

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum  
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner

## **Evaluation der biologischen Carpentier-Edwards Perimount Aortenklappenprothese hinsichtlich Hämodynamik, Frühmortalität und Langzeithaltbarkeit.**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Tarik Al Saydali  
aus Minden

Hamburg 2024

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.12.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alexander Schwoerer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Detter**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Arbeitshypothese und Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1. Einführung in die Thematik .....	8
1.2. Historischer Hintergrund .....	9
1.3. Aortenklappenvitien.....	10
1.4. Aortenklappenersatz .....	15
1.5. Biologische Herzklappen.....	16
1.5.1. Nicht gestentete Prothesen .....	17
1.5.2. Gestentete Prothesen.....	18
1.5.3. Aufbau der Carpentier-Edwards Perimount Klappenprothese .....	18
1.5.4. Relevante Faktoren für die Auswahl der Klappenprothese .....	19
1.6. Klappenbedingte Komplikationen.....	20
1.6.1. Strukturelle Klappendegeneration (SVD) .....	20
1.6.2. Nicht-strukturelle Klappendysfunktion (NSVD).....	21
1.6.3. Prothesenendokarditis (PVE) .....	23
1.6.4. Thromboembolische Ereignisse .....	24
1.7. Zielsetzung der Arbeit .....	24
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>26</b>
2.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien ... ..	26
2.2. Datenerfassung .....	26
2.2.1. Erfassung der demographischen, prä-, intra- und postoperativen Daten. 26	
2.2.2. Erfassung und Durchführung des Follow-up .....	27
2.3. Operative Techniken .....	29
2.4. Postoperatives Management .....	31
2.5. Statistische Analyse .....	31
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
3.1. Patientenkollektiv und demographische Daten .....	33
3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	33
3.1.2. Risikofaktoren und Komorbiditäten.....	33
3.2. Präoperative Daten .....	35
3.2.1. Präoperative echokardiographische Befunde.....	35

3.2.2. Präoperative Risikoeinschätzung .....	37
3.2.3. Operative Dringlichkeit .....	37
3.3. Intraoperative Daten.....	38
3.3.1. Operativer Zugangsweg .....	38
3.3.2. Begleiteingriffe.....	38
3.3.3. Implantierte Klappengrößen und Daten zum Prothesen-Patienten- Mismatch .....	39
3.3.4. Operations-, Bypass- und Aortenklemmzeiten .....	40
3.4. Postoperative Daten.....	40
3.4.1. Beatmungsdauer und Krankenhausaufenthalt .....	40
3.4.2. Perioperative Komplikationen.....	41
3.4.3. Postoperative echokardiographische Befunde .....	41
3.4.4. Frühmortalität .....	45
3.4.5. Einflussfaktoren auf die Frühmortalität .....	46
3.5. Follow-up.....	48
3.5.1. Langzeitüberleben .....	48
3.5.2. Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben.....	49
3.5.3. Klappenbezogene Ereignisse .....	52
3.5.4. Re-Operationen .....	52
3.5.5. Einflussfaktoren auf klappenbedingte Re-Operationen .....	55
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>56</b>
4.1. Hämodynamik .....	56
4.2. Frühmortalität .....	57
4.3. Langzeitüberleben und Re-Operationen .....	60
4.3.1. Langzeitüberleben .....	60
4.3.2. Klappenbedingte Re-Operationen .....	63
4.4. Schlussfolgerung.....	65
<b>5. Limitationen der Studie .....</b>	<b>67</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>68</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>81</b>



<b>10. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>84</b>
<b>12. Lebenslauf .....</b>	<b>85</b>
<b>13. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>87</b>
<b>14. Appendix .....</b>	<b>88</b>

Für meinen Vater

## **Arbeitshypothese und Fragestellung**

Zielsetzung der retrospektiven Promotionsarbeit ist es, die Evaluation der biologischen Carpentier-Edwards Perimount Aortenklappenprothese hinsichtlich ihrer Hämodynamik, den perioperativen Ergebnissen und der Langzeithaltbarkeit zu evaluieren. Hierfür sind konsekutiv alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 2004 bis September 2013 am Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf eine entsprechende Aortenklappenprothese erhalten haben, untersucht worden.

Zur Beurteilung der Carpentier-Edwards Perimount Aortenklappenprothese werden verschiedene prä- und intraoperative Einflussfaktoren auf die Frühmortalität, das Langzeitüberleben und die Re-Operationsrate begutachtet. Unter anderem soll untersucht werden, ob das Patientenalter zum Implantationszeitpunkt, die Prothesengröße und ein vorliegender Prothesen-Patienten-Mismatch einen Einfluss auf das Auftreten klappenbezogener Komplikationen haben. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckt sich über eine Zeitspanne von bis zu 15 Jahren. Als Grundlage für die Studie dienen zu verarbeitende Daten aus prä-, peri- und postoperativen Untersuchungsbefunden.

Folgende Hypothesen werden der Arbeit zugrunde gelegt:

### **Hypothese 1:**

Die Perimount Bioprothese ist charakterisiert durch günstige hämodynamische Eigenschaften und eine lange Haltbarkeit.

### **Hypothese 2:**

Das Patientenalter zum Implantationszeitpunkt, die Prothesengröße und das Vorliegen eines Prothesen-Patienten-Mismatch sind Einflussfaktoren für die Mortalität und das Auftreten klappenbezogener Komplikationen.

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung in die Thematik

Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) mit Perikard-Bioprothesen ist eine bewährte Behandlungsmethode der hochgradigen Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz. In den letzten Jahren wurden biologische Herzklappenprothesen auch zunehmend bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren implantiert (Niclauss et al. 2013). Die Haltbarkeit der eingesetzten Klappenprothesen, prothesenbezogene Antikoagulationstherapie sowie die Berücksichtigung des Patientenwunsches spielen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle (Bagur et al. 2017, Stock et al. 2018). Auch die Tatsache, dass Re-Operationen in minimal-invasiver Technik durchgeführt werden können, beeinflusst die Auswahl der Prothese zugunsten biologischer Ersatzklappen (Paradis et al. 2015).

Die deutliche Zunahme der Implantation von Perikard-Bioprothesen korreliert darüber hinaus mit der Änderung der Richtlinien des American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) aus dem Jahr 2014 (Nishimura et al. 2014) und 2020 (Otto et al. 2021). Die Richtlinien nennen das Patientenalter nicht mehr als primäres Leitkriterium und führten somit zu einer Präferenz biologischer Herzklappen gegenüber mechanischen Prothesen auch bei jüngeren Patienten. Insbesondere in der Altersgruppe 50 - 65 Jahre ist es daher sinnvoll bei der Auswahl der entsprechenden Ersatzklappe neben individuellen medizinischen Patientenfaktoren (z. B. Frage nach Kontraindikationen bzgl. Antikoagulation) und klappenbezogenen Faktoren (z. B. Langzeitdaten und Haltbarkeit der Perikard-Bioprothesen) auch den Patientenwunsch zu berücksichtigen.

In mehreren Studien wurde eine längere Haltbarkeit biologischer Prothesen der zweiten und dritten Generation ermittelt (Bourguignon et al. 2016, Johnston et al. 2015). Als Grund hierfür wurde eine geringere Klappendegeneration (SVD) angegeben durch eine spezifische Anti-Kalzifizierungs-Behandlung und physiologische Fixations-Verfahren bei gleichzeitig verbesserten hämodynamischen Eigenschaften von Rinderperikardklappen, welches zu einer Reduktion des Risikos für eine Re-Operation führen soll (Bourguignon et al. 2016, Johnston et al. 2015).

Die Daten in Bezug auf die Langzeithaltbarkeit von biologischen Aortenklappenprothesen sind abhängig vom Prothesentyp und Alter des Patienten (Joshi et al. 2014, Kalra et al. 2017, Saleeb et al. 2014). So wurden beispielsweise

bei der Mitroflow Perikard-Bioprothese vermehrt frühe strukturelle Klappendegenerationen innerhalb der ersten vier Jahren postoperativ nachgewiesen (Alvarez et al. 2009, Senage et al. 2014, Issa et al. 2018, Diaz et al. 2017). Bei anderen Klappentypen ist dies jedoch nicht der Fall (Bagur et al. 2017). Diese Diskrepanz veranschaulicht die Notwendigkeit einer individuellen und prothesenspezifischen Evaluation im Rahmen der Prothesenauswahl (Otto et al. 2021). Folglich ist es Ziel dieser Arbeit die Carpentier-Edwards Perimount Aortenklappenprothese hinsichtlich hämodynamischer Eigenschaften, Degeneration und Langzeithaltbarkeit zu prüfen. Dabei steht ein Nachbeobachtungszeitraum von 2622 Patientenjahren zur Verfügung.

## **1.2. Historischer Hintergrund**

Im September 1952 gelang dem US-amerikanischen Chirurgen Charles A. Hufnagel zum weltweit ersten Mal der operative Ersatz der Aortenklappe bei einer Patientin mit Aortenklappeninsuffizienz. Bei der verwendeten mechanischen Herzklappe handelte es sich um eine Acrylball-Prothese, die in die Aorta descendens eingesetzt wurde (Chaikof 2007). Mit der Einführung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch Gibbon im Jahre 1954 waren fortan Eingriffe am offenen Herzen möglich. Harken führte 1960 den ersten orthotopen Austausch der Aortenklappe mittels einer mechanischen Kugelklappenprothese durch (Harken et al. 1960). Nur wenig später fand 1962 durch Ross erstmalig ein Homograft-Aortenklappenersatz statt (Ross 1962). Es folgten weitere Ansätze, die den Ersatz der Nativklappe durch Verwendung von gerüsttragenden Schweine-Herzklappen (Xenografts) aufzeigten (Binet et al. 1965, Zuhdi et al. 1974). Die Evaluationen der implantierten Bioprothesen der ersten Generation zeigten jedoch initial eine unbefriedigende Langzeithaltbarkeit (Bortolotti et al. 1987). Erst durch spezielle Verfahren zur Fixierung biologischen Gewebes mittels Formalin und Glutaraldehyd sowie durch spezifische Anti-Kalzifizierungs-Behandlungen ließen sich im Rahmen der zweiten Generation verbesserte Langzeitergebnisse erzielen (Carpentier et al. 1968). Zeitgleich wurden auch die mechanischen Klappenprothesen weiterentwickelt, die 1969 in Form von Kippscheibenprothesen und 1977 als Doppelflügelklappen eingeführt wurden (Bjork 1970, Nicoloff et al. 1981). Den nächsten Meilenstein setzte David, der sich 1990 mit dem Einsatz nicht-gestenteter Schweineklappen befasste (David et al. 1990).

Langzeitstudien konnten jedoch keinen Vorteil hinsichtlich einer längeren Haltbarkeit von nicht-gestenteten im Vergleich zu gestenteten Bioprothesen zeigen (Dunning et al. 2007, Kallikourdis und Jacob 2007). Heutzutage werden bei chirurgischem Aortenklappenersatz am häufigsten gestentete Bioprothesen implantiert, die aus mit Glutaraldehyd behandeltem Rinderperikard bestehen, das auf der Innenseite des Stents angebracht ist (dritte Generation) (Buja und Jagdish 2022). Mit der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) erfuhr die Herzklappenchirurgie in jüngster Zeit eine erneute große Neuerung (Webb et al. 2007). Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology empfehlen eine TAVI bei älteren Menschen über 75 Jahren und Hochrisikopatienten mit einem EuroSCORE II über 4% (Vahanian et al. 2021).

### **1.3. Aortenklappenvitien**

#### Angeborene und erworbene Herzklappenerkrankungen

Differenziert wird zwischen angeborenen und erworbenen Funktionsstörungen der Aortenklappe, wobei die Mehrzahl der Klappendefekte erworben ist. Zu den häufigsten kongenitalen Aortenklappenvitien gehört die bikuspidale Aortenklappe. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung liegt bei 0,9 - 1,4% und beschreibt eine Klappenvariante, die nur zwei der physiologischen drei Taschenklappen aufweist (Freeman und Otto 2005, Netter 2014). Erworbene Herzklappenfehler gewinnen aufgrund des zunehmenden Durchschnittsalters der Bevölkerung an Bedeutung. Sie sind zumeist die Folge degenerativer oder entzündlicher Prozesse und äußern sich als Aortenklappenstenose (AS) oder -insuffizienz (AI) oder einer Kombination aus beiden.

#### Aortenklappenstenose

Unter der Aortenklappenstenose (AS) versteht man die Verengung der Aortenklappenöffnungsfläche. Sie ist die am häufigsten auftretende Herzklappenerkrankung in Industrienationen und tritt vermehrt bei Männern in Erscheinung. Eine kongenitale bikuspidale Klappenkonfiguration kann durch die Malformation und ein turbulentes Strömungsmuster bereits frühzeitig eine AS entwickeln. Fehlgebildete monokuspidale Klappen liegen seltener vor. Deformierte Klappen weisen entweder bereits zum Zeitpunkt der Geburt eine Stenose auf oder

verengen oft frühzeitig (Netter 2014). Die erworbene AS stellt prozentual den größten Anteil dar, insbesondere im höheren Alter. Aufgrund dessen gewinnen sie im Rahmen des demographischen Wandels an Relevanz (Carabello und Paulus 2009). Die Prävalenz in der Bevölkerung wird bei Patienten über 65 Jahren mit 1,4% und über 75 Jahren mit 4,1% angegeben (Rahimtoolo et al. 2007). Als vorrangige Ursache wird mit über 80% die altersabhängige, kalzifizierende Degeneration der Aortenklappe benannt, die durch Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und eine Hyperlipidämie begünstigt wird (Iung et al. 2003). Pathogenetisch kommt es zunächst zu einer Kalzifizierung, ausgehend von den aortennahen Inserationsrändern der Taschenklappen. Dies führt zu einem Verlust ihrer Elastizität und konsekutiv zur Verkleinerung der Aortenöffnungsfläche durch die Rigidität der Klappensegel. Die AS ist in den meisten Fällen langsam fortschreitend und kann lange asymptomatisch bleiben. Nur wenige Patienten beklagen eine frühzeitige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Bei leichter und moderater Ausprägung bleiben die Patienten oftmals über Jahre beschwerdefrei. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Erstdiagnose liegt bei 2 - 3 Jahren nach dem Auftreten erster Symptome (Nishimura et al. 2014). Erst in einem deutlich fortgeschrittenen Stadium treten die Leitsymptome Belastungsdyspnoe, Belastungsangina und Synkopen unter Belastung auf.

Gemäß der Leitlinie des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) wird die AS bezüglich ihres Schweregrades in vier Stadien eingeteilt (**Tabelle 1.1**).

**Tabelle 1.1:** Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

Stenosegrad	$\Delta P_{\text{mean}}$ (mmHg)	AÖF (cm <sup>2</sup> )	$v_{\text{max}}$ (m/s)	Symptomatik
normal	< 5	3,0 – 4,0	≤ 2,5	asymptomatisch
leicht	< 20	3 > 1,5	2,6 – 2,9	asymptomatisch
mittel	20-39	1,0 – 1,5	3,0 – 4,0	meist asymptomatisch
schwer	> 40	< 1,0	> 4,0	evtl. asymptomatisch / symptomatisch

AÖF, Aortenöffnungsfläche;  $\Delta P_{\text{mean}}$ , mittlerer systol. Druckgradient;  $v_{\text{max}}$ , maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe. Quelle: In Anlehnung an Otto, C.M., et al., 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation, 2021. 143(5), e72-e227

Gemäß der American Heart Association wird ein operativer Aortenklappenersatz (AKE) bei symptomatischen Patienten empfohlen, sobald es zu einem Auftreten einer belastungsabhängigen Dyspnoe, Synkope oder Angina pectoris in Verbindung mit hohen transvalvulären Druckgradienten kommt ( $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40 \text{ mmHg}$ ,  $v_{\text{max}} \geq 4,0 \text{ m/s}$ ). Asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS, die eine verminderte Ejektionsfraktion (LVEF) von kleiner 50% aufweisen, wird ebenso der AKE empfohlen (**Tabelle 1.2**).

**Tabelle 1.2: Empfehlungen für den Zeitpunkt einer operativen Intervention bei AS**

Empfehlung	Klasse
AKE wird empfohlen bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS und erhöhten Druckgradienten, die eine symptomatische Vorgeschichte aufweisen oder Symptome unter Belastung zeigen.	I
AKE wird empfohlen bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) < 50%.	I
AKE ist indiziert bei Patienten mit schwerer AS, die sich aufgrund einer weiteren Erkrankung einer Herzoperation unterziehen.	I
AKE ist angemessen bei asymptomatischen Patienten mit sehr schwerer AS und geringem Operationsrisiko.	Ila
AKE ist angemessen bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und verminderter Belastungstoleranz.	Ila
AKE ist angemessen bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS (mit niedrigen Gradienten) und reduzierter LVEF.	Ila
AKE ist angemessen bei symptomatischen, normotensiven Patienten mit schwerer AS (mit niedrigen Gradienten) und einer LVEF $\geq 50\%$ , wenn eine Klappenverengung die wahrscheinlichste Ursache für die Symptome ist.	Ila
AKE ist angemessen bei Patienten mit moderater AS, die sich aufgrund einer weiteren Erkrankung einer Herzoperation unterziehen müssen.	Ila
AKE kann in Betracht gezogen werden bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung bei geringem Operationsrisiko.	Ilb

AS = Aortenstenose; AKE = Aortenklappenersatz; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Klassen-Kriterien: I, der zu erwartende Nutzen überwiegt dem Risiko. Die Prozedur/Behandlung sollte durchgeführt werden. Ila, der zu erwartende Nutzen überwiegt voraussichtlich dem Risiko. Die Prozedur/Behandlung durchzuführen ist angemessen. Ilb, der zu erwartende Nutzen überwiegt wahrscheinlich dem Risiko. Die Prozedur/Behandlung kann in Betracht gezogen werden.  
Quelle: aus dem Englischen in Anlehnung an Otto, C.M., et al., 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation, 2021. 143(5), e72-e227



Die Mortalität im Rahmen des isolierten chirurgischen Aortenklappenersatzes wird in der Literatur mit ca. 3% angegeben und ist signifikant höher bei simultanen Begleit-Operationen (Netter 2014). In den meisten Fällen ist die Kalzifikation der Klappensegel so weit fortgeschritten, dass ein Klappenersatz erforderlich wird (Hirner 2008).

### Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) beschreibt die Unfähigkeit der Aortenklappe sich regelhaft zu schließen. Das Vorkommen in der Normbevölkerung ist im Vergleich zur AS deutlich geringer. Auch bei der AI sind vorwiegend Männer (3:1 Verhältnis zu Frauen) betroffen (Braunwald 2005). Differenziert wird zwischen einer angeborenen und einer erworbenen AI sowie einer akuten und chronischen Verlaufsform. Die angeborene relevante AI ist selten, allerdings können fehlgebildete Klappenkonfigurationen schon vor dem 30. Lebensjahr eine unzureichende Koaptation der Klappensegel begünstigen. Die erworbene, akute Insuffizienz entsteht beispielsweise als Konsequenz vorangegangener Entzündungen (z. B. nach bakterieller Endokarditis) oder im Rahmen einer akuten Typ A Aortendissektion mit Beteiligung der Aortenwurzel und Abscherung der Kommissuren mit konsekutivem Prolaps der Aortenklappe (Solf 2012). Bikuspidale Klappenanlagen zählen ebenso zu den Ursachen einer AI, weisen jedoch neben rheumatischen Veränderungen eher einen chronischen Verlauf auf. Auch ein Aortenaneurysma im Bereich der Aortenwurzel kann durch die Anulusdilatation zu einer zentralen Insuffizienz führen. Durch den mangelhaften Schlussmechanismus der Aortenklappe kommt es pathophysiologisch zu einem diastolischen Rückfluss des Blutes (Regurgitation) in den linken Ventrikel. Bei chronischen Verläufen der AI kommt es aufgrund der dauerhaft erhöhten Volumenbelastung zu einer Dilatation des linken Ventrikels und zu einer linksventrikulären Funktionseinschränkung. Anders verhält es sich bei einer akuten AI. Der rapide Verlauf ermöglicht es der linken Herzkammer nicht sich kompensierend an die Volumenbelastung anzupassen, sodass eine akute Linksherzdekompensation die Folge sein kann (Netter 2014). **Tabelle 1.3** zeigt die Einteilung der Schweregrade der AI.

**Tabelle 1.3: Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz**

Parameter / Grad	leicht	mittel-schwer	schwer
<b>Größe des linken Ventrikels</b>	normale groß	wenig dilatiert	wenig dilatiert
<b>Breite des Insuffizienz-Jets (Farb-Doppler)</b>	< 25 % des LVOT-Durchmessers	25 - 65 % des LVOT-Durchmessers	> 65 % des LVOT-Durchmessers
<b>Durchmesser der Vena contracta (Farb-Doppler)</b>	< 3 mm	3 - 6 mm	> 6 mm
<b>Regurgitationsvolumen (Pulsed-Wave-Doppler)</b>	< 30 ml	30 - 60 ml	> 60 ml
<b>Regurgitationsfraktion (Pulsed-Wave-Doppler)</b>	< 30 %	30 - 50 %	> 50 %
<b>Regurgitationsfläche (Farb-Doppler)</b>	< 0,10 cm <sup>2</sup>	0,10 - 0,29 cm <sup>2</sup>	≥ 0,30 cm <sup>2</sup>

LVOT, linksventrikulärer Ausflusstrakt; Vena contracta, kleinster Durchmesser an der engsten Stelle des Insuffizienzjets.

Quelle: In Anlehnung an Otto, C.M., et al., 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation, 2021. 143(5), e72-e227

Die Therapie der AI ist in erster Linie abhängig von der vorliegenden Verlaufsform und ihrem Schweregrad. Der Zeitpunkt für eine operative Intervention in Form eines Aortenklappenersatzes ist dann zu erwägen, wenn im Rahmen einer schweren AI, unabhängig von der linksventrikulären Funktion, Symptome auftreten. Auch asymptomatischen Patienten mit einer Reduktion der LVEF < 50% stellen eine Klasse I Indikation dar. Erkrankte, die eine schwere LV-Dilatation mit einem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser von > 50 mm vorweisen sowie Patienten, die sich aus anderen Gründen einer Herzoperation unterziehen, stellen eine Klasse IIa Indikation zur Operation dar gemäß den Leitlinien der American Heart Association (**Tabelle 1.4**). Eine akute Verlaufsform der AI bedingt eine Notfallsituation und muss gegebenenfalls zügig mit einem Aortenklappenersatz versorgt werden.

**Tabelle 1.4: Empfehlungen für den Zeitpunkt einer operativen Intervention bei chronischer AI**

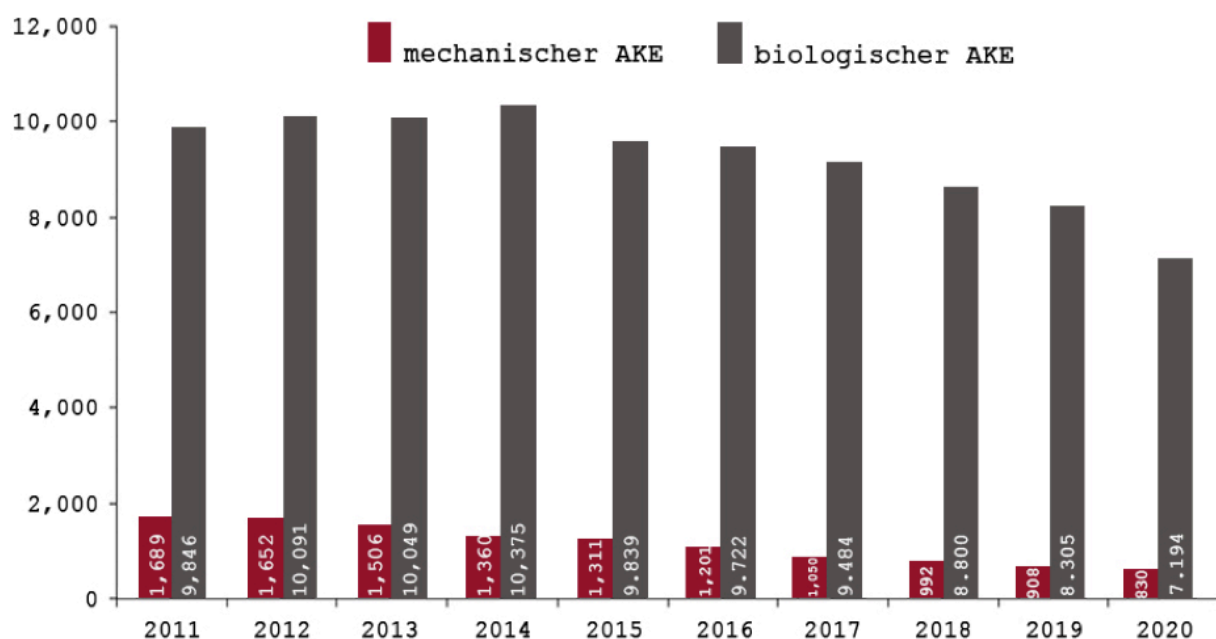
<b>Empfehlung</b>	<b>Klasse</b>
AKE ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer AI, unabhängig von der systolischen LV-Funktion.	I
AKE ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit schwerer chronischer AI und reduzierter systolischer LV-Funktion (LVEF < 50%).	I
AKE ist indiziert bei Patienten mit schwerer AI, die sich aufgrund einer weiteren Erkrankung einer Herzoperation unterziehen.	I
AKE ist angemessen bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AI und normaler LV-Funktion (LVEF ≥ 50%) sowie einer schweren LV-Dilatation (LVESD > 50mm).	Ila
AKE ist angemessen bei Patienten mit mittelschwerer AI, die sich aufgrund einer weiteren Erkrankung einer Herzoperation unterziehen.	Ila
AKE kann in Betracht gezogen werden bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AI und normaler systolischer Funktion (LVEF ≥ 50%), sowie einer progressiven schweren LV-Dilatation (LVEDD > 65mm) bei geringem Operationsrisiko.	Ilb

AI, Aorteninsuffizienz; AKE, Aortenklappenersatz; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD, linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; Klassen-Kriterien: I, der zu erwartende Nutzen überwiegt dem Risiko. Die Prozedur/Behandlung sollte durchgeführt werden. Ila, der zu erwartende Nutzen überwiegt voraussichtlich dem Risiko. Die Prozedur/Behandlung durchzuführen ist angemessen. Ilb, der zu erwartende Nutzen überwiegt wahrscheinlich dem Risiko. Die Prozedur/Behandlung kann in Betracht gezogen werden. Quelle: In Anlehnung an Otto, C.M., et al., 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Circulation, 2021. 143(5), e72-e227

## **1.4. Aortenklappenersatz**

Der chirurgische Ersatz der Aortenklappe erfolgt durch die Implantation einer biologischen oder mechanischen Klappenprothese. Die diversen Prothesentypen variieren in Bezug auf ihren Aufbau, den verwendeten Materialien sowie in den Eigenschaften hinsichtlich Langzeithaltbarkeit, Thrombogenität und Hämodynamik. Entsprechend früheren Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology wurden bei Patienten unter 60 Jahren mechanische Prothesen empfohlen (Nishimura et al. 2014). Grund hierfür war in erster Linie die überlegene

Haltbarkeit des mechanischen Klappenersatzes bei der gleichzeitig hohen Lebenserwartung dieser Patienten. Allerdings erfordern mechanische Klappen, im Gegensatz zu Bioprothesen, die Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (z. B. Marcumar®), da sie aufgrund ihrer Oberfläche ein deutlich höheres Thromboserisiko aufweisen. Darüber hinaus kommt es durch die Mechanik der künstlichen Segel während des Klappenschlusses zu einem charakteristischen, klickenden Geräusch („Prothesenklick“), das je nach Modell unterschiedlich stark hörbar ist und von Betroffenen als störend empfunden werden kann (Oterhals et al. 2013). **Abbildung 1.1** zeigt, dass im Laufe der Jahre der Anteil an mechanischen AKEs in Deutschland deutlich abgenommen hat.



**Abbildung 1.1:** Eingriffe des isolierten Aortenklappenersatzes (AKE) in Deutschland 2011-2020.

Abbildung in Anlehnung an Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J, German Heart Surgery Report 2020 The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (<https://www.dgthg.de/sites/default/files/GermanHeartSurgeryReport2020.pdf>; Stand 01.04.2024)

## 1.5. Biologische Herzklappen

Bioprothesen haben gegenüber mechanischen Prothesen den Vorteil, dass sie keine lebenslange Antikoagulation benötigen, da deutlich weniger Klappenthrombosen auftreten. Eine Gabe von VKA ist im Allgemeinen bei Bioprothesen in Aortenposition nicht notwendig. Bei Patienten mit biologischem Mitralklappenersatz wird eine kurzfristige Gabe von VKA für lediglich 3 Monate empfohlen bis eine ausreichende

Endothelialisierung stattgefunden hat (Roudaut et al. 2007, Otto et al. 2021). Anschließend wird die Medikation auf eine dauerhafte Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure 100 mg / Tag umgestellt. Biologische Aortenklappen sind somit prädestiniert für die Verwendung bei Patienten, bei denen eine lebenslange Antikoagulation kontraindiziert ist (z. B. Patienten mit nachweislicher Unverträglichkeit, Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung sowie Erkrankte, bei denen das Blutungsrisiko im Vordergrund steht) sowie bei älteren Patienten ab 65 Jahren (Otto et al. 2021, Hoffmann 2008). Dennoch ist zu beachten, dass biologische Herzklappen hinsichtlich ihrer Langzeithaltbarkeit gegenüber den mechanischen Klappen unterlegen sind (Goldstone et al. 2017). Als Grund wird die strukturelle Klappendegeneration der Bioprothesen angegeben, die bei jüngeren Patienten früher auftreten kann (Borger et al. 2006, Hoffmann 2008). Je nach Herkunft des biologischen Materials wird differenziert zwischen heterologen (xenogenen), homologen und autologen Herzklappen. Heterologe Aortenklappen sind tierischen Ursprungs und werden entweder vom Schwein entnommen oder aus dem Perikard vom Rind hergestellt. Es existieren Bioprothesen, die auf einem flexiblen Grundgerüst aus Kunststoff oder Metall fixiert sind (gestentet) und solche, die ohne zusätzliches Gerüst auskommen (stentless). Bei den homologen Aortenklappen (sog. Homografts) handelt es sich um antibiotika- oder kryo-konservierte Transplantate, die von Organspendern zur Verfügung gestellt werden. Die Herstellung autologer, aus körpereigenem Gewebe bestehenden, Aortenklappenprothesen befindet sich bis dato in einem experimentellen Stadium (Sodian et al. 2006).

#### 1.5.1. Nicht gestentete Prothesen

Gerüstoffreie Aortenklappenprothesen (stentless) verzichten zugunsten einer größeren effektiven Öffnungsfläche (EOA) und geringerer transvalvulärer Gradienten auf den Vorteil einer größeren Stabilität mittels „Stent“ (Lange 2013). Die Implantationstechnik einer stentlosen Bioprothese ist deutlich anspruchsvoller als die der gestenteten Herzklappen und folglich mit einer verlängerten Ischämiezeit des Herzens verknüpft. Stentlose Herzklappen sind vorrangig bei Patienten mit kleinem Aortenannulus und erhöhtem Risiko für einen Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) indiziert (Fleerackers et al. 2018).

### 1.5.2. Gestentete Prothesen

Gestentete Aortenklappenprothesen bestehen typischerweise aus biologischem Gewebe, einem Stent und einem Nahtring aus synthetischem Gewebe, mit dem die Herzklappe in den Aortenannulus eingenäht wird (Lange 2013). Der Stent verleiht der Bioprothese eine verbesserte strukturelle Stabilität und erleichtert somit die Implantation. Als nachteilig anzuführen ist, dass die Gerüstkonstruktion zusätzlichen Platz einnimmt, welches eine Verringerung der EOA nach sich zieht. Dies kann bei ungünstiger Diskrepanz zwischen Patienten- und Prothesengröße zu höheren transvalvulären Druckgradienten über der Bioprothese führen (van der Straaten et al. 2016).

### 1.5.3. Aufbau der Carpentier-Edwards Perimount Klappenprothese

Die gestentete Carpentier-Edwards Perimount Klappenprothese (CEP), speziell das Modell „Standard 2900“, besteht aus Rinderperikardgewebe und ist seit 1981 erhältlich. Der Stent der Klappe ist aufgebaut aus einem korrosionsbeständigen, verwindungssteifen Drahtrahmen, der sich zusammensetzt aus einer Kobalt-Chrom-Nickel-Legierung (Elgiloy™) und einem Überzug mit Polyestergewebe. Die Basis des Nahtrings wird gebildet aus Polytetrafluorethylen (PTFE; auch „Teflon“ genannt) und ist umgeben von Silikonkautschuk. Mithilfe dieser speziellen Beschichtung soll das biokompatible Einwachsen des Nahtrings begünstigt werden (Edwards Lifesciences 2019).

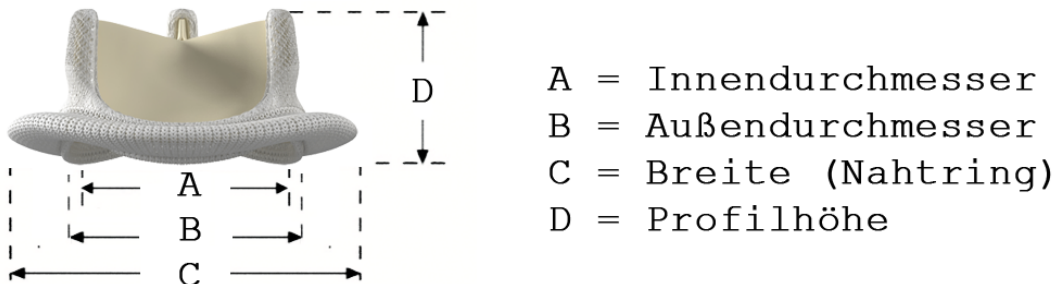


**Abbildung 1.2:** Aufbau der Carpentier-Edwards Perimount, Modell: Standard 2900.

Quelle: Mylotte, D. et al., *Transcatheter heart valve implantation for failing surgical bioprotheses: technical considerations and evidence for valve-in-valve procedures*. Heart, 2013. **99** (World Medical Association): p. 960-7.

Die Vorbehandlung der CEP verläuft nach der patentierten XenoLogiX-Behandlung. Diese sieht die routinemäßige Fixierung des Perikardgewebes mit 0,625 % Glutaraldehyd vor sowie die Entfernung von Phospholipiden aus dem bovinen

Klappenanteil. Letzteres erfolgt mithilfe eines Verfahrens der Ethanol-Konservierung und intendiert durch die nahezu vollständige Extraktion der Phospholipide das Risiko einer postoperativen Klappenkalzifizierung weitestgehend zu senken (Cunanan et al. 2001).



**Abbildung 1.3:** Darstellung der Perimount-Maße, Modell: Standard 2900

Quelle: Modifiziert nach *The Aortic Valve Guide*. 2010, Edwards Lifesciences: Irvine, USA.

