning, A.; Beckmann, A.; Haas, N.; Schirmer K.R.; Schwaab, B. *Deutscher Herzbericht 2020*. 2021. 194. Located at: Deutsch.
22. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*. 2017:64-69. Deutsch. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-009.
23. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1. Cited in: Pubmed; PMID 27733281.
24. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3481-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878. Cited in: Pubmed; PMID 15983262.
25. Matsuo Y, Akasaka T. [Mechanisms of coronary plaque formation and disruption]. *Nihon Rinsho*. 2006 Apr;64(4):633-41. Cited in: Pubmed; PMID 16613179.
26. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 17;60(3):169-80. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.078. Cited in: Pubmed; PMID 22789881.

27. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1854-63. Epub 20121010. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093. Cited in: Pubmed; PMID 23062541.
28. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 3;2:16006. Epub 2016/05/18. doi:10.1038/nrdp.2016.6. Cited in: Pubmed; PMID 27188578.
29. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Apr;16(4):523-32. doi:10.1161/01.atv.16.4.523. Cited in: Pubmed; PMID 8624774.
30. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 May;19(5):1218-22. doi:10.1161/01.atv.19.5.1218. Cited in: Pubmed; PMID 10323772.
31. Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. *J Cardiol*. 2018 Mar;71(3):215-220. Epub 2017/12/21. doi:10.1016/j.jjcc.2017.11.007. Cited in: Pubmed; PMID 29258711.
32. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1783-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767. Cited in: Pubmed; PMID 22007101.
33. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA, Demer LL. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Apr;17(4):680-7. doi:10.1161/01.atv.17.4.680. Cited in: Pubmed; PMID 9108780.
34. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kilic R, Sarikoc A, Pinol R, Hagl S, Lang S, Brueckmann M, Borggreffe M. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2005 Mar-Apr;14(2):80-7. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.002. Cited in: Pubmed; PMID 15780799.
35. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3316-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738. Cited in: Pubmed; PMID 15967862.
36. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kilic R, Sarikoc A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggreffe M. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2003 Oct;170(2):205-11. doi:10.1016/s0021-9150(03)00284-3. Cited in: Pubmed; PMID 14612199.

37. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Dec;36(7):2257-62. doi:10.1016/s0735-1097(00)00998-0. Cited in: Pubmed; PMID 11127470.
38. Demer LL. A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2029-32. doi:10.1161/01.cir.92.8.2029. Cited in: Pubmed; PMID 7554176.
39. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol.* 2010 Mar 1;105(5):701-8. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.071. Cited in: Pubmed; PMID 20185020.
40. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart.* 1997 Nov;78(5):472-4. doi:10.1136/hrt.78.5.472. Cited in: Pubmed; PMID 9415006.
41. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol.* 1991 Dec;14(12):995-9. doi:10.1002/clc.4960141210. Cited in: Pubmed; PMID 1841025.
42. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol.* 1987 Feb 1;59(4):381-2. doi:10.1016/0002-9149(87)90827-7. Cited in: Pubmed; PMID 3812299.
43. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 12;117(6):743-53. Epub 20080122. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579. Cited in: Pubmed; PMID 18212285.
44. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis.* 1984;37(5):407-15. doi:10.1016/0021-9681(84)90108-5. Cited in: Pubmed; PMID 6715506.
45. Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol.* 1985 Mar 1;55(6):744-7. doi:10.1016/0002-9149(85)90149-3. Cited in: Pubmed; PMID 3919553.
46. Chui MC, Newby DE, Panarelli M, Bloomfield P, Boon NA. Association between calcific aortic stenosis and hypercholesterolemia: is there a need for a randomized controlled trial of cholesterol-lowering therapy? *Clin Cardiol.* 2001 Jan;24(1):52-5. doi:10.1002/clc.4960240109. Cited in: Pubmed; PMID 11195607.
47. Wilmshurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart.* 1997 Nov;78(5):475-9. doi:10.1136/hrt.78.5.475. Cited in: Pubmed; PMID 9415007.

48. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):844-53. doi:10.1161/01.cir.90.2.844. Cited in: Pubmed; PMID 7519131.
49. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, Grigioni F, Slama MA, Tribouilloy CM. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol*. 2003 Jan 1;91(1):97-9. doi:10.1016/s0002-9149(02)03010-2. Cited in: Pubmed; PMID 12505584.
50. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, Investigators S. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321-1331. Epub 20170317. doi:10.1056/NEJMoa1700456. Cited in: Pubmed; PMID 28304219.
51. Rapp AH, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2001 May 15;87(10):1216-7; A7. doi:10.1016/s0002-9149(01)01501-6. Cited in: Pubmed; PMID 11356405.
52. Vandeplass A, Willems JL, Piessens J, De Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988 Jul 1;62(1):117-20. doi:10.1016/0002-9149(88)91375-6. Cited in: Pubmed; PMID 3381731.
53. Adler Y, Vaturi M, Herz I, Iakobishvili Z, Toaf J, Fink N, Battler A, Sagie A. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2002 Mar;161(1):193-7. doi:10.1016/s0021-9150(01)00617-7. Cited in: Pubmed; PMID 11882332.
54. Iung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. *Heart*. 2000 Sep;84(3):347-52. doi:10.1136/heart.84.3.347. Cited in: Pubmed; PMID 10956305.
55. Patel KP, Michail M, Treibel TA, Rathod K, Jones DA, Ozkor M, Kennon S, Forrest JK, Mathur A, Mullen MJ, Lansky A, Baumbach A. Coronary Revascularization in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Oct 11;14(19):2083-2096. Funding Support and Author Disclosures Dr Patel is supported by a clinical research training fellowship from the British Heart Foundation (FS/19/48/34523) and an unrestricted research grant from Edwards Lifesciences. Dr Treibel is directly and indirectly supported by the University College London Hospital and Barts National Institute for Health Research Biomedical Research Units. Dr Mullen has received grants and personal fees from Edwards Lifesciences; and has received personal fees from Abbott Vascular. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. doi:10.1016/j.jcin.2021.07.058. Cited in: Pubmed; PMID 34620388.