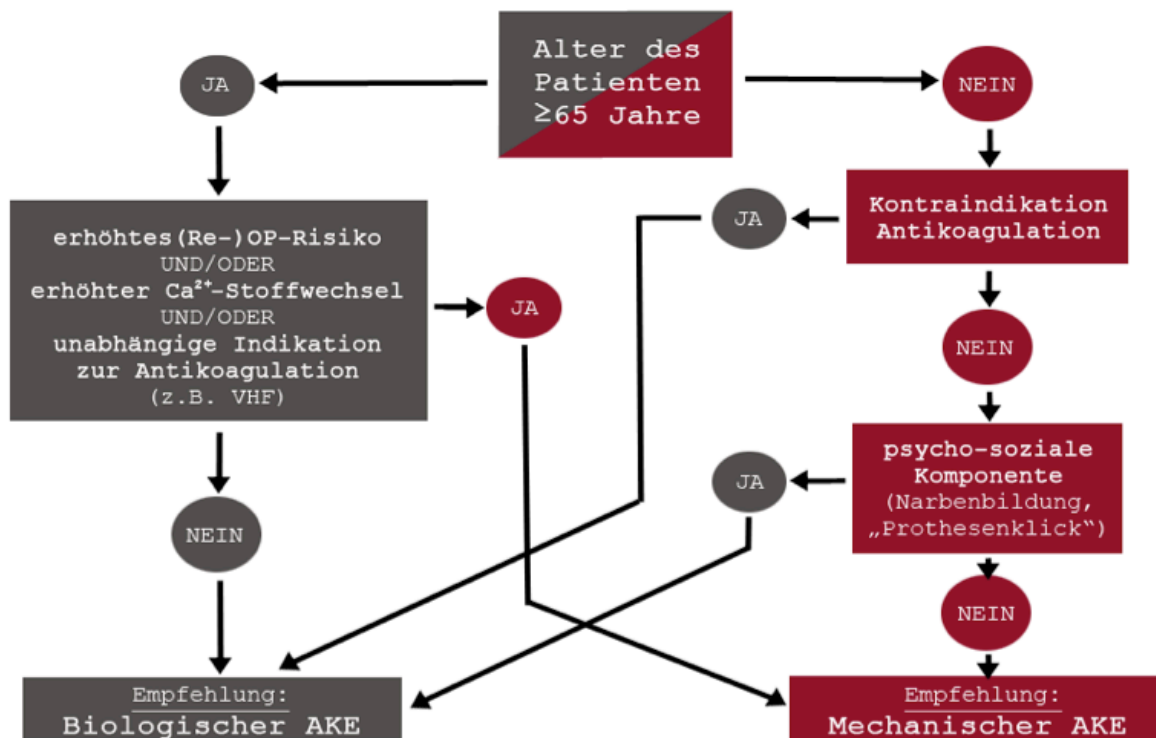
**Tabelle 1.5:** Maße der Carpentier-Edwards Perimount, Modell: Standard 2900

Modell / Größe	A Ø (innen)	B Ø (außen)	C Breite (Nahtring)	D Profilhöhe
19	18	19	26	14
21	20	21	28	15
23	22	23	31	16
25	24	25	32	17
27	26	27	35	18
29	28	29	37	19

Ø = Durchmesser; alle Angaben in mm; Dimensionen von A, B, C und D s. Abb. 1.3.

#### 1.5.4. Relevante Faktoren für die Auswahl der Klappenprothese

Die Überlebensraten nach chirurgischem Aortenklappenersatz sind bei biologischen und mechanischen Prothesentypen annähernd vergleichbar. Demnach muss von den behandelnden Ärzten interdisziplinär und unter Berücksichtigung der Wünsche und Vorstellungen des Patienten sowie des individuellen Risikoprofils, die im jeweiligen Fall am ehesten geeignete Herzklappe ermittelt werden (Hirner 2008). Die Wahl, ob vorzugsweise eine biologische oder mechanische Klappe implantiert wird, hängt maßgeblich von den Faktoren Alter (Lebenserwartung) und Kontraindikation für eine dauerhafte Antikoagulation ab. **Abbildung 1.4** zeigt eine Empfehlung zur Auswahl des richtigen Prothesentyps.



**Abbildung 1.4:** Relevante Faktoren für die Auswahl des Prothesentyps bei AKE.

Abbildung in Anlehnung an Hirner 2008.

## 1.6. Klappenbedingte Komplikationen

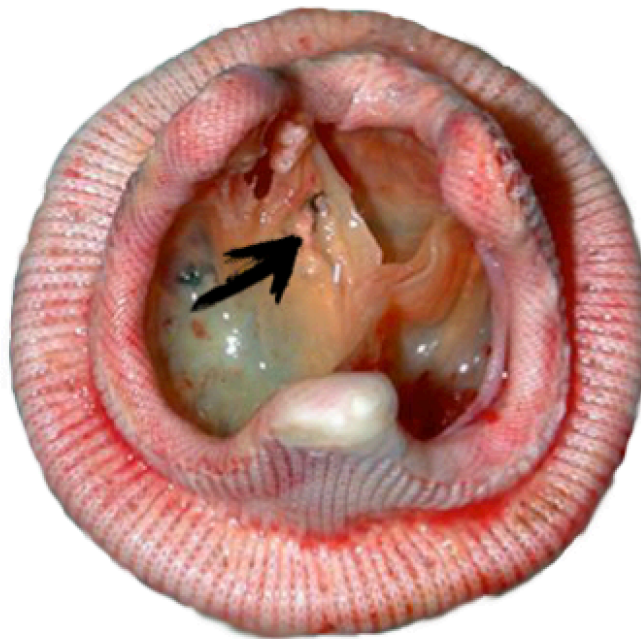
Differenziert werden sollte zwischen primär klappenbedingte Komplikationen und gegebenenfalls durch den Eingriff an der Aortenklappe begünstigten sekundären Komplikationen (z. B. perioperativer Myokardinfarkt, Perikarderguss, Nachblutungen oder Wundheilungsstörungen). Biologische Aortenklappen können durch verschiedene Mechanismen geschädigt werden. Es wird unterteilt in strukturelle und nicht-strukturelle Klappendysfunktionen, Endokarditiden sowie thromboembolische und Blutungskomplikationen (Capodanno et al. 2017).

### 1.6.1. Strukturelle Klappendegeneration (SVD)

Unter der strukturellen Klappendegeneration (structural valve deterioration, SVD) versteht man erworbene Veränderungen der Aortenklappenbioprothese, die gekennzeichnet sind durch eine Schädigung oder eine Degeneration der Klappentaschen oder der sie stützenden Strukturen (Stent, Aufhängung). Konsekutiv führen diese Veränderungen zu einer Verdickung, Verkalkung, einem Riss oder Abriss des Prothesenklappenmaterials und schließlich zu hämodynamischen



Dysfunktionen, die sich in Form einer relevanten Stenose oder Insuffizienz manifestieren kann (Dvir et al. 2018). Die häufigste Ursache für die Fehlfunktion bzw. das Versagen biologischer Herzklappen ist die fortschreitende Degeneration der Prothese infolge von Kalzifizierung (**Abbildung 1.5**). Spontane Einrisse oder auch das Abreißen eines Prothesensegels begünstigen eine akute Verschlechterung. Das Ausmaß der Degeneration steht im Zusammenhang mit der Nutzungsdauer des Klappenersatzes und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der operativen Prozedur. Sie ist signifikant höher bei Patienten jüngeren Alters (Hoffmann 2008). Die Auswirkungen einer strukturellen Klappendegeneration resultieren in einer dauerhaften Dysfunktion der Prothese und sind oft irreversibel. Demnach ist im fortgeschrittenen Stadium das Mittel der Wahl die erneute Operation mit einem Austausch der defekten Prothese (Capodanno et al. 2017).



**Abbildung 1.5:** Beispiel einer strukturellen Klappendegeneration (SVD) nach chirurgischem AKE: Kalzifizierte Aortenklappenprothese mit Segelausriss

Quelle: Cremer, P.C., et al., Early Bioprosthetic Valve Failure: A Pictorial Review of Rare Causes. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. 8(6): p. 737-40.

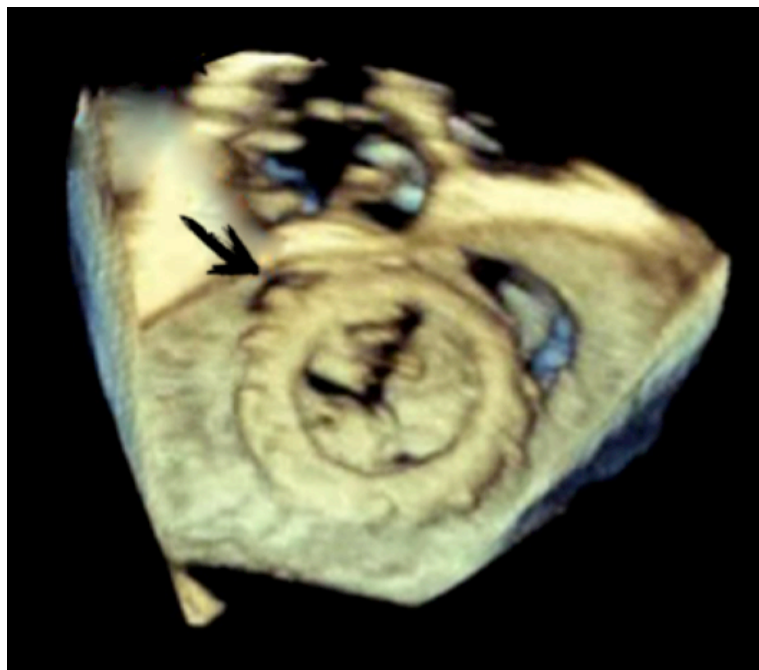
#### 1.6.2. Nicht-strukturelle Klappendysfunktion (NSVD)

Der Begriff der nicht-strukturellen Klappendysfunktion (NSVD) umfasst sämtliche Abnormitäten, die nicht auf einen unmittelbaren Defekt der Aortenklappenprothese

zurückzuführen sind und dennoch eine Dysfunktion der implantierten Klappe verursachen. Dazu zählen die paravalvuläre Leckage (PVL, **Abbildung 1.6**), falsch implantierte Prothesen, ein Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM), das Auftreten von Pannusgewebe durch „tissue ingrowth“ oder die intravaskuläre hämolytische Anämie bei PVL (Akins et al. 2008).

#### Paravalvuläre Leckage und hämolytische Anämie

Bei einer PVL handelt es sich um eine Undichtigkeit neben der Prothese (paravalvulär), die einen pathologischen Rückfluss des Blutes zwischen der Klappenprothese und der Aortenwand ermöglicht. In seltenen Fällen entsteht dabei eine hämolytische Anämie (Sabzi und Khosravi 2015), die wiederholte Bluttransfusionen erfordern und zu schweren Symptomen führen kann (Vahanian et al. 2021). Die Prävalenz kleiner (minor) und großer (major) PVL nach AKE beläuft sich auf ca. 2 - 10%, allerdings erfordern nur Lecks größerer Ausdehnung eine operative Korrektur (Liakopoulos 2017). Kleinere PVL haben eine zu vernachlässigende klinische Relevanz und werden in der Regel nur beobachtet (Englberger et al. 2005).



**Abbildung 1.6:** Echokardiographische Darstellung einer nicht-strukturellen Klappendysfunktion (NSVD) nach chirurgischem AKE: Paravalvuläre Leckage

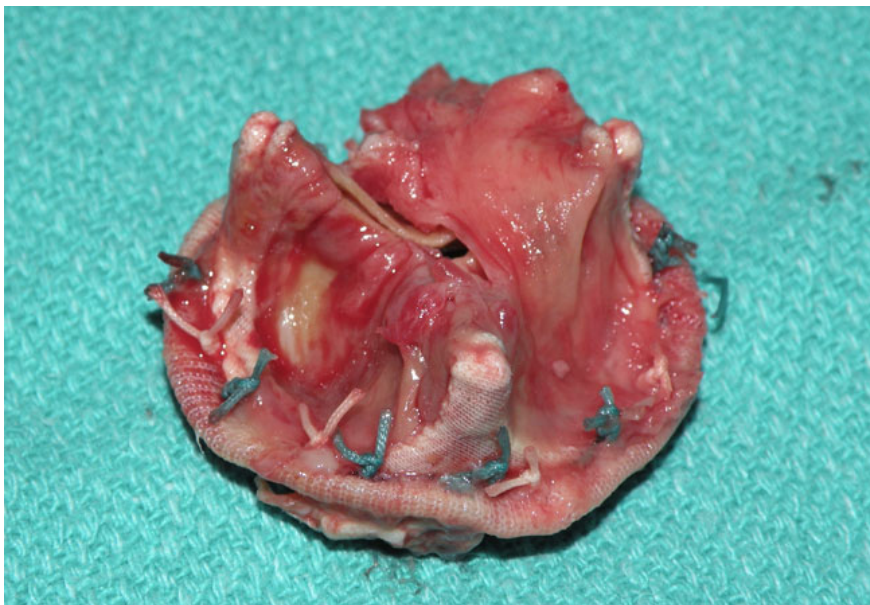
Quelle: Singh, G.D., et al., Complete Transcatheter Treatment of Degenerated Bioprosthetic Mitral Regurgitation: Transapical Paravalvular Leak Closure Followed by Transseptal Mitral Valve-in-Valve Replacement. JACC Cardiovasc Interv, 2015. 8(14): p. e229-31.

### Prothesen-Patienten-Mismatch

Definitionsgemäß bezeichnet der PPM einen Zustand, in dem die effektive Öffnungsfläche einer normal funktionierenden Prothesenklappe im Verhältnis zur Körperoberfläche (BSA) des Patienten zu klein gewählt worden ist. Folglich entstehen hohe transvalvuläre Druckgradienten, die einen signifikanten Einfluss auf die Kurz- und Langzeitmortalität haben können. Ein schwerer PPM liegt vor, wenn die indizierte EOA  $< 0,65 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$  ist, moderate Formen werden mit  $0,65 - 0,85 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$  angegeben (Pibarot 2008).

### 1.6.3. Prothesenendokarditis (PVE)

Das Auftreten von Endokarditiden nach AKE wird als Prothesenendokarditis (PVE, **Abbildung 1.7**) bezeichnet und gliedert sich in eine frühe postoperative ( $< 12$  Monate nach AKE) und in eine späte Form ( $> 12$  Monate nach AKE). In der Literatur wird die Prävalenz der PVE mit 1 - 6 % angegeben, mit einer Häufigkeit von 0,3 - 1,2 % pro Patientenjahr (Habib et al. 2015). Das kumulative Risiko weist dabei jedoch keine Unterschiede zwischen Bioprothesen und mechanischen Klappen auf. Allgemein sind Männer häufiger betroffen als Frauen und mit zunehmendem Alter erhöht sich das Risiko eine PVE zu entwickeln (Steckelberg et al. 1990).



**Abbildung 1.7:** *Prothesen-Endokarditis nach chirurgischem AKE.*

Quelle: <https://consultqd.clevelandclinic.org/prosthetic-valve-endocarditis-no-difference-with-tavr-vs-savr-analysis-shows/> Stand: 01.04.2024

Hinsichtlich der verursachenden Erreger werden die entzündlichen Prozesse vermehrt durch *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und Enterokokken ausgelöst und ereignen sich an den Klappentaschen und im Bereich der Nahtlinie der Bioprothesen (Wang et al. 2007). Mit bis zu 22,8% wird die PVE mit hohen Mortalitätsraten assoziiert. Das liegt zum einen daran, dass die konservative antibiotische Therapie eine geringe Effektivität zeigt und zum anderen der erneute Austausch der infizierten Prothese mit einem deutlich erhöhten OP-Risiko verbunden ist (Steckelberg et al. 1990, Mahesh et al. 2005).

#### 1.6.4. Thromboembolische Ereignisse

Als Ursache für eine Verlegung der Aortenklappenprothese kommt sowohl ein Thrombus als auch eine Bindegewebswucherung (Pannus) infrage. Während im Falle eines Pannus ein erneuter AKE notwendig ist, kann bei Patienten mit Blutgerinnsel <1,0 cm eine Therapie mit Antikoagulation ausreichend sein. Bei größeren Thromben oder deutlicher Symptomatik im Sinne von NYHA III-IV kann jedoch auch ein operativer Eingriff erforderlich werden (Roudaut et al. 2007, Mann 2015). Das Vorkommen von Bioprothesen-Thrombosen und Thromboembolien galt zuvor als eine relativ selten auftretende Komplikation nach chirurgischem Aortenklappenersatz, welches mit einer Häufigkeit von 0,03 - 0,38% beschrieben wurde (Puvimanasinghe et al. 2001). Durch verbesserte bildgebende Verfahren mittels 4D-Computertomographie ist es seit einigen Jahren möglich bereits (subklinische) Klappenthrombosen zu erkennen. Neuere Studien beschreiben folglich eine höhere Prävalenz mit bis zu 11,5% (Egbe et al. 2015, Chakravarty et al. 2017).

### **1.7. Zielsetzung der Arbeit**

Einleitend wurde dargestellt, dass biologische Aortenklappenprothesen vermehrt in Patienten < 65 Jahren implantiert werden. Hierbei spielt auch der Patientenwunsch eine entscheidende Rolle (Klasse I Empfehlung). Derzeit ist die Datenlage jedoch insbesondere für diese Altersgruppe kontrovers: während einerseits berichtet wird, dass das 10-Jahres-Überleben jüngerer Patienten nach biologischem AKE reduziert ist gegenüber Gleichaltrigen, die mit einer mechanischen Ersatzklappe versorgt wurden (Weber et al. 2012), existieren andererseits Studien, die im Langzeitverlauf von 15 Jahren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensrate

feststellen konnten (Schnittman et al. 2018). Diese Daten hängen insbesondere von der Art der eingesetzten Bioprothese ab. Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit, die Carpentier-Edwards Perimount Aortenklappenprothese (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) auf verschiedene prä- und intraoperative Einflussfaktoren auf die Hämodynamik, die Frühmortalität, das Langzeitüberleben und die Re-Operationsrate zu untersuchen. Im Detail soll auch geprüft werden, ob das Patientenalter zum Implantationszeitpunkt, die Prothesengröße und ein vorliegender Prothesen-Patienten-Mismatch einen Einfluss auf das Auftreten klappenbezogener Komplikationen haben.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Im Zeitraum von Januar 2004 bis September 2013 wurde in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitären Herz- und Gefäßzentrum (UHZ) in Hamburg-Eppendorf bei 2.359 Patienten elektiv, akut oder notfallmäßig ein biologischer Aortenklappenersatz durchgeführt. 614 Patienten erhielten eine Carpentier-Edwards Perimount Aortenklappe. Der jeweilige Eingriff erfolgte entweder isoliert oder kombiniert mit einer oder mehreren Begleit-Operationen, wie z. B. einem Koronararterien-Bypass, der Ersatz der Aorta ascendens oder auch die Rekonstruktion bzw. der Ersatz einer weiteren Herzklappe. Die Indikation für den Ersatz der Aortenklappe wurde im interdisziplinären Team gestellt nach den Empfehlungen der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Vahanian et al. 2012 und 2021). Neben der OP-Einwilligung liegt für jeden Studienteilnehmer eine schriftliche Einwilligung zur Weiterverarbeitung der Daten zu Forschungszwecken vor. Die Bestimmungen der Deklaration von Helsinki des Weltärzteverbandes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen wurden berücksichtigt (World Medical Association 2013). Eingeschlossen in diese Studie wurden alle 614 Patienten, denen im o. g. Zeitraum eine biologische Aortenklappe vom Typ Carpentier-Edwards Perimount implantiert wurde. Vorerkrankungen sowie Begleiteingriffe im Rahmen des Aortenklappenersatzes führten nicht zum Ausschluss aus der Studie.

### **2.2. Datenerfassung**

Die Datenerhebung erfolgte schrittweise über einen Zeitraum von Januar 2014 bis März 2019 und unterteilt sich in die Erfassung der perioperativen Daten und der Langzeitergebnisse im Rahmen des Nachuntersuchungszeitraumes (Follow-up).

#### 2.2.1. Erfassung der demographischen, prä-, intra- und postoperativen Daten

Die demographischen, prä-, intra- und postoperativen Daten wurden aus der hausinternen Software „Soarian® Clinicals“ elektronisch erfasst und in die studienspezifische Datenbank übertragen (Microsoft© Office Excel). Hierbei wurden sämtliche ärztliche Vor- und Nachuntersuchungen, OP-Berichte, Entlassungsbriefe sowie Schreiben der weiterbehandelnden Reha-Kliniken berücksichtigt. Die Daten all

jener Patienten, die vor dem 01.01.2009 operiert wurden, lagen bis dato nicht in digitaler Form vor und wurden aus dem Aktenarchiv des Universitären Herzzentrums in die o. g. Tabelle übertragen. Jedem Patienten wurde eine individuelle Fall-ID innerhalb der Microsoft® Office Excel Datenbank zugeordnet, sodass eine Identifikation der Studienteilnehmer allein anhand der Datenbank nicht gegeben war.

Die Datenbank beinhaltete folgende Daten und Parameter:

- personenbezogene Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht)
- Rahmendaten (Aufnahmedatum, Operationsdatum, Entlassungs- bzw. Todesdatum)
- kardiale Vorerkrankungen
- Grunderkrankungen
- Risikofaktoren (z. B. Nikotinkonsum, C2-Abusus)
- Risikomodelle zur Einteilung von kardialen Erkrankungen nach ihrem Schweregrad (NYHA, EuroSCORE II)
- präoperative echokardiographische Befunde
- intraoperative Daten (OP-Dringlichkeit und -dauer, operativer Zugangsweg, Aortenklammzeit, extrakorporale Zirkulationszeit)
- Daten zur Aortenklappenprothese (Hersteller, Typ, Größe)
- Daten aus der postoperativen, klinischen Nachbehandlungszeit (Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Beatmungsdauer)
- perioperative Komplikationen und Reoperation

### 2.2.2. Erfassung und Durchführung des Follow-up

Die im Follow-up erfassten Daten setzten sich im Wesentlichen zusammen aus den folgenden beiden Teilen:

1. Patienten-Fragebogen
2. transthorakale und/oder transösophageale echokardiographische Befunde

Zur Komplettierung des Follow-ups wurden Patienten, die keinen Fragebogen zurückschickten, zusätzlich telefonisch kontaktiert.

### Patienten-Fragebogen

Der im Rahmen dieser Studie entwickelte Fragebogen zielte darauf ab den postoperativen Verlauf des Patienten standardisiert zu erfassen. Er wurde auf dem Postweg versandt und beinhaltete ein unterschriebenes, personalisiertes Anschreiben, den Patienten-Fragebogen, eine Einverständniserklärung zur Informationserteilung und einen vorfrankierten Rücksendeumschlag. Der Fragebogen setzte sich zusammen aus sieben leicht verständlichen Fragen, deren Inhalt sich auf die Regelmäßigkeit der ambulanten Nachsorgeuntersuchungen, ggf. aufgetretene Komplikationen und Re-Operationen bezog. Darüber hinaus wurden die gegenwärtige Medikation des Patienten und dessen körperliche Belastbarkeit zur Bestimmung der NYHA-Klasse erfragt. Der verwendete Fragebogen ist in ungekürzter Fassung im Anhang einsehbar (siehe Appendix).

### Erfassung kardiologischer Daten

Die Aufzeichnung der echokardiographischen Befunde erfolgte entweder hausintern oder durch externe, ortsnahe Kardiologen. Auskünfte zu den weiterbehandelnden Fachärzten (Name, Anschrift, und Telefonnummer) wurden mittels des Patienten-Fragebogens eingeholt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, erfolgte die Messung der klinischen Daten, abhängig vom betreuenden Arzt, in unterschiedlichem Umfang. Zur Beurteilung des Operationserfolges und zur Einschätzung des gegenwärtigen, funktionellen Status der implantierten Bioprothese, wurden die folgenden Parameter dokumentiert:

- Datum der Untersuchung
- EKG, NYHA-Klassifikation, ggf. vorhandene Insuffizienzen der Aortenersatz- oder Mitralklappe, transvalvuläre Druckgradienten, Aortenklappenöffnungsfläche, Ejektionsfraktion, LV-Funktion, LV-Hypertrophie

Des Weiteren wurden etwaige Komplikationen und Ereignisse gemäß den international anerkannten Leitlinien zur Erfassung von Mortalität und Morbidität nach Eingriffen an den Herzklappen erfasst (Akins et al. 2008):

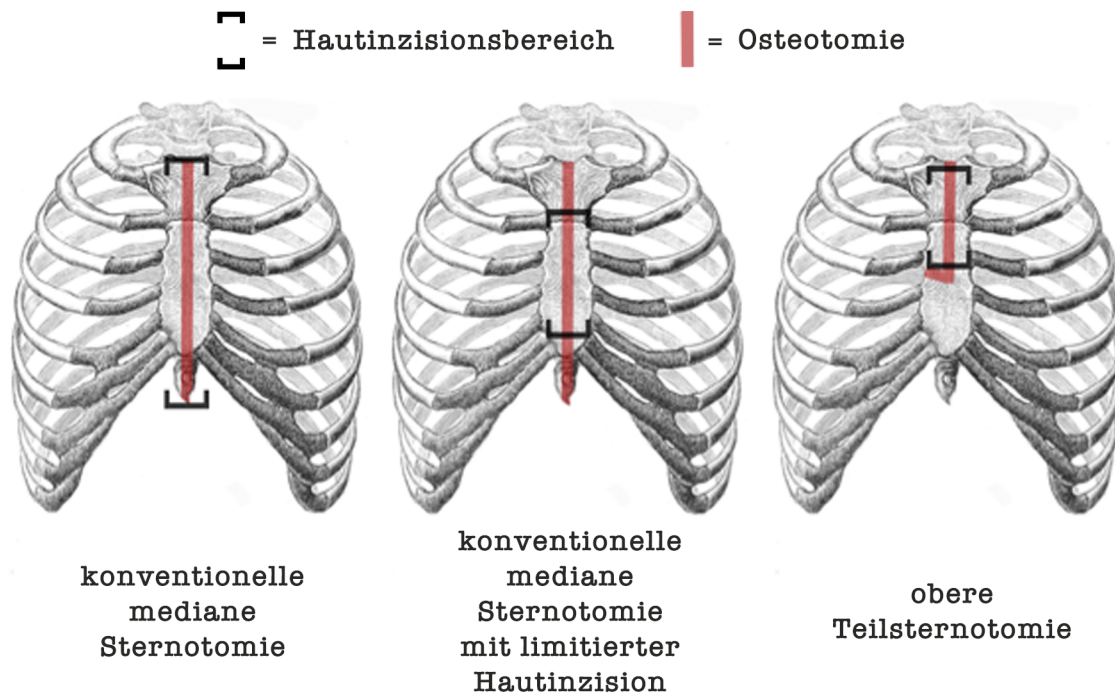


- Ereignisse, die den Aortenklappenersatz betreffen: Klappendegeneration, Thromboembolie, Klappenthrombose, Prothesenendokarditis, paravalvuläre Leckage, PPM
- MACCE-Rate: Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskulär-bedingter Tod
- Klappenbedingte Re-Operationen (oder andere) und deren Indikation
- Tod (Datum), Todesursache differenziert nach kardialen und nicht-kardialen Ereignissen, Sepsis, Multiorganversagen, Tumor, sonstiges

Die Sterblichkeit der Patienten wird systematisiert angegeben als Gesamt-, Früh- und Spätmortalität. Das Versterben eines Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ wird als „früh“, darüber hinaus ( $\geq 30$  Tage) als „spät“ beschrieben (Akins et al. 2008).

### 2.3. Operative Techniken

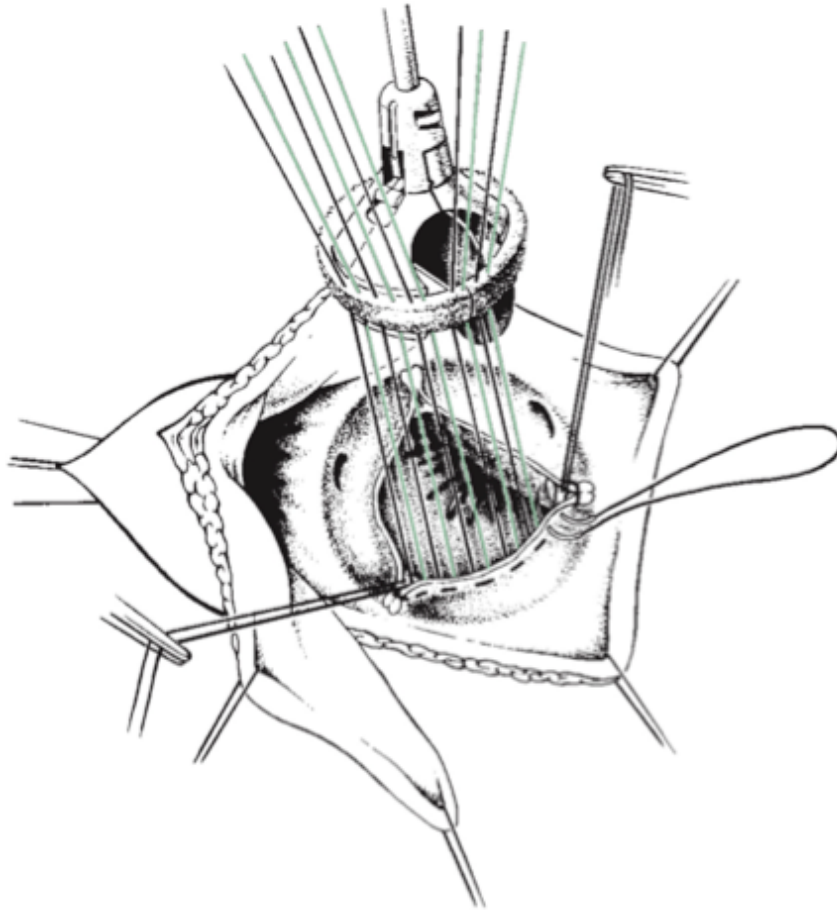
Alle Operationen wurden in allgemeiner Intubationsnarkose über eine mediane Sternotomie, wahlweise mit limitierter Hautinzision, oder über eine obere Teilsternotomie mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) am stillgelegten, kardioplegierten Herzen durchgeführt.



**Abbildung 2.1:** Operative Zugangstechniken bei Aortenklappenersatz

Quelle: Eigene Darstellung, <https://de.wikipedia.org/wiki/Thorax>; Stand 01.04.2024

Nach erfolgter Sternotomie, Eröffnung des Herzbeutels und systemischer Heparinisierung, wurden die Aorta ascendens (arterieller Schenkel) und der rechte Vorhof (venöser Schenkel) kanüliert und die Blutversorgung mittels HLM auf extrakorporale Zirkulation umgestellt. Nach elektrisch-induziertem Kammerflimmern wurde die Aorta ascendens abgeklemmt und kardioplegische, kristalline Bretschneider-Lösung in die Aortenwurzel appliziert. Zur zusätzlichen myokardialen Protektion wurde der Körper systemisch über die HLM auf 30-34°C (milde bis moderate Hypothermie) abgekühlt sowie topisch kalte Kochsalzlösung appliziert. Im Anschluss an den künstlich herbeigeführten Herzstillstand erfolgten oberhalb des sinotubulären Übergangs eine hockeyschläger-förmige Aortotomie und das Setzen von Haltenähten zur Exposition der Aortenklappe. Nach entsprechender Darstellung und Evaluation der Klappenmorphologie wurde diese reseziert und Kalzifikationen, die dem Aortenannulus anhafteten, umfassend entfernt. Es folgte nach gründlicher Spülung der Aortenwurzel und des linken Ventrikels die Auswahl der passenden Prothesengröße unter Zuhilfenahme der durch den Hersteller bereitgestellten Klappen-Sizer. Zur Implantation der Herzklappenprothese wurden filzarmierte Nähte vorgelegt, die U-förmig von ventrikulär nach aortal durch den nativen Annulus und anschließend durch den Klappenring der Bioprothese gestochen wurden. Die Bioprothese wurde anhand der Nähte und mittels eines speziellen Halters in supra-annuläre Position gebracht (**Abbildung 2.2**) und eingeknotet. Abschließend wurde der korrekte Sitz der Bioprothese geprüft sowie eine Kontrolle zum Ausschluss von paravalvulären Leckagen oder der Verlegung der Koronarostien vorgenommen. Nach dem Verschluss der Aortotomie mit einer fortlaufenden Naht erfolgten die Entlüftung der Herzhöhlen und die Reperfusion des Herzens mit Entfernung der Aortenklemme. Nach Erreichen der Normothermie und ausreichender Reperfusion wurde die extrakorporale Zirkulation beendet und die Perfusionskanülen entfernt. Im Anschluss an die Antagonisierung des Heparins durch die Gabe von Protamin und einer gründlichen Blutstillung, folgte die Einlage von mediastinalen Drainagen sowie das Aufnähen von passageren Schrittmacher-Elektroden. Zur Überprüfung der Klappenfunktion wurde noch intraoperativ ein transösophageales Echo durchgeführt. Abschließend wurde der Brustkorb mithilfe von Drahtcerclagen und die Operationswunde schichtweise mittels Naht wieder verschlossen.



**Abbildung 2.2:** *Implantation einer gestenteten Aortenklappenprothese*

Quelle: Ziemer, G., Haverich, A, *Herzchirurgie*. Erworbene Vitien der Aortenklappe, Sievers, H., Misfeld, M. 2010, Berlin: Springer-Verlag. p. 618.

## **2.4. Postoperatives Management**

Alle Patienten wurden im Anschluss an die Operation initial auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt und erhielten niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe. Bei einem unkomplizierten postoperativen Verlauf erfolgte nach 1-2 Tagen die Verlegung auf die Normalstation.

## **2.5. Statistische Analyse**

Für alle normalverteilten Variablen wurde der arithmetische Mittelwert mit der Standardabweichung angegeben [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung]. Die Darstellung kategorialer Parameter erfolgt als Häufigkeiten in Prozent. Überlebens- und Ereignisraten wurden als Kaplan-Meier-Kurven abgebildet und die Anzahl der nicht

zensierten, lebenden Patienten als „Anzahl der Patienten“ aufgeführt. Zur Bestimmung von Einflussfaktoren wurden uni- und multivariate Analysen mithilfe der Cox-Regression durchgeführt. Die statistische Signifikanzgrenze wurde für einen  $p$ -Wert  $<0,05$  festgelegt und die Schätzer, wenn möglich, mit einem Konfidenzintervall von 95% berichtet. Zur Berechnung konkurrierender Ereignisse wurden Competing Risk Modelle erstellt. Für die Datenauswertung wurde das Statistikprogramm „R“ für Windows in der Version 3.6.2 verwendet (R Core Team, Vienna, Austria, 2019) und Microsoft Excel für Mac, Version 14.4.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, 2011).

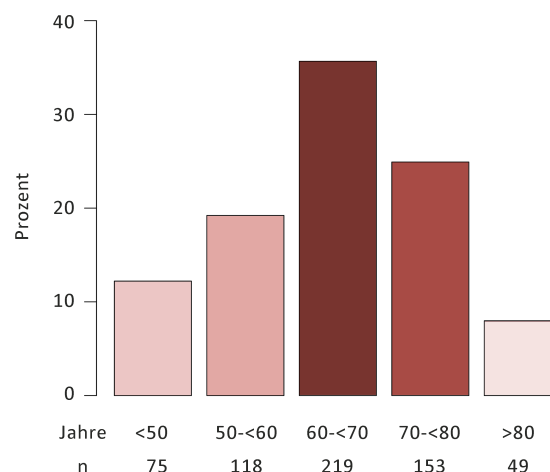
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv und demographische Daten

Die Studienkohorte umfasste eine Gesamtanzahl von 614 konsekutiven Patienten, die am UHZ im Zeitraum von Januar 2004 bis September 2013 einen biologischen Aortenklappenersatz mit einer Carpentier-Edwards Perimount Klappenprothese (CEP) erhalten haben.

##### 3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug  $64 \pm 12$  Jahre, der jüngste Patient war 23, der älteste 94 Jahre alt. 185 (30,1%) Teilnehmer waren weiblich. Zur Beurteilung altersbezogener Unterschiede wurden die Patienten in Altersdekaden aufgeteilt (<50, 50 bis <60, 60 bis <70; 70 bis <80 und  $\geq 80$  Jahre). In der Altersdekade 60 bis <70 wurden mit 219 (35,7%) die meisten Patienten an der Aortenklappe operiert. In der Altersgruppe  $\geq 80$  Jahre fand die geringste Anzahl an AKE-Operationen statt ( $n=49$ , 8,0%). **Abbildung 3.1** zeigt die Verteilung der AKE-Operationen über die entsprechenden Altersdekaden.