56. Ortlepp JR, Schmitz F, Bozoglu T, Hanrath P, Hoffmann R. Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case-control study. *Heart*. 2003 Sep;89(9):1019-22. doi:10.1136/heart.89.9.1019. Cited in: Pubmed; PMID 12923015.
57. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J*. 1984 Feb;51(2):121-4. doi:10.1136/hrt.51.2.121. Cited in: Pubmed; PMID 6691863.
58. Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart*. 2001 Jun;85(6):601-2. doi:10.1136/heart.85.6.601. Cited in: Pubmed; PMID 11359728.
59. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):747-56. doi:10.1016/s0735-1097(99)00584-7. Cited in: Pubmed; PMID 10716479.
60. Akins CW, Daggett WM, Vlahakes GJ, Hilgenberg AD, Torchiana DF, Madsen JC, Buckley MJ. Cardiac operations in patients 80 years old and older. *Ann Thorac Surg*. 1997 Sep;64(3):606-14; discussion 614-5. doi:10.1016/s0003-4975(97)00615-2. Cited in: Pubmed; PMID 9307446.
61. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, Lytle BW, Kapadia SR. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 2;62(1):1-10. Epub 20130501. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.096. Cited in: Pubmed; PMID 23644089.
62. Agarwal S, Garg A, Parashar A, Svensson LG, Tuzcu EM, Navia JL, Mick S, Kapadia SR. In-hospital mortality and stroke after surgical aortic valve replacement: A nationwide perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Sep;150(3):571-8 e8. Epub 20150605. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.05.068. Cited in: Pubmed; PMID 26183193.
63. Biancari F, Martin M, Bordin G, Vettore E, Vinco G, Anttila V, Airaksinen J, Vasques F. Basic data from 176 studies on the immediate outcome after aortic valve replacement with or without coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Oct;28(5):1251-6. Epub 20131128. doi:10.1053/j.jvca.2013.07.020. Cited in: Pubmed; PMID 24290746.
64. Carnero-Alcazar M, Reguillo-Lacruz F, Alswies A, Villagran-Medinilla E, Maroto-Castellanos LC, Rodriguez-Hernandez J. Short- and mid-term results for aortic valve replacement in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Apr;10(4):549-54. Epub 20100125. doi:10.1510/icvts.2009.218040. Cited in: Pubmed; PMID 20100705.
65. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW, Board GA-E. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital

outcome. *Eur Heart J*. 2014 Jun 21;35(24):1588-98. Epub 20130910. doi:10.1093/eurheartj/eh381. Cited in: Pubmed; PMID 24022003.

66. van Gameren M, Kappetein AP, Steyerberg EW, Venema AC, Berenschot EA, Hannan EL, Bogers AJ, Takkenberg JJ. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? *Ann Thorac Surg*. 2008 Mar;85(3):921-30. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.11.074. Cited in: Pubmed; PMID 18291172.

67. Tjang YS, van Hees Y, Korfer R, Grobbee DE, van der Heijden GJ. Predictors of mortality after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Sep;32(3):469-74. Epub 20070719. doi:10.1016/j.ejcts.2007.06.012. Cited in: Pubmed; PMID 17658266.

68. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Higgins RS, Smith CR, Jones RH. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007 Mar;83(3):921-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.09.051. Cited in: Pubmed; PMID 17307434.

69. Galligani A, D'Alessandro S, Singh G, Hernandez-Vaquero D, Celik M, Ceccato E, Nicolini F, Formica F. The impact of coronary artery bypass grafting added to aortic valve replacement on long-term outcomes in octogenarian patients: a reconstructed time-to-event meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 Jul 9;35(2). doi:10.1093/icvts/ivac164. Cited in: Pubmed; PMID 35723556.

70. D'Alessandro S, Tuttolomondo D, Singh G, Hernandez-Vaquero D, Pattuzzi C, Galligani A, Maestri F, Nicolini F, Formica F. The early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting added to aortic valve replacement compared to isolated aortic valve replacement in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Vessels*. 2022 Oct;37(10):1647-1661. Epub 20220509. doi:10.1007/s00380-022-02073-4. Cited in: Pubmed; PMID 35532809.

71. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jul;88(1 Suppl):S2-22. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.053. Cited in: Pubmed; PMID 19559822.

72. Kobayashi KJ, Williams JA, Nwakanma LU, Weiss ES, Gott VL, Baumgartner WA, Conte JV. EuroSCORE predicts short- and mid-term mortality in combined aortic valve replacement and coronary artery bypass patients. *J Card Surg*. 2009 Nov-Dec;24(6):637-43. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00906.x. Cited in: Pubmed; PMID 20078709.

73. Raja SG, Navaratnarajah M, Husain M, Walker CP, Ilsley CD, Bahrami TT, Gaer JA, Amrani M. Impact of concomitant coronary artery bypass grafting on in-hospital outcome in octogenarians undergoing aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. 2013 Mar;22(2):177-83. Cited in: Pubmed; PMID 23798205.

74. Thalji NM, Suri RM, Daly RC, Greason KL, Dearani JA, Stulak JM, Joyce LD, Burkhart HM, Pochettino A, Li Z, Frye RL, Schaff HV. The prognostic impact of

concomitant coronary artery bypass grafting during aortic valve surgery: implications for revascularization in the transcatheter era. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;149(2):451-60. Epub 20140917. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.08.073. Cited in: Pubmed; PMID 25308117.

75. Formica F, Mariani S, D'Alessandro S, Singh G, Di Mauro M, Cerrito MG, Messina LA, Scianna S, Papesso F, Sangalli F. Does additional coronary artery bypass grafting to aortic valve replacement in elderly patients affect the early and long-term outcome? *Heart Vessels.* 2020 Apr;35(4):487-501. Epub 20191018. doi:10.1007/s00380-019-01519-6. Cited in: Pubmed; PMID 31642980.

76. Sakakura R, Asai T, Suzuki T, Kinoshita T, Enomoto M, Kondo Y, Shiraishi S. Outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis, with or without concomitant coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Jun;67(6):510-517. Epub 20181217. doi:10.1007/s11748-018-1053-4. Cited in: Pubmed; PMID 30560397.

77. Takagi K, Arinaga K, Takaseya T, Otsuka H, Shojima T, Shintani Y, Zaima Y, Saku K, Oryoji A, Hiromatsu S. Aortic valve replacement with or without concomitant coronary artery bypass grafting in very elderly patients aged 85 years and older. *Heart Vessels.* 2020 Oct;35(10):1409-1418. Epub 20200511. doi:10.1007/s00380-020-01620-1. Cited in: Pubmed; PMID 32394242.

78. Lund O, Nielsen TT, Pilegaard HK, Magnussen K, Knudsen MA. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Sep;100(3):327-37. Cited in: Pubmed; PMID 2391969.

79. Mullany CJ, Elveback LR, Frye RL, Pluth JR, Edwards WD, Orszulak TA, Nassef LA, Jr., Riner RE, Danielson GK. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Jul;10(1):66-72. doi:10.1016/s0735-1097(87)80161-4. Cited in: Pubmed; PMID 3496372.

80. Czer LS, Gray RJ, Stewart ME, De Robertis M, Chaux A, Matloff JM. Reduction in sudden late death by concomitant revascularization with aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Mar;95(3):390-401. Cited in: Pubmed; PMID 3343849.

81. lung B, Michel PL, de Pamphilis O, Drissi MF, Tsezana R, Vahanian A, Acar J. [Prognosis after aortic valve replacement for aortic valve stenosis with or without associated coronary lesions]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1993 Feb;86(2):231-6. Pronostic apres remplacement valvulaire aortique pour retrecissement aortique avec ou sans lesions coronaires associees. Cited in: Pubmed; PMID 8363425.

82. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Thoracic S, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with

valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):e84-231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857. Cited in: Pubmed; PMID 16880336.

83. Ruzicka DJ, Eichinger WB, Hettich IM, Bleiziffer S, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic performance of the new St. Jude Medical Epic Supra porcine bioprosthesis in comparison to the Medtronic Mosaic on the basis of patient annulus diameter. *J Heart Valve Dis*. 2008 Jul;17(4):426-33; discussion 434. Cited in: Pubmed; PMID 18751473.

84. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB, Valve Academic Research C. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):6-23. Epub 20121016. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.002. Cited in: Pubmed; PMID 23084102.

85. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449. Cited in: Pubmed; PMID 21670242.

86. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schomig A, Kastrati A. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012 Mar 20;125(11):1424-31. Epub 20120217. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060871. Cited in: Pubmed; PMID 22344040.

87. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 9;60(15):1438-54. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.001. Cited in: Pubmed; PMID 23036636.

88. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr;41(4):734-44; discussion 744-5. Epub 20120229. doi:10.1093/ejcts/ezs043. Cited in: Pubmed; PMID 22378855.

89. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon

R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jun;15(6):816-22; discussion 822-3. doi:10.1016/s1010-7940(99)00106-2. Cited in: Pubmed; PMID 10431864.

90. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Sep;46(3):400-8; discussion 408. Epub 20140226. doi:10.1093/ejcts/ezu033. Cited in: Pubmed; PMID 24574449.

91. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, Di Bartolomeo R, Parolari A. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(1):22-9. Epub 20121001. doi:10.1093/eurheartj/ehs342. Cited in: Pubmed; PMID 23028171.

92. Baumgartner H. The 2017 ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease : What is new and what has changed compared to the 2012 guidelines? *Wien Klin Wochenschr.* 2018 Mar;130(5-6):168-171. Epub 20171205. doi:10.1007/s00508-017-1297-5. Cited in: Pubmed; PMID 29209824.

93. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr., Otto CM. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Apr;30(4):372-392. doi:10.1016/j.echo.2017.02.009. Cited in: Pubmed; PMID 28385280.

94. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):e147-239. Epub 20130605. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019. Cited in: Pubmed; PMID 23747642.

95. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJ, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW, Councils of the American Association for Thoracic S, Society of Thoracic S, European Association for Cardio-Thoracic S, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve M. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Apr;135(4):732-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.12.002. Cited in: Pubmed; PMID 18374749.

96. Ugur M, Suri RM, Daly RC, Dearani JA, Park SJ, Joyce LD, Burkhart HM, Greason KL, Schaff HV. Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Nov;148(5):1940-6. Epub 20140115. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.12.051. Cited in: Pubmed; PMID 24530199.