**Abbildung 3.1:** Verteilung der Altersdekaden zum OP-Zeitpunkt

##### 3.1.2. Risikofaktoren und Komorbiditäten

Die häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie (70,4%), Hyperlipoproteinämie (43,5%) und Nikotinkonsum (42,5%). Zudem hatten 129 (21%) Patienten einen Diabetes mellitus, 103 (16,8%) Vorhofflimmern und 62 (10,1%) eine cerebrovaskuläre Vorerkrankung (z. B. Apoplex (6,2%), transitorische ischämische Attacke (TIA) (3,7%), o. ä.). Der mittlere BMI lag bei  $26,8 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>.

Bei 250 (40,7%) Patienten wurde präoperativ eine koronare Herzkrankheit (KHK) diagnostiziert, davon hatten 51 Patienten (8,3% aller Patienten) zuvor einen Myokardinfarkt. Von diesen hatten 33 Patienten (5,4% aller Patienten) bereits in der Vergangenheit eine perkutane Koronarintervention und 13 Patienten (2,1% aller Patienten) einen Koronararterien-Bypass (CABG) erhalten. 17 (2,8%) Patienten hatten einen operativen Ersatz der Aortenklappe in der Vorgeschichte (s. **Tabelle 3.1**).

**Tabelle 3.1:** *Klinische Charakteristika der Studienkohorte*

	n (%)
Patienten	614
Mittleres Alter, in Jahren	64 ± 12
Geschlecht, weiblich	185 (30,1)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26,8 ± 4,3
BSA, m <sup>2</sup>	1,93 ± 0,2
Cerebrovaskuläre Vorerkrankungen	62 (10,1)
Apoplex	38 (6,2)
TIA	24 (3,9)
Extrakardiale Arteriopathien (PAVK, Carotisstenose)	49 (8)
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	12 (2,0)
Nikotinkonsum	261 (42,5)
COPD	71 (11,6)
Diabetes mellitus	129 (21,0)
Arterielle Hypertonie	432 (70,4)
Hyperlipoproteinämie	267 (43,5)
KHK	250 (40,7)
Z.n. Myokardinfarkt	51 (8,3)
Z.n. PCI	33 (5,4)
Z.n. CABG	13 (2,1)
Vorangegangene Herz-Operationen	
AKE	16 (2,6)
AKE + ≥ 1 weiterer Eingriff	1 (0,2)
andere Herz-OP ohne Beteiligung der AK	91 (14,8)
Vorhofflimmern präoperativ	103 (6,8)

Werte werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, kategoriale Werte in n (und % des Gesamtkollektivs). AK, Aortenklappe; AKE, Aortenklappenersatz; BMI, Body-Mass-Index; BSA, Body-Surface-Area; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CABG, Koronararterien-Bypass-Operation; KHK, koronare Herzkrankheit; PAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, perkutane Koronarintervention; TIA, transitorische ischämische Attacke, Z.n., Zustand nach.

## 3.2. Präoperative Daten

### 3.2.1. Präoperative echokardiographische Befunde

Die LV-Funktion zeigte sich bei 404 (71,8%) Patienten normwertig, während 73 eine leichtgradig eingeschränkte, 66 (11,7%) eine mittelgradig eingeschränkte und 20 (3,6%) Patienten eine hochgradig eingeschränkte LV-Funktion vorwiesen. Eine LV-Hypertrophie konnte in insgesamt 326 (57,9%) Patienten nachgewiesen werden (223 (39,6%) leichtgradige, 103 (18,3%) mittel- und hochgradige LVH). Bei 489 (79,6%) Patienten lag eine Aortenklappenstenose vor, in 347 (71%) Patienten war diese hochgradig. Der mittlere Gradient über der Aortenklappe betrug  $37,6 \pm 18,5$  mmHg, der maximale Gradient lag im Durchschnitt bei  $64,9 \pm 29,4$  mmHg. Bei 448 (73%) Patienten lag eine Aortenklappeninsuffizienz vor, in 151 (33,7%) Patienten war diese hochgradig. Die Hauptursache des relevanten Aortenklappenvitiums war in 553 (90,1%) eine Klappendegeneration, gefolgt von einer bikuspiden Aortenklappe (n=46, 8%) und einer Endokarditis (n=41, 7%). **Tabelle 3.2** zeigt diese und weitere präoperative echokardiographische Befunde der Studienteilnehmer.

**Tabelle 3.2: Echokardiographische Befunde, präoperativ**

	n (%)
<b>LV-Funktion</b>	<b>563 (91,7)</b>
LVEF $\geq$ 55%	404 (71,8)
LVEF 45-54%	73 (13)
LVEF 30-44%	66 (11,7)
LVEF <30%	20 (3,6)
<b>LV-Hypertrophie</b>	<b>563 (91,7)</b>
keine	237 (42,1)
leichtgradig	223 (39,6)
mittel- und hochgradig	103 (18,3)
<b>Aortenklappenstenose</b>	<b>489 (79,6)</b>
mittlerer Gradient, $\Delta P_{\text{mean}}$ , mmHg	40,8 $\pm$ 18,5
maximaler Gradient, $\Delta P_{\text{max}}$ , mmHg	70,2 $\pm$ 29,4
Aortenöffnungsfläche, cm <sup>2</sup>	0,68 $\pm$ 0,54
<b>Aortenklappeninsuffizienz</b>	<b>448 (73)</b>
keine	121 (27)
leichtgradig	150 (33,5)
mittelgradig	147 (32,8)
hochgradig	151 (33,7)
<b>Ätiologie der AK-Pathologie</b>	
Degeneration der AK	553 (90,1)
bikuspide AK	46 (7,5)
postrheumatische AK	1 (0,2)
Endokarditis	41 (6,7)
Degeneration einer AK-Prothese	1 (0,2)

Kontinuierliche Werte werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, kategoriale Werte in n (und % des Gesamtkollektivs abzüglich der jeweiligen Missings). AK, Aortenklappe; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV-Hypertrophie, linksventrikuläre Hypertrophie.



### 3.2.2. Präoperative Risikoeinschätzung

#### EuroSCORE II

Das zu erwartende 30-Tage-Mortalitätsrisiko wurde für das Patientenkollektiv mit durchschnittlich 4,5% berechnet. Dies entspricht einem mittleren Risiko (geringes Risiko: EuroScore II <4%; mittleres Risiko: 4-9%; hohes Risiko: >9%).

#### NYHA-Klassifikation

Die Beurteilung der Herzinsuffizienzsymptomatik der Studienteilnehmer erfolgte nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Das präoperativ dokumentierte NYHA-Stadium der teilnehmenden Patienten lag im Mittel bei 2,3. Eine schwere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA III-IV) lag vor bei 232 (38%) Patienten.

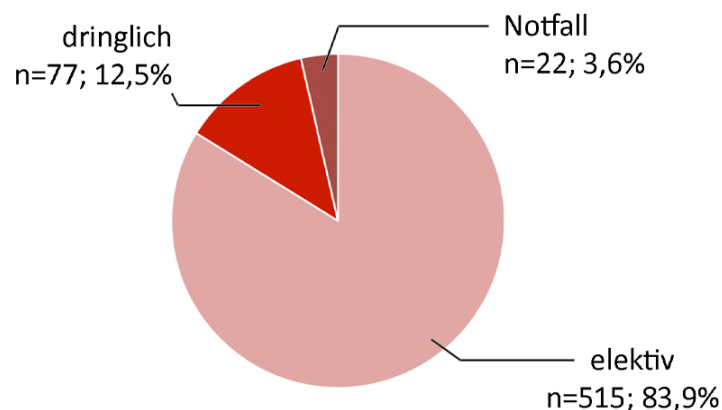
**Tabelle 3.3:** Herzinsuffizienzsymptomatik und präoperative Risikoeinschätzung

	n (%)
NYHA I	88 (14,4)
NYHA II	290 (47,5)
NYHA III	224 (36,7)
NYHA IV	8 (1,3)
NYHA-Klassifikation im Mittel	2,3 ± 0,7
EuroSCORE II, %	4,5 ± 6

Kontinuierliche Werte werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, kategorische Werte in n (und % des Gesamtkollektivs abzüglich der Missings) NYHA, New York Heart Association.

### 3.2.3. Operative Dringlichkeit

515 (83,9%) Patienten wurden elektiv, 77 (12,5%) dringlich und 22 (3,6%) notfallmäßig operiert (**Abbildung 3.2**).



**Abbildung 3.2:** Operative Dringlichkeit

### 3.3. Intraoperative Daten

#### 3.3.1. Operativer Zugangsweg

Bei 400 (65,4%) Patienten wurde als operativer Zugangsweg eine konventionelle mediane Sternotomie durchgeführt. 212 (34,6%) wurden minimal-invasiv operiert, davon 149 (24,3%) über eine limitierte Hautinzision und 63 (10,3%) über eine obere Teil-Sternotomie.

**Tabelle 3.4:** Operativer Zugangsweg

	n (%)
mediale Sternotomie	400 (65,4)
mediale Sternotomie mit limitierter Hautinzision	149 (24,3)
obere Teil-Sternotomie	63 (10,3)

#### 3.3.2. Begleiteingriffe

In 326 (53,1%) Fällen erfolgte zusätzlich zum AKE ein Begleiteingriff. Der häufigste Begleiteingriff war eine CABG-Operation aufgrund einer stenosierenden KHK (n=180, 29,3%). Weitere klappenchirurgische Eingriffe waren ein Mitralklappenersatz (n=10, 1,6%) oder eine Mitralklappenrekonstruktion (n=35, 5,7%). Bei 64 (10,4%) Patienten erfolgte zusätzlich zu dem AKE ein Ersatz der Aorta ascendens. Die genauen Begleiteingriffe sind der **Tabelle 3.5** zu entnehmen.

**Tabelle 3.5:** Begleiteingriffe

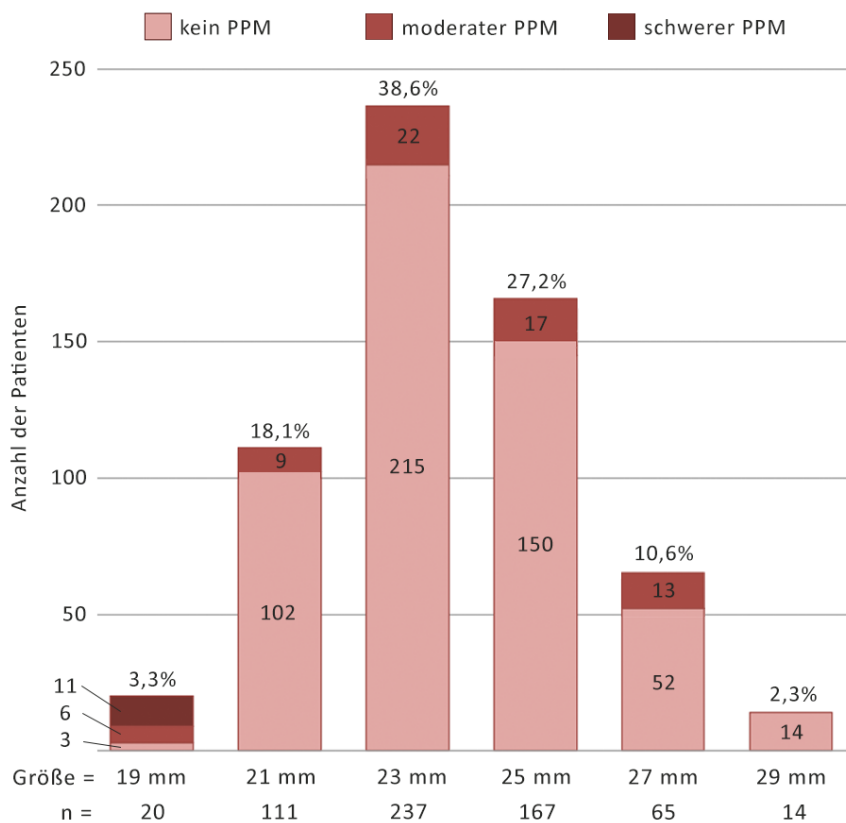
Art des Eingriffes	n (%)
<b>AKE + Begleiteingriffe (gesamt)</b>	<b>326 (53,1%)</b>
AKE + CABG	180 (29,3)*
AKE + MKE	10 (1,6)*
AKE + MKR	35 (5,7)*
AKE + TKE / TKR	2 (0,3)*
AKE + Vorhofablation	17 (2,8)*
AKE + Aorta Ascendens-Ersatz	64 (10,4)*
AKE + andere Operation	18 (2,9)*

Kategorische Werte werden in n und % des Gesamtkollektivs angegeben. Andere Operationen: weitere Herz-OPs oder nicht kardiale OPs, die oben nicht genannt sind, z.B. begleitende Carotis-TEA. AKE, Aortenklappenersatz, CABG, Koronararterien-Bypass-Operation; MKE, Mitralklappenersatz; MKR, Mitralklappenrekonstruktion; TEA, Thrombendarteriektomie; TKE, Trikuspidalklappenersatz; TKR, Trikuspidalklappenrekonstruktion.

\*bezogen auf 326 Patienten, die zusätzlich zum AKE einen oder mehrere Begleiteingriffe erhielten.

### 3.3.3. Implantierte Klappengrößen und Daten zum Prothesen-Patienten-Mismatch

Am häufigsten wurde eine 23 mm Bioprothese implantiert (n=237, 38,6%). Die kleinste Klappengröße (19 mm) wurde bei insgesamt 20 (3,3%) Patienten verwendet. Bei dem größten Teil (84%) der Patienten wurde eine Klappengröße im Bereich von 21-25 mm implantiert. Die größte Prothesenklappe (29 mm) wurde mit 2,3% verhältnismäßig selten eingesetzt. Patienten, die für eine Implantation mit entsprechender Größe infrage kamen, besaßen im Mittel eine Körpergröße von 1,84 m und eine Körperoberfläche (BSA) von > 2,0 m<sup>2</sup>. Bei 16 (2,6%) Patienten wurde eine Anuluserweiterung durchgeführt. Die **Abbildung 3.3** zeigt die Anteile der implantierten Klappengrößen und das Vorliegen von PPM in unserem Studienkollektiv.



**Abbildung 3.3:** Absolute und relative Anteile der implantierten Klappengrößen und Vorkommen von PPM

Basierend auf den Werten des Herstellers Carpentier-Edwards für die effektive Öffnungsfläche in vivo, konnte ein moderater Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) bei 10,9% (n=67) und ein schwerer PPM bei 1,8% (n=11) der Patienten nachgewiesen werden. Schwere Ausprägungen eines PPM wurden ausschließlich

bei Patienten festgestellt, deren Klappengröße 19 mm betrug. In dieser Gruppe trat zudem mit 85% am häufigsten ein PPM auf.

### 3.3.4. Operations-, Bypass- und Aortenklammzeiten

Die gesamte Operationsdauer betrug im Mittel 261 Minuten bei einem isolierten AKE im Gegensatz zu 343 Minuten bei einem AKE mit Begleiteingriff. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied von 82 Minuten ( $p < 0,001$ ). Die extrakorporale Bypasszeit wurde hierbei mit 115 Minuten vs. 170 Minuten zwischen beiden Gruppen angegeben,  $p < 0,001$ . Die Aortenklammzeit (ACC) war ebenfalls in der Gruppe mit einem isolierten AKE mit 77 Minuten vs. 115 Minuten signifikant niedriger ( $p < 0,001$ , **Tabelle 3.6**).

**Tabelle 3.6:** Dauer des operativen Eingriffs

	isolierter AKE	AKE + Begleiteingriff	p-Wert
<b>Operationsdauer (gesamt)</b>	261 ± 67	343 ± 89	<0,001
<b>ECC</b>	115 ± 35	170 ± 59	<0,001
<b>ACC</b>	77 ± 22	115 ± 40	<0,001

Angaben in Minuten, Mittelwert ± Standardabweichung. ACC, Aortenklammzeit; AKE, Aortenklappenersatz; ECC, extrakorporale Bypasszeit.

## 3.4. Postoperative Daten

### 3.4.1. Beatmungsdauer und Krankenhausaufenthalt

Die postoperative Beatmungsdauer war bei einem isolierten AKE mit 13,8 Stunden niedriger als bei einem AKE mit Begleiteingriff (22,5 Stunden;  $p = 0,011$ ). Die mittlere postoperative Beatmungsdauer, der Aufenthalt auf der Intensivstation und auf der Normalstation sind in **Tabelle 3.7** aufgeführt.

**Tabelle 3.7:** Beatmungsdauer und Krankenhausaufenthalt

	isolierter AKE	AKE + Begleiteingriff	p-Wert
<b>post-op Beatmungszeit</b> , in Stunden	13,8 ± 11	22,5 ± 49,7	0,011
<b>Aufenthalt (Intensivstation)</b> , in Tagen	2,5 ± 5,5	3,1 ± 3,4	n.s.
<b>Aufenthalt (Normalstation)</b> , in Tagen	6,2 ± 3,5	6,3 ± 3,8	n.s.
<b>Aufenthalt (gesamt)</b> , in Tagen	8,7 ± 4,4	9,4 ± 3,6	n.s.

Werte werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Post-op, post-operativ. n.s., nicht signifikant.

### 3.4.2. Perioperative Komplikationen

Die in der **Tabelle 3.8** gelisteten Ereignisse beziehen sich auf perioperativ aufgetretene Komplikationen. In 38 (6,2%) Fällen erfolgte eine Re-Thorakotomie infolge einer relevanten Nachblutung im OP-Gebiet, einer Perikardtamponade oder zur Sternumrefixation. Bei 20 (3,3%) der Patienten trat postoperativ ein AV-Block auf, weshalb ein SM implantiert werden musste. Weitere Komplikationen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 3.8:** *Komplikationen, perioperativ*

	n (%)
Re-Thorakotomie	38 (6,2)
AV-Block mit Schrittmacher- Implantation	20 (3,3)
paravalvuläre Leckage	2 (0,3)
Myokardinfarkt	1 (0,2)
Schlaganfall	3 (0,5)
Vorhofflimmern	244 (39,7)

### 3.4.3. Postoperative echokardiographische Befunde

Die postoperativen echokardiographischen Befunde, einschließlich der effektiven Prothesenöffnungsfläche (EOA), der transvalvulären Druckgradienten und der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigt **Tabelle 3.9**.