97. Bavaria JE, Desai ND, Cheung A, Petracek MR, Groh MA, Borger MA, Schaff HV. The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: results from a global, multicenter, prospective clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb;147(2):590-7. Epub 20130307. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.087. Cited in: Pubmed; PMID 23477687.
98. Conte J, Weissman N, Dearani JA, Bavaria J, Heimansohn D, Dembitsky W, Doyle D. A North American, prospective, multicenter assessment of the Mitroflow aortic pericardial prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jul;90(1):144-152 e1-3. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.108. Cited in: Pubmed; PMID 20609765.
99. Asch FM, Heimansohn D, Doyle D, Dembitsky W, Ferdinand FD, Swanson J, Dearani JA, Weissman NJ. Mitroflow aortic bioprosthesis 5-year follow-up: north american prospective multicenter study. *Ann Thorac Surg.* 2012 Oct;94(4):1198-203. Epub 20120720. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.04.090. Cited in: Pubmed; PMID 22818964.
100. Wendt D, Thielmann M, Plicht B, Assmann J, Price V, Neuhauser M, Jakob H. The new St Jude Trifecta versus Carpentier-Edwards Perimount Magna and Magna Ease aortic bioprosthesis: is there a hemodynamic superiority? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 May;147(5):1553-60. Epub 20130716. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.05.045. Cited in: Pubmed; PMID 23870159.
101. Roberts WC, Roberts CC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hamman BL, Matter GJ, Henry AC, 3rd, Hebler RF, Jr. Effect of coronary bypass and valve structure on outcome in isolated valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2012 May 1;109(9):1334-40. Epub 20120301. doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.028. Cited in: Pubmed; PMID 22386959.
102. Byrne JG, Leacche M, Unic D, Rawn JD, Simon DI, Rogers CD, Cohn LH. Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery ("hybrid approach") for patients with complex coronary and valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 4;45(1):14-8. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.050. Cited in: Pubmed; PMID 15629366.
103. Brinster DR, Byrne M, Rogers CD, Baim DS, Simon DI, Couper GS, Cohn LH. Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate coronary disease ("hybrid approach"). *Am J Cardiol.* 2006 Dec 1;98(11):1501-3. Epub 20061013. doi:10.1016/j.amjcard.2006.08.010. Cited in: Pubmed; PMID 17126658.
104. Santana O, Funk M, Zamora C, Escolar E, Lamas GA, Lamelas J. Staged percutaneous coronary intervention and minimally invasive valve surgery: results of a hybrid approach to concomitant coronary and valvular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep;144(3):634-9. Epub 20111210. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.11.008. Cited in: Pubmed; PMID 22154788.
105. Aranki SF, Rizzo RJ, Couper GS, Adams DH, Collins JJ, Jr., Gildea JS, Kinchla NM, Cohn LH. Aortic valve replacement in the elderly. Effect of gender and coronary artery disease on operative mortality. *Circulation.* 1993 Nov;88(5 Pt 2):II17-23. Cited in: Pubmed; PMID 8222150.

106. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG, Rajeswaran J, Marwick T, Griffin B, Johnston DR, Sabik JF, 3rd, Blackstone EH. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 26;61(8):837-48. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.049. Cited in: Pubmed; PMID 23428216.
107. Li Z, Anderson I, Amsterdam EA, Young JN, Parker J, Armstrong EJ. Effect of coronary artery disease extent on contemporary outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013 Dec;96(6):2075-82. Epub 20130923. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.07.035. Cited in: Pubmed; PMID 24070699.
108. Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, Casselman F, Adjedj J, Van Praet F, Stockman B, Degrieck I, Trimarco B, Wijns W, De Bruyne B, Barbato E. Clinical Outcome of Patients with Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease Not Treated According to Current Recommendations. *J Cardiovasc Transl Res*. 2016 Apr;9(2):145-52. Epub 20160216. doi:10.1007/s12265-016-9680-6. Cited in: Pubmed; PMID 26883368.
109. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095. Cited in: Pubmed; PMID 28886620.
110. Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Mar;15(3):513-6. doi:10.1097/01.asn.0000115398.92270.30. Cited in: Pubmed; PMID 14978152.
111. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease HBPRCC, Epidemiology, Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2154-69. doi:10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80. Cited in: Pubmed; PMID 14581387.
112. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1478-83. doi:10.1056/NEJM200005183422003. Cited in: Pubmed; PMID 10816185.

113. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):100-5. doi:10.1161/01.cir.0000020222.63035.c0. Cited in: Pubmed; PMID 12093777.
114. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working G. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):245-52. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x. Cited in: Pubmed; PMID 12081584.
115. Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: closing in on the target. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1664-6. doi:10.1097/01.asn.0000128365.76153.5b. Cited in: Pubmed; PMID 15153579.
116. Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2556-72. doi:10.1097/01.asn.0000087640.94746.47. Cited in: Pubmed; PMID 14514733.
117. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1;137(7):563-70. doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007. Cited in: Pubmed; PMID 12353943.
118. Kirmani BH, Mazhar K, Fabri BM, Pullan DM. Comparison of the EuroSCORE II and Society of Thoracic Surgeons 2008 risk tools. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Dec;44(6):999-1005; discussion 1005. Epub 20130304. doi:10.1093/ejcts/ezt122. Cited in: Pubmed; PMID 23462818.
119. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*. 2016 Nov 15;118(10):1574-1582. Epub 20160823. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.024. Cited in: Pubmed; PMID 27687052.
120. Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, Trivedi U, Bryan A, Treasure T, Cooper G, Pagano D, Buchan I, Bridgewater B. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart*. 2012 Nov;98(21):1568-72. Epub 20120821. doi:10.1136/heartjnl-2012-302483. Cited in: Pubmed; PMID 22914533.
121. Provenchere S, Chevalier A, Ghodbane W, Bouleti C, Montravers P, Longrois D, lung B. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PLoS One*. 2017;12(11):e0187056. Epub 20171116. doi:10.1371/journal.pone.0187056. Cited in: Pubmed; PMID 29145434.
122. Craver JM, Weintraub WS, Jones EL, Guyton RA, Hatcher CR, Jr. Predictors of mortality, complications, and length of stay in aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation*. 1988 Sep;78(3 Pt 2):185-90. Cited in: Pubmed; PMID 3261658.