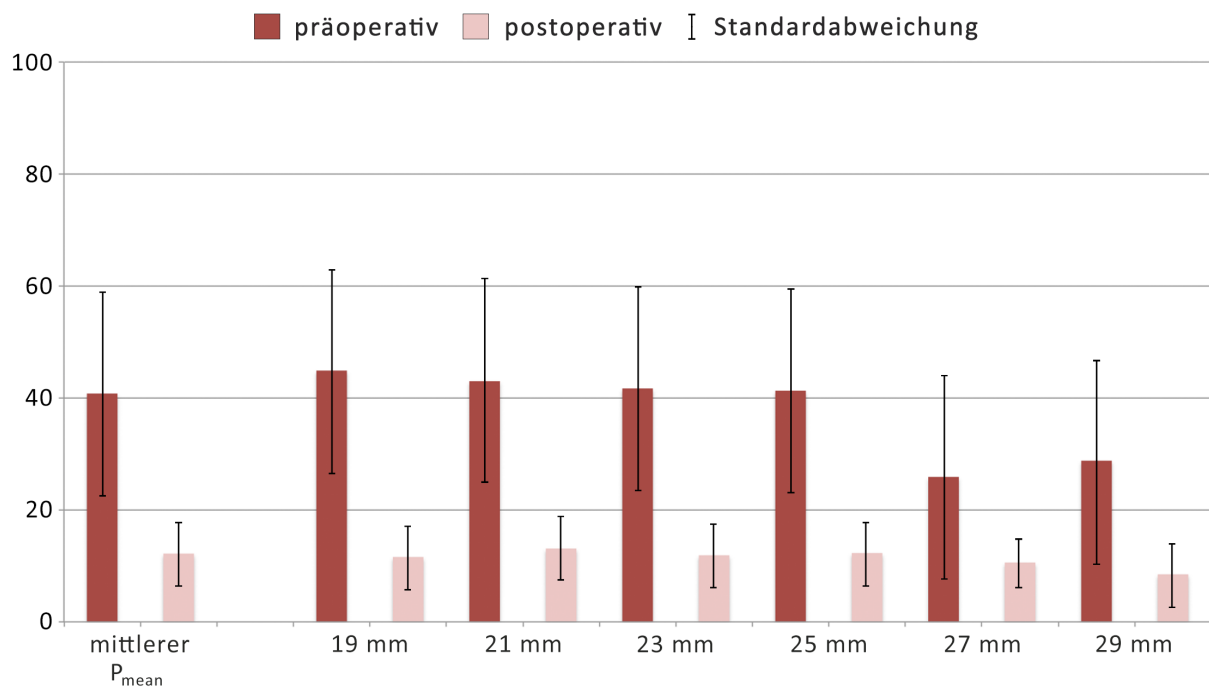
**Tabelle 3.9:** *Echokardiographische Befunde, postoperativ*

Mittlerer Gradient $\Delta P_{\text{mean}}$ , mmHg	12,2 ± 4,8
Maximaler Gradient $\Delta P_{\text{max}}$ , mmHg	22,7 ± 8
Effektive Prothesenöffnungsfläche, cm <sup>2</sup>	1,85 ± 0,5
LVEF < 30%, n (%)	10 (1,6)

Angaben zur Aortenklappe in Mittelwert ± Standardabweichung. Kategorische Werte werden in n und % des Gesamtkollektivs abzgl. der Missings angegeben. Bio-AKE, biologischer Aortenklappenersatz mit Perimount Aortenklappenprothese;  $\Delta P_{\text{max}}/\Delta P_{\text{mean}}$ , maximaler / mittlerer Druckgradient über der Klappe; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

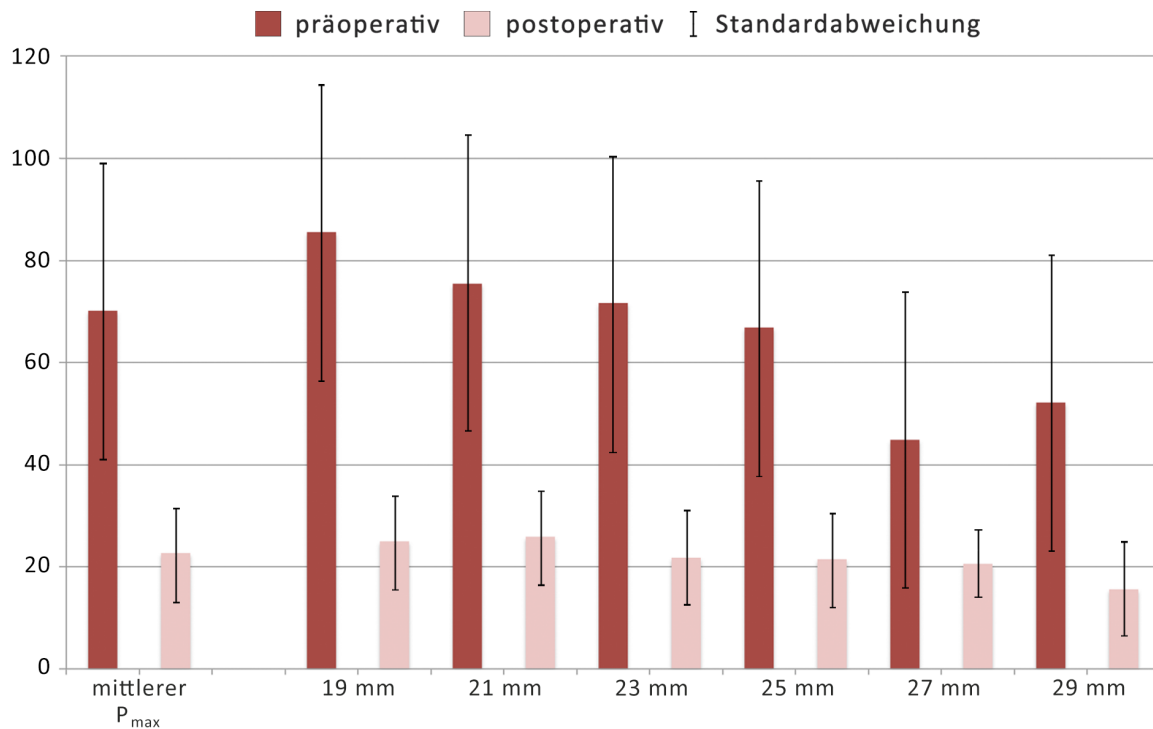
### Transvalvuläre Druckgradienten

Der durchschnittliche mittlere Druckgradient reduzierte sich signifikant von präoperativ  $40,8 \pm 18,5$  mmHg auf postoperativ  $12,2 \pm 4,8$  mmHg ( $p < 0,001$ ; vgl. **Tabelle 3.2 und 3.9**). Das prä- vs. postoperative Verhältnis der mittleren Druckgradienten bezogen auf die Prothesengröße ist in **Abbildung 3.4** dargestellt.



**Abbildung 3.4:** Prä- und postoperative mittlere Druckgradienten bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der implantierten Klappengröße. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen.

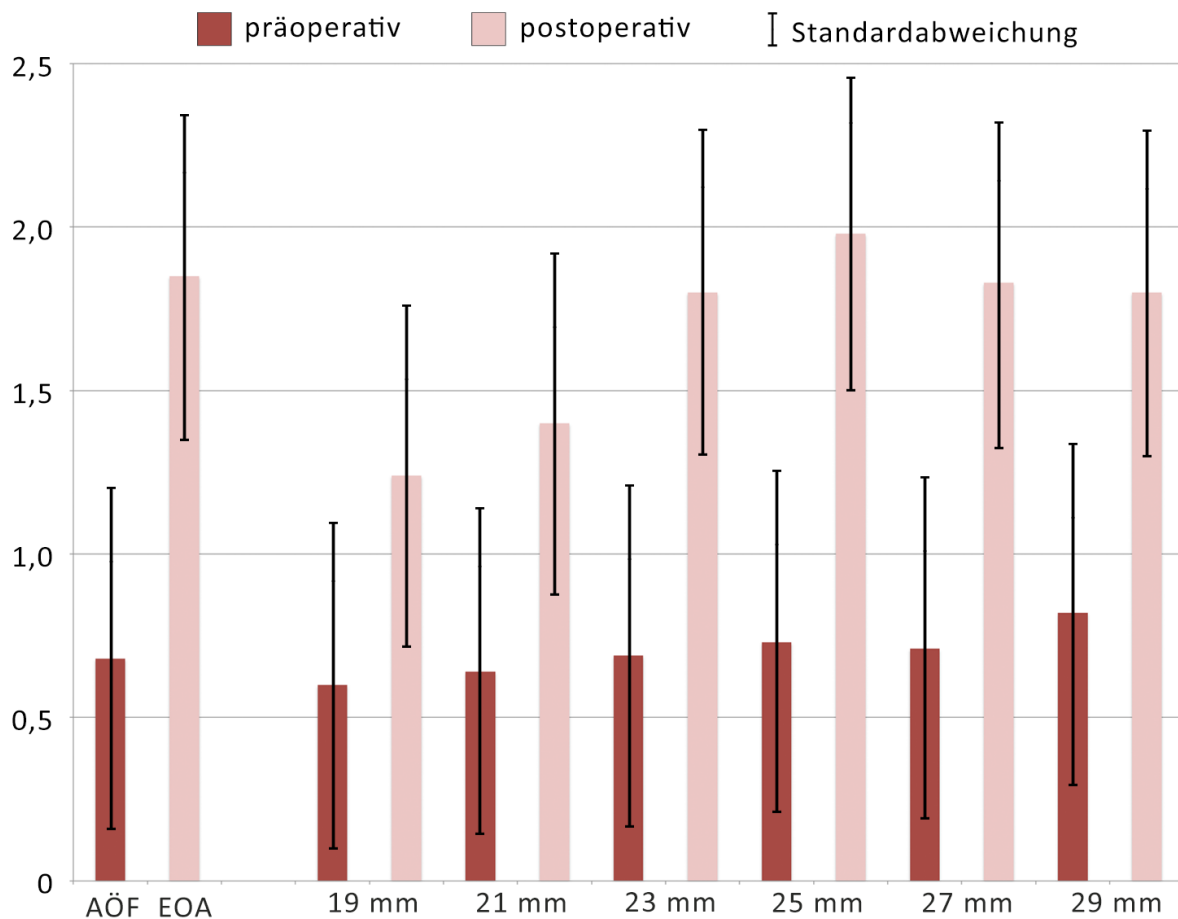
Der maximale Druckgradient belief sich präoperativ im Mittel auf  $70,2 \pm 29,4$  mmHg. Dieser reduzierte sich postoperativ signifikant auf  $22,7 \pm 8,0$  mmHg ( $p < 0,001$ ; vgl. **Tabelle 3.2 und 3.9**). Die prä- vs. postoperativen maximalen Druckgradienten bezogen auf die Prothesengröße sind in **Abbildung 3.5** dargestellt.



**Abbildung 3.5:** Prä- und postoperative maximale Druckgradienten bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der implantierten Klappengröße. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen.

## Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) und effektive Klappenöffnungsfläche (EOA)

Die postoperative effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) betrug im Mittel 1,85 cm<sup>2</sup> und war signifikant höher als präoperativ (0,68 cm<sup>2</sup>, p<0,001). **Abbildung 3.6** stellt einen Vergleich zwischen AÖF und EOA in Abhängigkeit der Prothesengröße dar.



**Abbildung 3.6:** Prä- und postoperative Klappenöffnungsflächen bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der implantierten Klappengrößen.

Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

AÖF, Aortenklappenöffnungsfläche; EOA, effektive Klappenöffnungsfläche



#### 3.4.4. Frühmortalität

Innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarben insgesamt 16 Patienten. Dies entspricht einer Frühmortalität von 2,6% im Gesamtkollektiv. Die Frühmortalität war bei Patienten mit einem isolierten AKE mit 1,4% (4 von 288 Patienten) signifikant niedriger als bei einem kombinierten Eingriff mit 3,7% (12 von 326 Patienten,  $p=0,03$ ). Die häufigste Todesursache war mit 75% kardial bedingt ( $n=12$ , 2,0% des Gesamtkollektivs), davon waren in 4 Fällen (0,7%) klappenbedingte Komplikationen ursächlich für das Versterben (**Tabelle 3.10**).

**Tabelle 3.10:** Ursachen der Frühmortalität

	n (%)
<b>Verstorben</b>	<b>16 (2,6)</b>
- kardial	12 (2,0%)
--- davon klappenbedingt	4
- Sepsis	2 (0,3)
- Multiorganversagen	1 (0,2)
- Schlaganfall	1 (0,2)

Werte werden in n und % des Gesamtkollektivs ( $n=614$ ) angegeben.

### 3.4.5. Einflussfaktoren auf die Frühmortalität

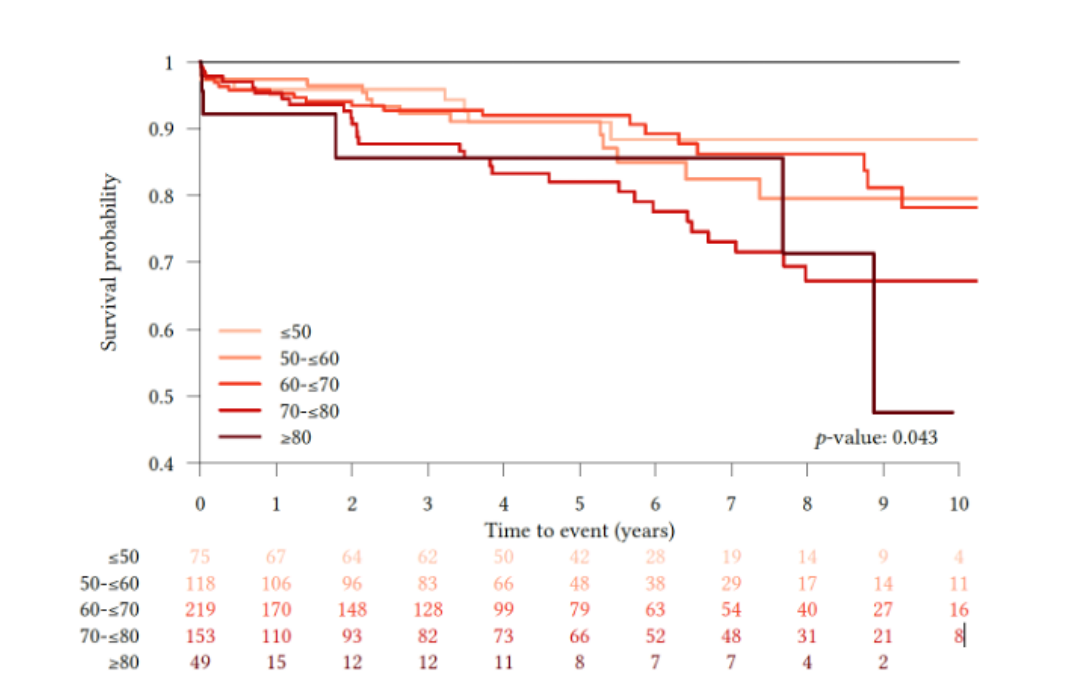
Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen in Bezug auf die Einflussfaktoren für die Frühmortalität sind in **Tabelle 3.11** dargestellt.

**Tabelle 3.11:** Einflussfaktoren auf die Frühmortalität

	Gruppen- definition	höhere Sterblichkeit	Univariate Analyse	Multivariate Analyse		
			p-Wert	HR	KI	p-Wert
Alter (Jahre)	≤65 vs. >65		0,523			
Geschlecht	männl. vs. weibl.		0,379			
NYHA präop.	I+II vs. III+IV	III+IV	<b>0,035</b>	2,9	1,04 - 8,11	<b>0,042</b>
LVEF (%)	<30 vs. ≥30		0,533			
Dialyse	nein vs. ja		0,184			
COPD	nein vs. ja		0,532			
Diabetes	nein vs. ja		0,420			
art. Hypertonie	nein vs. ja		0,881			
KHK	nein vs. ja		0,418			
VHF präop.	nein vs. ja		0,367			
kardiale Vor-OP	nein vs. ja	ja	<b>0,009</b>	3,25	1,2 - 8,75	<b>0,020</b>
EuroScore II (%)	<4 vs. 4-9 vs. >9	>9	<b>&lt; 0,001</b>	1,66	1,36 - 2,03	<b>&lt; 0,001</b>
AKE	iso. vs. kombiniert		0,075			
Dringlichkeit	elektiv vs. Notfall	Notfall	<b>&lt; 0,001</b>	6,31	1,36 - 29,35	<b>0,019</b>
Klappengröße	≤21 vs. >21 mm		0,921			
PPM	normal vs. schwer		0,344			
Re-AKE	nein vs. ja		0,591			
Endokarditis	nein vs. ja		0,402			

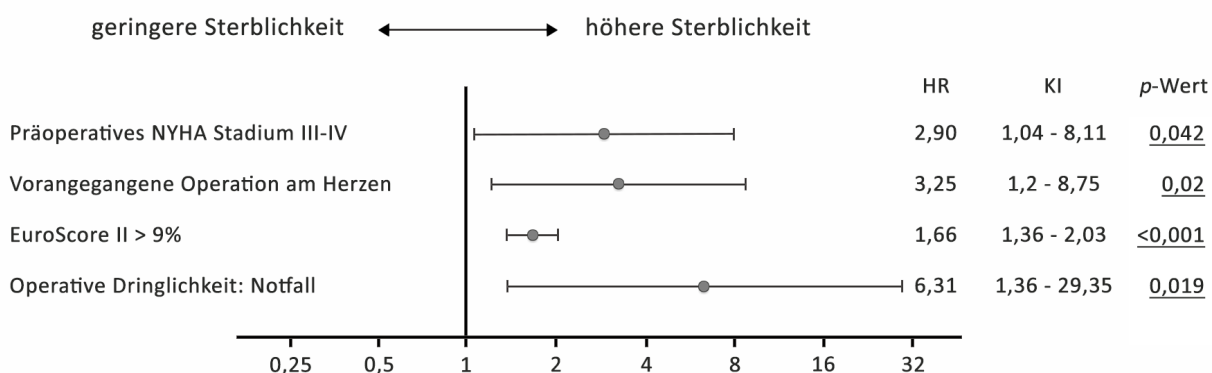
AKE, Aortenklappenersatz; art., arteriell; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Dialyse, dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz; iso., isoliert; KHK, koronare Herzkrankheit; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; männl., männlich; NYHA, New York Heart Association; präop., präoperativ; PPM, Prothesen-Patienten-Mismatch; Re-AKE, Re-Operation Aortenklappenersatz; VHF, Vorhofflimmern; Vor-OP, vorangegangene Operationen am Herzen; vs., versus; weibl., weiblich

Geteilt in zwei Altersgruppen (≤65 und >65 Jahre) ergab sich kein signifikanter Unterschied in unserer Kohorte bzgl. der Frühmortalität (**Tabelle 3.11**). Eine detaillierte Betrachtung in den verschiedenen Altersdekaden (<50 vs. 50-<60 vs. 60-<70 vs. 70-<80 vs. ≥80 Jahre) zeigte jedoch einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Mortalität mit einer erhöhten frühen Sterblichkeit in der Altersgruppe der >80-Jährigen (p=0.043 zwischen allen Altersgruppen, **Abbildung 3.7**).



**Abbildung 3.7:** Kaplan-Meier Analyse zum Einfluss des Alters auf die Sterblichkeit

Es fand sich kein Unterschied in der frühen Mortalität zwischen Männern und Frauen (**Tabelle 3.11**). Folgende Parameter zeigten sich als signifikante Einflussfaktoren der Frühmortalität: NYHA-Klasse III oder IV (HR 2,9; KI 1,04-8,11;  $p=0,042$ ), kardiale Vor-Operation (HR 3,25; KI 1,2-8,74;  $p=0,020$ ), erhöhter EuroScore II (HR 1,66; KI 1,36-2,03;  $p<0,001$ ) und die Dringlichkeit des operativen Eingriffes (HR 6,31; KI 1,36-29,35;  $p=0,019$ ). In **Abbildung 3.8** sind die signifikanten Einflussfaktoren in einem Forest-Plot dargestellt.



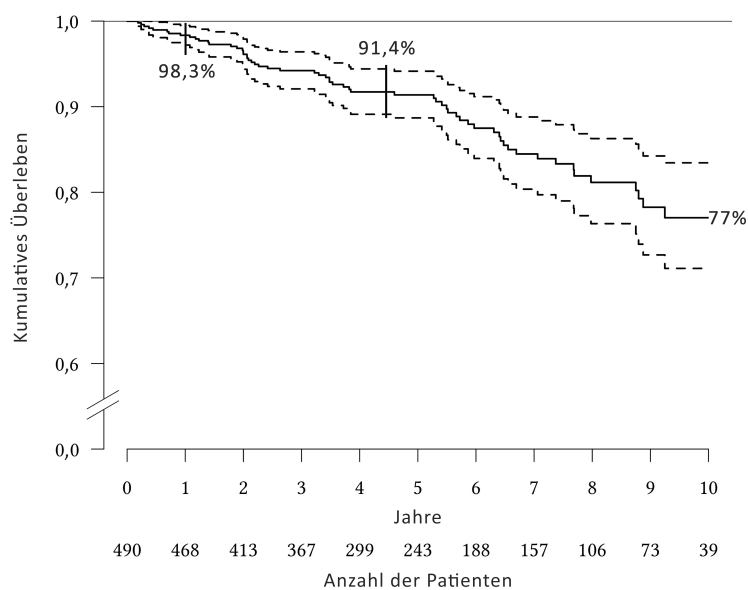
**Abbildung 3.8:** Forest-Plot der multivariaten Cox-Regressionsanalyse; Endpunkt: Frühmortalität

### 3.5. Follow-up

Im Follow-up konnten nach zwölf Monaten 490 postoperative Patienten erfasst werden (79,8%), während für 124 Patienten (20,2%) nach stationärer Entlassung keine weiteren Informationen eingeholt werden konnten („lost to follow-up“). Diese 124 Patienten wurden aus der weiteren Langzeitanalyse ausgeschlossen. Die Follow-up-Beobachtungszeit der Patienten betrug bis zu 14,7 Jahre (im Mittel  $4,3 \pm 3,5$  Jahre) und entsprach 2622 Patientenjahren.

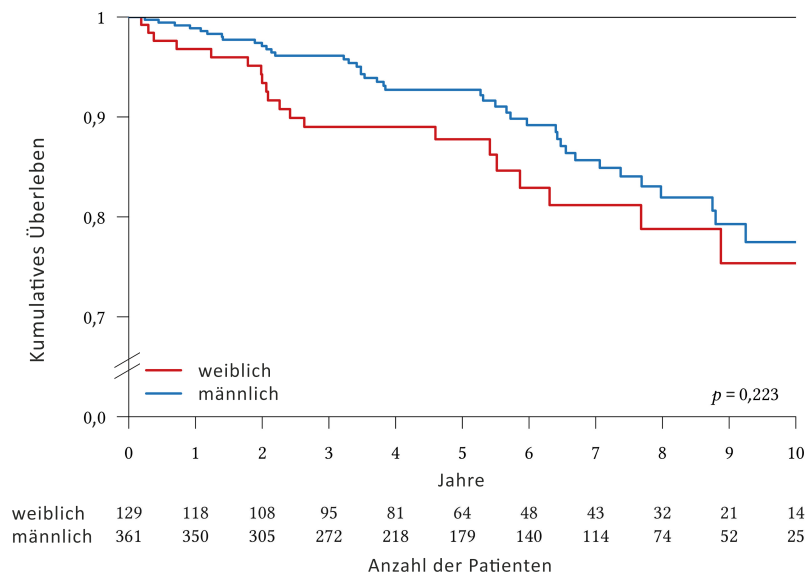
#### 3.5.1. Langzeitüberleben

Das Überleben im Gesamtkollektiv ist als Kaplan-Meier-Diagramm in der **Abbildung 3.9** dargestellt. Die Überlebensrate unter Berücksichtigung der Frühmortalität war nach 1, 5 und 10 Jahren 98,3%, 91,4% und 77%.



**Abbildung 3.9:** Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Frühmortalität

Im Vergleich der weiblichen mit den männlichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit der weiblichen Patienten nach 1, 5 und 10 Jahren von 96,8%, 87,8% und 75,4% und der männlichen Patienten von 98,9%, 92,7% bzw. 77,5% dar ( $p=0,223$ ; **Abbildung 3.10**).



**Abbildung 3.10:** Geschlechtsspezifisches Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier

Im Nachbeobachtungszeitraums von 2622 Patientenjahren sind 60 (12,2%) Patienten verstorben. Bei 16 Patienten (3,3%) war die Mortalität kardial bedingt, hiervon waren 7 (1,4%) klappenbezogen. Bei 33 (6,7%) der verstorbenen Patienten konnte die Todesursache im Verlauf der Studie nicht genau zugeordnet werden. Die **Tabelle 3.12** zeigt eine detaillierte Auflistung der Ursachen einer Spätmortalität.

**Tabelle 3.12:** Ursachen der Spätmortalität

	n (%)
<b>Verstorben</b>	<b>60 (12,2)</b>
- kardial	16 (3,3)
--- davon klappenbedingt	7 (1,4)
- Sepsis	2 (0,4)
- Multiorganversagen	1 (0,2)
- Schlaganfall	8 (1,6)
- unbekannte Ursache	33 (6,7)

Werte werden in n und % des nachbeobachteten Gesamtkollektivs (n=490) angegeben.

### 3.5.2. Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

Zur differenzierten Betrachtung des Alterseinflusses wurden mehrere Altersgruppen definiert (<50 vs. 50-<60 vs.60-<70 vs.70-<80 vs. ≥80 Jahre) und in der multivariaten Analyse untersucht. Hier zeigte sich, dass bei ≥80-Jährigen das Alter einen unabhängigen Einflussfaktor für die Spätmortalität darstellt ( $p=0,038$ , **Tabelle 3.13**).

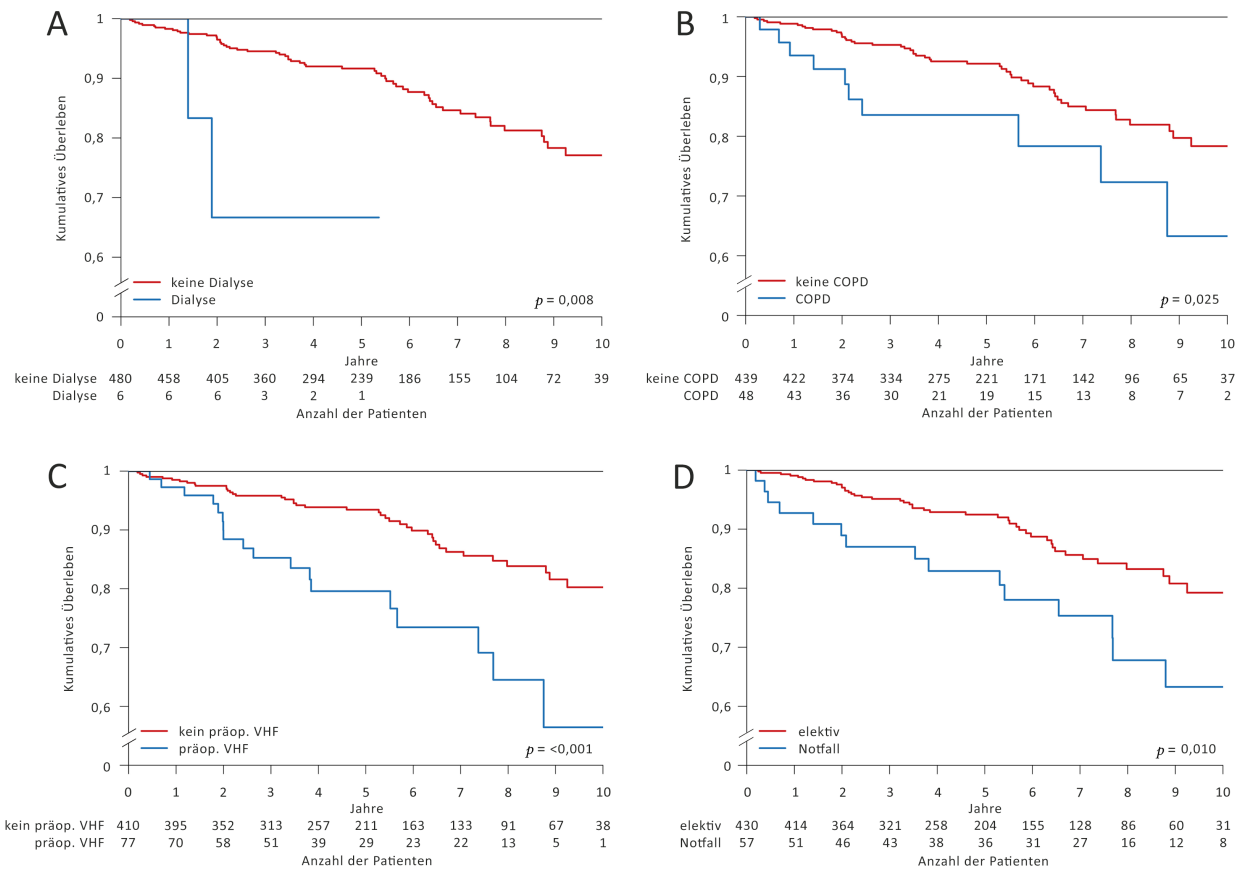
Das Geschlecht hingegen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ( $p=0,223$ ). Die folgenden Parameter konnten als signifikante Einflussfaktoren für das Langzeitüberleben identifiziert werden: dialysepflichtige Niereninsuffizienz (HR 6,51; KI 1,54-27,47;  $p=0,011$ ), COPD (HR 2,35; KI 1,18-4,67;  $p=0,015$ ) und präoperatives Vorhofflimmern (HR 2,56; KI 1,46-4,5;  $p=0,001$ ). Ein zusätzlicher signifikanter Risikofaktor für das Langzeitüberleben war die Dringlichkeit des operativen Eingriffes. Notfallmäßig operierte Patienten hatten ein größeres Mortalitätsrisiko (HR 3,41; KI 1,21-9,67;  $p=0,021$ ). Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse hinsichtlich der Einflussfaktoren auf den Endpunkt Langzeitüberleben sind in **Tabelle 3.13** aufgeführt.

**Tabelle 3.13:** Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

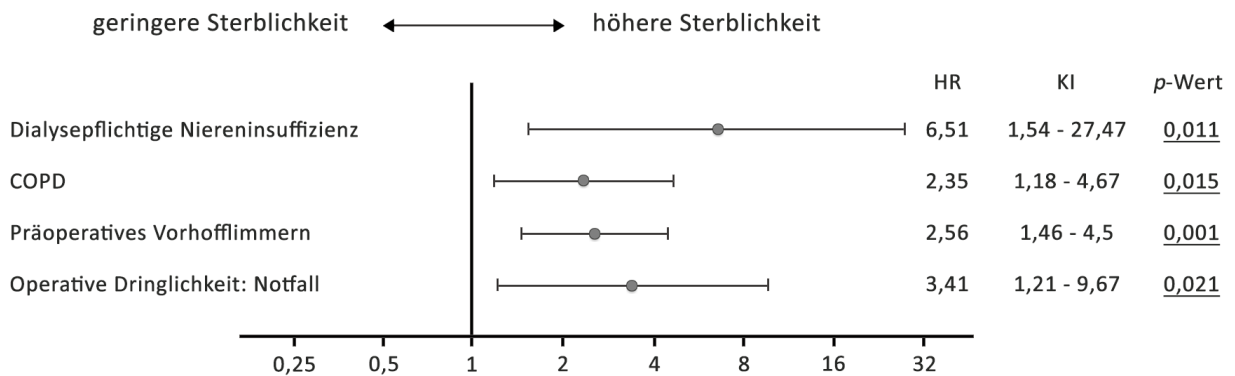
	Gruppendefinition	höhere Sterblichkeit	Univariate Analyse	Multivariate Analyse		
			p-Wert	HR	KI	p-Wert
Alter (Jahre)	(<50 vs. 50-<60 vs.60-<70 vs.70-<80 vs. ≥80 Jahre	≥80	0,038			
Geschlecht	männl. vs. weibl.		0,223			
NYHA präop.	I+II vs. III+IV		0,385			
LVEF (%)	<30 vs. ≥30		0,401			
Dialyse	nein vs. ja	ja	<b>0,008</b>	6,51	1,54 - 27,47	<b>0,011</b>
COPD	nein vs. ja	ja	<b>0,025</b>	2,35	1,18 - 4,67	<b>0,015</b>
Diabetes	nein vs. ja		0,062			
art. Hypertonie	nein vs. ja		0,336			
KHK	nein vs. ja		0,495			
VHF präop.	nein vs. ja	ja	<b>&lt;0,001</b>	2,56	1,46 - 4,5	<b>0,001</b>
kardiale Vor-OP	nein vs. ja		0,159			
AKE	iso. vs. kombiniert		0,365			
Dringlichkeit	elektiv vs. Notfall	Notfall	<b>0,010</b>	3,41	1,21 - 9,67	<b>0,021</b>
Klappengröße	≤21 vs. >21 mm		0,156			
PPM	normal vs. schwer		0,303			
Re-AKE	nein vs. ja		0,200			
PVE	nein vs. ja		0,792			

AKE, Aortenklappenersatz; art., arteriell; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Dialyse, dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz; iso., isoliert; KHK, koronare Herzkrankheit; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; männl., männlich; NYHA, New York Heart Association; präop., präoperativ; PPM, Prothesen-Patienten-Mismatch; PVE, Prothesenendokarditis; Re-AKE, Re-Operation Aortenklappenersatz; VHF, Vorhofflimmern; Vor-OP, vorangegangene Operationen am Herzen; vs., versus; weibl., weiblich.

**Abbildung 3.11** zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zu den oben genannten Einflussfaktoren und **Abbildung 3.12** den entsprechenden Forest-Plot.



**Abbildung 3.11:** Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. Von links nach rechts: A: dialysepflichtige Niereninsuffizienz; B: COPD; C: präoperatives Vorhofflimmern, D: OP-Dringlichkeit (elektiv/Notfall)



**Abbildung 3.12:** Forest-Plot der multivariaten Cox-Regressionsanalyse; Endpunkt: Langzeitüberleben

### 3.5.3. Klappenbezogene Ereignisse

Insgesamt wurden 43 (8,8%) klappenbezogene Ereignisse dokumentiert. Die häufigsten Ursachen waren die Degeneration der Aortenklappenbioprothese (n=21, 4,3%) sowie eine Prothesenendokarditis (n=18, 3,7%). Es wurden keine Klappenthrombosen oder thromboembolische Komplikationen festgestellt (**Tabelle 3.14**).

**Tabelle 3.14:** *Follow-up, klappenbezogene Ereignisse*

	n (%)
<b>Klappenbezogene Ereignisse</b>	<b>43 (8,8%)</b>
- Prothesendegeneration	21 (4,3%)
- Thromboembolie	0
- Klappenthrombose	0
- paravalvuläre Leckage	4 (0,8%)
- Prothesenendokarditis	18 (3,7%)

### 3.5.4. Re-Operationen

Klappenbedingte Re-Operationen fanden in der Nachbeobachtungszeit bei 22 (4,5%) Patienten statt. Von diesen 22 klappenbedingten Re-Operationen waren acht (1,6%) Eingriffe aufgrund struktureller Klappendegeneration (SVD) indiziert, weitere acht (1,6%) aufgrund nicht-struktureller Klappendysfunktion (NSVD) und sechs (1,2%) aufgrund von Prothesenendokarditis (PVE) (s. **Tabelle 3.15**).