123. Hogue CW, Jr., Murphy SF, Schechtman KB, Davila-Roman VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation*. 1999 Aug 10;100(6):642-7. doi:10.1161/01.cir.100.6.642. Cited in: Pubmed; PMID 10441102.
124. Salazar JD, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz LM, Doty JR, Petrofski JA, Baumgartner WA. Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001 Oct;72(4):1195-201; discussion 1201-2. doi:10.1016/s0003-4975(01)02929-0. Cited in: Pubmed; PMID 11603436.
125. Almassi GH, Sommers T, Moritz TE, Shroyer AL, London MJ, Henderson WG, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Stroke in cardiac surgical patients: determinants and outcome. *Ann Thorac Surg*. 1999 Aug;68(2):391-7; discussion 397-8. doi:10.1016/s0003-4975(99)00537-8. Cited in: Pubmed; PMID 10475402.
126. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, Metz S, Falk V, Mohr FW. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003 Feb;75(2):472-8. doi:10.1016/s0003-4975(02)04370-9. Cited in: Pubmed; PMID 12607656.
127. Whitlock R, Healey JS, Connolly SJ, Wang J, Danter MR, Tu JV, Novick R, Fremes S, Teoh K, Khera V, Yusuf S. Predictors of early and late stroke following cardiac surgery. *CMAJ*. 2014 Sep 2;186(12):905-11. Epub 20140721. doi:10.1503/cmaj.131214. Cited in: Pubmed; PMID 25047983.
128. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, Group ESCSD, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419. Cited in: Pubmed; PMID 28886622.
129. Goeddel LA, Frank SM, Stepan J. Blood Transfusions in Cardiac Surgery: Balancing Science and Art. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Jun;32(3):1233-1235. Epub 20180131. doi:10.1053/j.jvca.2018.01.019. Cited in: Pubmed; PMID 29456050.
130. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, Radovancevic B, McAllister HA, Jr., Cooley DA. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999 Oct;39(10):1070-7. doi:10.1046/j.1537-2995.1999.39101070.x. Cited in: Pubmed; PMID 10532600.
131. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO, Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1559-67. doi:10.1001/jama.2010.1446. Cited in: Pubmed; PMID 20940381.

132. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC, Investigators TI. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):997-1008. doi:10.1056/NEJMoa1403612. Cited in: Pubmed; PMID 25760354.

133. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, de Medicis E, McGuinness S, Royse A, Carrier FM, Young PJ, Villar JC, Grocott HP, Seeberger MD, Fremes S, Lellouche F, Syed S, Byrne K, Bagshaw SM, Hwang NC, Mehta C, Painter TW, Royse C, Verma S, Hare GMT, Cohen A, Thorpe KE, Juni P, Shehata N, Investigators T, Perioperative Anesthesia Clinical Trials G. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2133-2144. Epub 20171112. doi:10.1056/NEJMoa1711818. Cited in: Pubmed; PMID 29130845.

134. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71. Cited in: Pubmed; PMID 11786451.

135. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Boer C. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):79-111. doi:10.1093/ejcts/ezx325. Cited in: Pubmed; PMID 29029100.

136. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic S, the European Association of Cardiothoracic A, Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Pagano D. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Feb;32(1):88-120. Epub 20170930. doi:10.1053/j.jvca.2017.06.026. Cited in: Pubmed; PMID 29029990.

137. Schlachtenberger G, Deppe AC, Gerfer S, Choi YH, Zeriouh M, Liakopoulos O, Wahlers TCW. Major Bleeding after Surgical Revascularization with Dual Antiplatelet Therapy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Dec;68(8):714-722. None declared. Epub 20200627. doi:10.1055/s-0040-1710508. Cited in: Pubmed; PMID 32593177.

138. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators P, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. Epub 20090830. doi:10.1056/NEJMoa0904327. Cited in: Pubmed; PMID 19717846.

139. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, Investigators T-T. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. Epub 20071104. doi:10.1056/NEJMoa0706482. Cited in: Pubmed; PMID 17982182.

140. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2933-44. Epub 20111116. doi:10.1093/eurheartj/ehr422. Cited in: Pubmed; PMID 22090660.
141. Alghamdi AA, Moussa F, Fremes SE. Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? Systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2007 May-Jun;22(3):247-56. doi:10.1111/j.1540-8191.2007.00402.x. Cited in: Pubmed; PMID 17488432.
142. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746. Cited in: Pubmed; PMID 11519503.
143. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators C. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000 Aug 8;102(6):624-9. doi:10.1161/01.cir.102.6.624. Cited in: Pubmed; PMID 10931801.
144. Williams ML, He X, Rankin JS, Slaughter MS, Gammie JS. Preoperative hematocrit is a powerful predictor of adverse outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a report from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2013 Nov;96(5):1628-34; discussion 1634. Epub 20130920. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.06.030. Cited in: Pubmed; PMID 24055236.
145. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF, 3rd, Blackstone EH, McCrae KR, Koch CG. The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Dec;146(6):1480-1487 e6. Epub 20130830. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.06.033. Cited in: Pubmed; PMID 23998782.
146. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med*. 2005 Aug;33(8):1749-56. doi:10.1097/01.ccm.0000171531.06133.b0. Cited in: Pubmed; PMID 16096452.
147. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Ballotta A, Pelissero G. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jan;89(1):11-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.07.078. Cited in: Pubmed; PMID 20103197.
148. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current

practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jun;125(6):1438-50. doi:10.1016/s0022-5223(02)73291-1. Cited in: Pubmed; PMID 12830066.

149. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1608-16. doi:10.1097/01.CCM.0000217920.48559.D8. Cited in: Pubmed; PMID 16607235.

150. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2006 May;81(5):1650-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.12.037. Cited in: Pubmed; PMID 16631651.

151. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003 Sep;76(3):784-91; discussion 792. doi:10.1016/s0003-4975(03)00558-7. Cited in: Pubmed; PMID 12963200.

152. Loo G, Li L, Sabik JF, 3rd, Rajeswaran J, Blackstone EH, Koch CG. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep;144(3):654-662 e4. Epub 20120414. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.03.058. Cited in: Pubmed; PMID 22507841.

153. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurry TL, Isbell JM, Rich JB, Speir AM, Quader MA, Kron IL, Kern JA, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Services Quality I. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jul;156(1):66-74 e2. Epub 20180404. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.109. Cited in: Pubmed; PMID 29706372.

154. Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? *Ann Thorac Surg.* 2008 Nov;86(5):1557-62. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.07.114. Cited in: Pubmed; PMID 19049749.

155. Ohmes LB, Di Franco A, Guy TS, Lau C, Munjal M, Debois W, Li Z, Krieger KH, Schwann AN, Leonard JR, Girardi LN, Gaudino M. Incidence, risk factors, and prognostic impact of re-exploration for bleeding after cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017 Dec;48:166-173. doi:10.1016/j.ijsu.2017.10.073. Cited in: Pubmed; PMID 29104127.

156. Elassal AA, Al-Ebrahim KE, Debis RS, Ragab ES, Faden MS, Fatani MA, Allam AR, Abdulla AH, Bukhary AM, Noaman NA, Eldib OS. Re-exploration for bleeding after cardiac surgery: reevaluation of urgency and factors promoting low rate. *J Cardiothorac Surg.* 2021 Jun 7;16(1):166. Epub 20210607. doi:10.1186/s13019-021-01545-4. Cited in: Pubmed; PMID 34099003.

157. Harky A, Joshi M, Gupta S, Teoh WY, Gatta F, Snosi M. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: a Comprehensive Literature Review. *Braz J*

Cardiovasc Surg. 2020 Apr 1;35(2):211-224. Epub 20200401. doi:10.21470/1678-9741-2019-0122. Cited in: Pubmed; PMID 32369303.

158. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2444-53. Epub 20090427. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011. Cited in: Pubmed; PMID 19398670.

159. Corredor C, Thomson R, Al-Subaie N. Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Jan;30(1):69-75. Epub 20150715. doi:10.1053/j.jvca.2015.07.013. Cited in: Pubmed; PMID 26482483.

160. Hu J, Chen R, Liu S, Yu X, Zou J, Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Jan;30(1):82-9. Epub 20150610. doi:10.1053/j.jvca.2015.06.017. Cited in: Pubmed; PMID 26482484.

161. Almashrafi A, Elmontsri M, Aylin P. Systematic review of factors influencing length of stay in ICU after adult cardiac surgery. *BMC Health Serv Res*. 2016 Jul 29;16:318. Epub 20160729. doi:10.1186/s12913-016-1591-3. Cited in: Pubmed; PMID 27473872.

162. Widyastuti Y, Stenseth R, Wahba A, Pleym H, Videm V. Length of intensive care unit stay following cardiac surgery: is it impossible to find a universal prediction model? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Nov;15(5):825-32. Epub 20120724. doi:10.1093/icvts/ivs302. Cited in: Pubmed; PMID 22833511.

163. Lei Q, Chen L, Jin M, Ji H, Yu Q, Cheng W, Li L. Preoperative and intraoperative risk factors for prolonged intensive care unit stay after aortic arch surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Dec;23(6):789-94. Epub 20090903. doi:10.1053/j.jvca.2009.05.028. Cited in: Pubmed; PMID 19729322.

164. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke K, England M, Konertz W, Spies C. Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long-term-survival. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):880-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.09.077. Cited in: Pubmed; PMID 16488688.

165. Messaoudi N, De Cocker J, Stockman B, Bossaert LL, Rodrigus IE. Prediction of prolonged length of stay in the intensive care unit after cardiac surgery: the need for a multi-institutional risk scoring system. *J Card Surg*. 2009 Mar-Apr;24(2):127-33. doi:10.1111/j.1540-8191.2008.00716.x. Cited in: Pubmed; PMID 18793238.

166. Tu JV, Mazer CD, Levinton C, Armstrong PW, Naylor CD. A predictive index for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. *CMAJ*. 1994 Jul 15;151(2):177-85. Cited in: Pubmed; PMID 8039063.

167. Wong DT, Cheng DC, Kustra R, Tibshirani R, Karski J, Carroll-Munro J, Sandler A. Risk factors of delayed extubation, prolonged length of stay in the intensive care unit, and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: a new cardiac risk score. *Anesthesiology*. 1999 Oct;91(4):936-44. doi:10.1097/00000542-199910000-00012. Cited in: Pubmed; PMID 10519495.

168. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of prolonged ICU stay after on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):88-95. Epub 20030920. doi:10.1007/s00134-003-1950-5. Cited in: Pubmed; PMID 14504725.
169. Bashour CA, Yared JP, Ryan TA, Rady MY, Mascha E, Leventhal MJ, Starr NJ. Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery patients after prolonged intensive care. *Crit Care Med.* 2000 Dec;28(12):3847-53. doi:10.1097/00003246-200012000-00018. Cited in: Pubmed; PMID 11153625.
170. Rosenfeld R, Smith JM, Woods SE, Engel AM. Predictors and outcomes of extended intensive care unit length of stay in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Card Surg.* 2006 Mar-Apr;21(2):146-50. doi:10.1111/j.1540-8191.2006.00196.x. Cited in: Pubmed; PMID 16492273.
171. Atoui R, Ma F, Langlois Y, Morin JF. Risk factors for prolonged stay in the intensive care unit and on the ward after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2008 Mar-Apr;23(2):99-106. doi:10.1111/j.1540-8191.2007.00564.x. Cited in: Pubmed; PMID 18304122.
172. Mazer CD, Byrick RJ, Sibbald WJ, Chovaz PM, Goodman SJ, Girotti MJ, Hall JK, Pagliarello J. Postoperative utilization of critical care services by cardiac surgery: a multicenter study in the Canadian healthcare system. *Crit Care Med.* 1993 Jun;21(6):851-9. doi:10.1097/00003246-199306000-00012. Cited in: Pubmed; PMID 8504652.
173. Speir AM, Kasirajan V, Barnett SD, Fonner E, Jr. Additive costs of postoperative complications for isolated coronary artery bypass grafting patients in Virginia. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1):40-5; discussion 45-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.03.076. Cited in: Pubmed; PMID 19559186.
174. Al-Ebrahim K. Knowing the cost of cardiac surgical complications: Does it really reduce them or improve quality? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Jun;139(6):1667; author reply 1667-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.08.064. Cited in: Pubmed; PMID 20494197.
175. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Sep;138(3):687-93. Epub 20090419. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.02.021. Cited in: Pubmed; PMID 19698857.
176. Ang LB, Veloria EN, Evanina EY, Smaldone A. Mediastinitis and blood transfusion in cardiac surgery: a systematic review. *Heart Lung.* 2012 May;41(3):255-63. Epub 20111001. doi:10.1016/j.hrtlng.2011.07.012. Cited in: Pubmed; PMID 21963297.
177. DeAnda A, Jr., Basu R, Cheung AT, Shaw A. The Economic Consequences of Cardiac Surgery Associated Acute Renal Dysfunction After Heart Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Winter;33(4):1001-1007. Epub 20201110. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.11.014. Cited in: Pubmed; PMID 33186738.

178. Newcomb AE, Dignan R, McElduff P, Pearse EJ, Bannon P. Bleeding After Cardiac Surgery Is Associated With an Increase in the Total Cost of the Hospital Stay. *Ann Thorac Surg.* 2020 Apr;109(4):1069-1078. Epub 20200102. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.11.019. Cited in: Pubmed; PMID 31904370.
179. Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MF, Hammond J. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res.* 2011 May 31;11:135. Epub 20110531. doi:10.1186/1472-6963-11-135. Cited in: Pubmed; PMID 21627788.
180. Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2008 Jan-Jun;11(1):15-9. doi:10.4103/0971-9784.38444. Cited in: Pubmed; PMID 18182754.
181. Svensson LG, D'Agostino RS. "J" incision minimal-access valve operations. *Ann Thorac Surg.* 1998 Sep;66(3):1110-2. doi:10.1016/s0003-4975(98)00655-9. Cited in: Pubmed; PMID 9769014.
182. Soltesz EG, Cohn LH. Minimally invasive valve surgery. *Cardiol Rev.* 2007 May-Jun;15(3):109-15. doi:10.1097/01.crd.0000233769.92470.75. Cited in: Pubmed; PMID 17438376.
183. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y, Investigators R. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 9;60(15):1340-8. Epub 20120919. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.043. Cited in: Pubmed; PMID 22999717.
184. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB, 3rd, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ, Jr., Nicolela EL, Jr., Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D, Jr., Gusmao M, Staico R, Costa JR, Jr., de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL, Investigators OT. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA.* 2013 Dec 18;310(23):2510-22. doi:10.1001/jama.2013.282183. Cited in: Pubmed; PMID 24177257.
185. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2016 Jan 7;37(2):189-97. Epub 20150901. doi:10.1093/eurheartj/ehv381. Cited in: Pubmed; PMID 26330426.
186. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Nov;50(5):849-856. Epub 20160512. doi:10.1093/ejcts/ezw149. Cited in: Pubmed; PMID 27174551.
187. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D,

Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of Preoperative Use of Ticagrelor With or Without Aspirin Compared With Aspirin Alone in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA Cardiol.* 2016 Nov 1;1(8):921-928. doi:10.1001/jamacardio.2016.3028. Cited in: Pubmed; PMID 27653165.

188. Hansson EC, Rexius H, Dellborg M, Albertsson P, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Oct;46(4):699-705; discussion 705. Epub 20140130. doi:10.1093/ejcts/ezt662. Cited in: Pubmed; PMID 24482383.

189. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 8;57(6):672-84. Epub 20101230. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.029. Cited in: Pubmed; PMID 21194870.

190. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, Lenarz LA. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jul 31;60(5):388-96. Epub 20120523. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.030. Cited in: Pubmed; PMID 22633653.

191. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events T. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004 Sep 7;110(10):1202-8. Epub 20040816. doi:10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B. Cited in: Pubmed; PMID 15313956.

192. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy.* 2008 Mar;28(3):376-92. doi:10.1592/phco.28.3.376. Cited in: Pubmed; PMID 18294117.

193. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinovski V, Tekkis P, Foale R, Casula R, Glenville B, Darzi A. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart.* 2006 Apr;92(4):531-2. doi:10.1136/hrt.2004.058396. Cited in: Pubmed; PMID 16537769.

194. Stone GW, Clayton TC, Mehran R, Dangas G, Parise H, Fahy M, Pocock SJ. Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial. *Am Heart J.* 2012 Mar;163(3):522-9. doi:10.1016/j.ahj.2011.11.016. Cited in: Pubmed; PMID 22424026.

195. Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, Vis MM, Baan J, Jr., Koch KT, Peters RJ, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 13;63(18):1866-75. Epub 20140319. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.069. Cited in: Pubmed; PMID 24657697.

196. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik JF, 3rd. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg*. 2011 Jun;91(6):1780-90. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.105. Cited in: Pubmed; PMID 21619974.

197. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von Heymann C, Hofmann N, Rickli H, Spannagl M, Ziegler B, Verheugt F, Huber K. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*. 2011 May;105(5):743-9. Epub 20110324. doi:10.1160/TH10-04-0217. Cited in: Pubmed; PMID 21437351.

198. S. Fleßa OG, M. Krohn, P. Schabbel, k. Aurich, A. Greinacher. Cost of Full Blood Donations – An Exemplary Analysis. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2016. Deutsch

199. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U, Surgical, Clinical Outcome Research G. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014 Dec;113(6):970-6. Epub 20140910. doi:10.1093/bja/aeu315. Cited in: Pubmed; PMID 25209096.

200. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M, Investigators P-DS. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1025-1034. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5. Cited in: Pubmed; PMID 28290994.

201. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57(2):173-80. Epub 20101124. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024. Cited in: Pubmed; PMID 21111555.

202. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. Epub 20201217. doi:10.1161/CIR.0000000000000932. Cited in: Pubmed; PMID 33332149.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Roman Mirzayev, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer begleitenden koronaren Herzerkrankung auf den chirurgischen Aortenklappenersatz / Influence of concomitant coronary artery disease on surgical aortic valve replacement“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/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

## **8 Lebenslauf**

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

## 9 Danksagung

Im Rahmen meiner Promotion möchte ich mich bei den folgenden Personen herzlich bedanken:

Zuallererst möchte ich Herrn Professor Dr. med. Volkmar Falk, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums der Charité und Direktor der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie herzlich danken.

Ich bedanke mich recht herzlich bei meinem direkten Betreuer und Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Herko Grubitzsch für die Möglichkeit zu promovieren und für seine exzellente fachliche sowie persönliche Betreuung. Ich bin ihm für seine Geduld und kompetente Unterstützung bei jeglichen theoretischen und praktischen Fragen, die sich im Laufe meiner Promotion stellten, sehr dankbar.

Ferner gilt meinem Zweitbetreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Christ für die stets freundliche und kompetente Betreuung großes Dankeschön.

Ebenso gilt mein Dank Herrn I. Wamala für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Studienergebnisse und Frau Dr. Dörte Huscher des Instituts für Biometrie und klinischen Epidemiologie der Charité bei der statistischen Beratung.

Einen herzlichen Dank an unser Oberärzteteam - Dr. med. Simon Dushe, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Holinski, Priv.-Doz. Dr. med. Simon Sündermann und Facharzt - Dr. med. Ibrahim Etem Caliskan für Ihre Unterstützung und Beantwortung zahlreicher Fragen und Probleme, die sich im Zuge der Promotion ergaben. Ein besonderer Dank gilt den Assistenzärzten/-innen der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité.

Auch danke ich herzlich meinem guten Freund Elvin Rajabov für seine kompetente Unterstützung bei jeglichen großen und kleinen Problemen sowie Fragen.

Zuletzt und am meisten danke ich meiner Familie von ganzem Herzen – Meine Eltern, mein Bruder, meine Frau Aynur! Die Doktorarbeit ist meiner Frau gewidmet. Ohne ihren bedingungslosen Rückhalt und unermüdliche Unterstützung hätte ich die Anfertigung der Promotion nicht geschafft.

# 10 Bescheinigung von Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

**Name, Vorname:** Mirzayev, Roman  
**Emailadresse:** roman.mirzayev@charite.de  
**Matrikelnummer:** keine, Status Mitarbeiter (PersNr [REDACTED])  
**PromotionsbetreuerIn:** PD Dr. Herko Grubitzsch  
**Promotionsinstitution / Klinik:** CC11 Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Virchowweg 10 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562172  
Frank.konietschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Roman Mirzayev innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 10.05.2021
- Termin 2: 09.06.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Vor- und Nachteile Propensity-Score versus klassisches Matching
- Überprüfung des erfolgreichen Matching zwischen 2 Gruppen, Darstellung der Ergebnisse, Präsentation der Patientencharakteristika der vollständigen und gematchten Gruppen
- Gruppenvergleiche kategorialer Variablen mit Chi<sup>2</sup>- oder Fisher-Test, temporäres Aggregieren seltener Merkmalsausprägungen für Tests bei Gruppenvergleichen
- statistisches Vergleichen gematchter Gruppen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 31.10.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Dr. Dörte Huscher

[REDACTED]  
Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