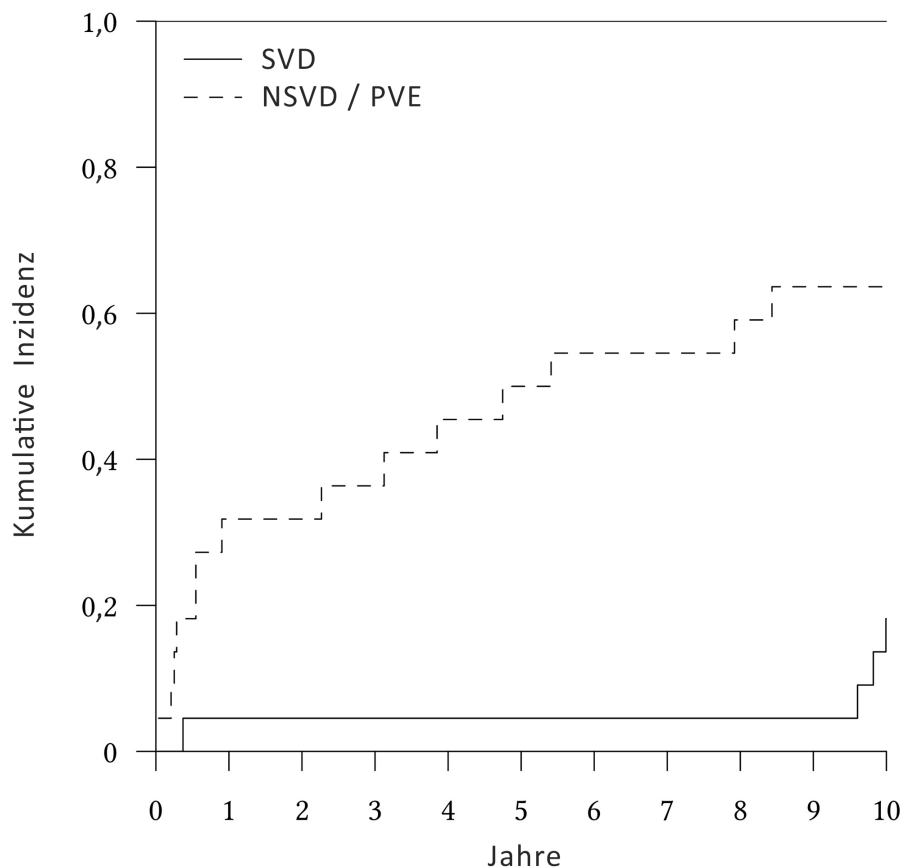
**Tabelle 3.15:** *Follow-up, klappenbedingte Re-Operationen*

<b>Klappenbedingte Re-Operation</b>	<b>22 (4,5%)</b>
- strukturelle Klappendegeneration (SVD)	8 (1,6%)
- nicht-strukturelle Klappendysfunktion (NSVD)	8 (1,6%)
- Prothesenendokarditis	6 (1,2%)

Werte werden in n und % des nachbeobachteten Gesamtkollektivs (n=490) angegeben.



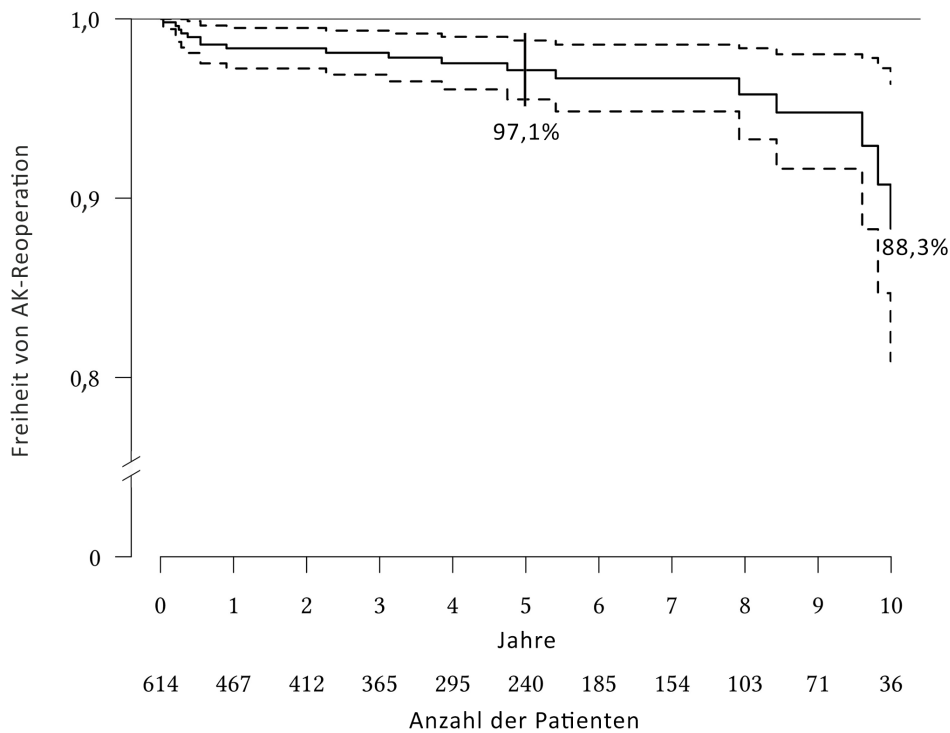
Eine Darstellung der kumulativen Inzidenz für SVD und NSVD / PVE ist aufgeführt in **Abbildung 3.13**.



**Abbildung 3.13:** Kummulative Inzidenz der klappenbedingten Re-Operationen aufgrund von SVD und NSVD / PVE

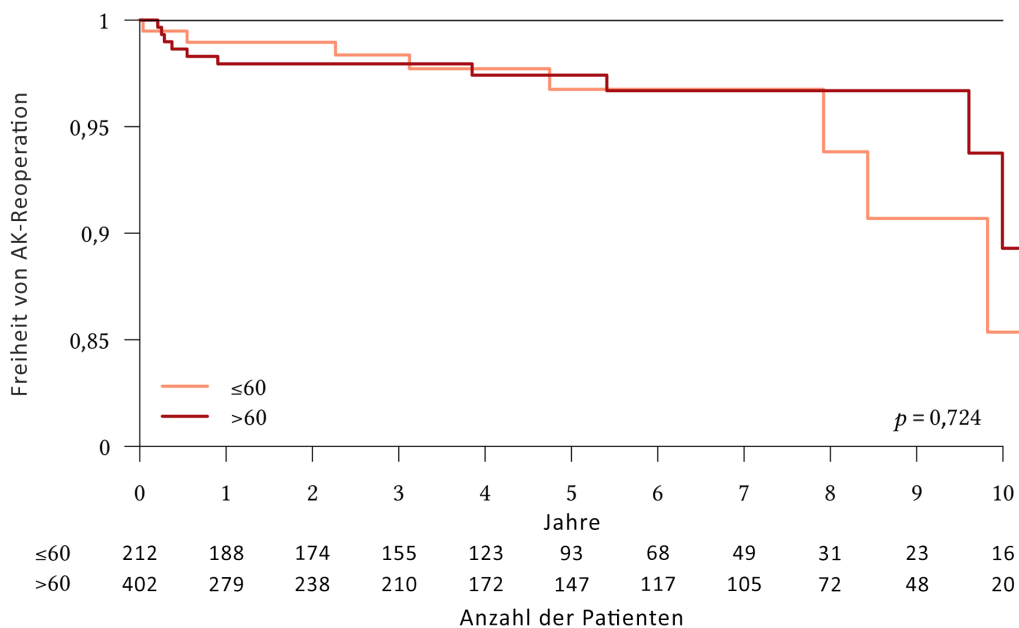
Abbildung 3.13 zeigt, dass nach 1 Jahr ca. ein Drittel ( $n=4$ ) der kumulativen Inzidenz von NSVD und PVE beobachtet wurden, die zur Re-Operation führten. Nach 10 Jahren wurde ca. 60% ( $n=8$ ) der NSVD/PVE beobachtet. Dagegen traten SVD deutlich später auf und waren in diesem Kollektiv erst nach 9,6 Jahren vermehrt nachweisbar.

Die Freiheit von klappenbedingten Re-Operationen ist in der **Abbildung 3.14** dargestellt und betrug nach 5 Jahren 97,1% und nach 10 Jahren 88,3%.



**Abbildung 3.14:** Freiheit von klappenbedingten AK-Re-Operationen nach Kaplan-Meier

Die Freiheit von klappenbedingten Re-Operationen betrug bei Patienten  $\leq 60$  Jahren nach 5 und 10 Jahren 96,8% und 85,4% und bei Patienten  $>60$  Jahren 97,4% und 89,3% (**Abbildung 3.15**). Es fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0.724$ ).



**Abbildung 3.15:** Freiheit von klappenbedingten AK-Re-Operationen bei Patienten  $\leq 60 / >60$  Jahren

### 3.5.5. Einflussfaktoren auf klappenbedingte Re-Operationen

**Tabelle 3.16:** Einflussfaktoren auf klappenbedingte Re-Operationen

	Gruppen- definition	mehr AK- Re-OP	Univariate	Multivariate Analyse		
			Analyse	HR	KI	p- Wert
			p-Wert			
Alter	≤60 vs. >60		0,724			
Geschlecht	männl. vs. weibl.		0,70			
NYHA präop.	I+II vs. III+IV		0,16			
LVEF (%)	<30 vs. ≥30		0,18			
Dialyse	nein vs. ja		1,0			
COPD	nein vs. ja		1,0			
Diabetes	nein vs. ja		0,47			
Z.n. Myokardinfarkt	nein vs. ja		0,35			
Endokarditis	nein vs. ja	ja	<b>0,05</b>	3,79	0,97 - 14,82	0,056
VHF	nein vs. ja		0,91			
kardiale Vor-OP	nein vs. ja		0,53			
Klappengröße	≤21 vs. >21 mm		0,41			
BSA	≤1,93 vs. >1,93m <sup>2</sup>		0,45			
AKE komb.	iso. vs. komb.	komb.	<b>0,004</b>	5,63	1,6 - 19,80	<b>0,007</b>

AKE, Aortenklappenersatz; AKE komb., Kombinationseingriffe; BSA, body surface area (Körperoberfläche), COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Dialyse, dialyse-pflichtige Niereninsuffizienz; iso., isoliert, komb., kombiniert; männl., männlich; NYHA, New York Heart Association; VHF, Vorhofflimmern; Vor-OP, vorangegangene Operationen am Herzen; vs., versus; weibl., weiblich.

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass bei AKE mit Begleiteingriff eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine klappenbedingte Re-Operation besteht (HR 5,63; KI 1,6 - 19,8; p=0,007). Des Weiteren ist bei Patienten mit präoperativer Endokarditis ein Trend zur Re-Operation erkennbar (**Tabelle 3.16**).

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 614 konsekutive Patienten untersucht, die am UHZ Hamburg einen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) mittels einer Carpentier-Edwards Perimount Bioklappenprothese (CEP) erhalten haben. Die Grundlage dieser Studie bildeten 2.622 Patientenjahre mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 14,7 Jahren (im Mittel  $4,3 \pm 3,5$  Jahre). Ziel der Arbeit war es, die CEP hinsichtlich der Hämodynamik sowie Einflussfaktoren auf die Früh- und Spätmortalität zu analysieren.

### 4.1. Hämodynamik

Nach operativem AKE mittels CEP konnte eine signifikante Reduktion der maximalen und mittleren Druckgradienten auf  $22,7 \pm 8$  bzw.  $12,2 \pm 4,8$  mmHg erreicht werden (**Tabelle 3.9**). Chan et al. zeigten bereits zuvor ähnliche Ergebnisse für die CEP mit einer Reduktion des maximalen Gradienten auf  $24,9 \pm 0,7$  mmHg und des mittleren Gradienten auf  $13,4 \pm 0,4$  mmHg (Chan et al. 2010). Auch weitere Studien dokumentierten eine Reduktion der maximalen und mittleren Gradienten auf diesem Niveau (Dellgren et al. 2002, Carreco et al. 2016). Da die CEP im Vergleich zu anderen Bioprothesen, wie zum Beispiel der Hancock II Bioprothese, bei gleicher Klappenringgröße eine größere effektive Klappenöffnungsfläche bietet, werden postoperativ verhältnismäßig niedrigere transvalvuläre Gradienten erreicht, wodurch sich ein hämodynamischer Vorteil ergibt (Chan et al. 2010). Passend hierzu betrug die postoperative effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) in unserer Kohorte durchschnittlich  $1,85 \pm 0,5$  cm<sup>2</sup> (**Abbildung 3.6**) und lag damit oberhalb von anderen Bioprothesen (Chan et al. 2010). Daten aus weiteren Studien bestätigen diese vorteilhaften Eigenschaften der CEP (Dellgren et al. 2002, Carreco et al. 2016, Blais et al. 2003). Für optimale hämodynamische Ergebnisse spielen neben den transvalvulären Gradienten und der EOA auch das Vorliegen eines Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) und dessen Ausprägung eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit kam es in 1,8 % der Fälle zu einem schweren PPM, wobei auffiel, dass allen betroffenen Patienten die kleinste CEP (19 mm) implantiert wurde (**Abbildung 3.3**). Moderate PPM traten in 10,9 % der Fälle auf und waren in unserer Studienpopulation im Vergleich zu vorherigen Studien somit seltener (**Abbildung 3.3**, Flameng et al. 2006). Die Häufigkeit der PPMs wird im Allgemeinen mit einer großen Spannweite

von 20-70 % nach Aortenklappenersatz angegeben (Flameng et al. 2006). Ein PPM ist assoziiert mit einer schlechteren hämodynamischen Funktion, der Persistenz der linksventrikulären Hypertrophie, vermehrten kardiovaskulären Ereignissen und schließlich einer erhöhten Mortalität (Pibarot 2008). Vorteilhaft an der CEP ist, dass aufgrund der größeren effektiven Klappenöffnungsfläche ein schweres PPM selten vorkommt und dies daher klinisch meist kein relevantes Problem darstellt (Chan et al. 2010, Flameng et al. 2010). In unserer Analyse konnten wir keinen Einfluss des PPM auf die Früh- oder Spätmortalität feststellen und führten dies auf das seltene Auftreten eines schweren PPMs zurück. Diese geringe Rate an PPMs konnte hauptsächlich dadurch erreicht werden, dass in 96,8 % eine Klappenprothese  $\geq 21$  mm implantiert wurde (**Abbildung 3.3**). Hierzu wurde bei 2,6 % der Patienten eine Anuluserweiterungsplastik vorgenommen. Nichtsdestotrotz muss berücksichtigt werden, dass ein PPM der CEP mit einer frühen strukturellen Klappendegeneration (SVD) einhergehen und folglich die Funktion der CEP einschränken kann (Flameng et al. 2010). Beispielsweise erhöht sich das relative Risiko für Frühmortalität auf bis zu 77 % bei einem schweren PPM in Kombination mit einer LV-Funktion  $< 40$  % (Blais et al. 2003). Letztlich ist die Beurteilung der Relevanz eines PPM jedoch aufgrund der Existenz von unterschiedlichen Empfehlungen zur Quantifizierung erschwert und sollte daher auch unter Berücksichtigung des Patientenalters, der Komorbiditäten, der Aortenklappenprothesengröße und der linksventrikulären Funktion erfolgen (Blais et al. 2003). Um generell einen schweren PPM zu vermeiden, sollte bei einer entsprechenden Konstellation eine Anuluserweiterungsplastik durchgeführt werden, um eine größere Bioprothese implantieren zu können (Johnston et al. 2015).

#### **4.2. Frühmortalität**

Das präoperativ ermittelte, durchschnittliche 30-Tages-Mortalitätsrisiko gemäß EuroScore II lag im Studienkollektiv bei 4,5 %. Postoperativ wurde dagegen eine Frühmortalität von 2,6 % im Gesamtkollektiv (isolierte AKE und AKE mit Begleiteingriff) beobachtet. Diese lag somit unterhalb der berechneten 30-Tages-Mortalität und im unteren Bereich des in der Literatur angegebenen Bereiches von durchschnittlich 2-5 % (Johnston et al. 2015, Neville et al. 1998, Said et al. 2012, Weber et al. 2012, DGTHG Leistungsstatistik 2021). Die Frühmortalität in unserem

Kollektiv mit isoliertem AKE lag bei 1,4 % und befand sich deutlich unter dem Bundesdurchschnitt von ca. 3,0 % (Beckmann et al. 2022, DGTHG Leistungsstatistik 2021).

Die Frühmortalität wird in der Literatur in Abhängigkeit des Alters angegeben, wobei ältere Patienten eine erhöhte Frühmortalität aufzeigen (Johnston et al. 2015, Neville et al. 1998, Said et al. 2012, Weber et al. 2012). In unserem Kollektiv konnte diese Beobachtung bestätigt werden und es zeigte sich insbesondere bei den >80-Jährigen bereits früh nach der Operation eine signifikant höhere Todesrate (**Abbildung 3.7**). Eine signifikante Abhängigkeit der Frühmortalität vom Geschlecht ist bisher nicht belegt und fand sich ebenfalls nicht in unseren Daten (Di Eusano et al. 2011). Weitere Einflussfaktoren der Frühmortalität waren dagegen ein präoperatives NYHA Stadium III-IV, die Dringlichkeit der Operation und kardiale Vor-Operationen.

Der Stellenwert einer hohen NYHA-Klassifikation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während eine ältere Übersichtsarbeit mit 106.660 Patienten die NYHA-Klassifikation als unabhängigen Einflussfaktor auf die 30-Tages-Mortalität infrage stellt (Tjang et al. 2007), konnten Zapolanski et al. in einer anderen Studie zeigen, dass Patienten in der präoperativen NYHA Gruppe III/IV nach AKE oder AKE und Bypass-OP ein mehr als 6-fach erhöhtes 30-Tages-Mortalitätsrisiko aufweisen (Zapolanski et al. 2012). In Kombination mit einem PPM stieg das 30-Tages-Mortalitätsrisiko sogar auf das 16-fache (Zapolanski et al. 2012). In einer weiteren Studie waren die NYHA Klassen III/IV mit einer Odds Ratio von 1,9 hinsichtlich Frühmortalität verbunden (Di Eusano et al. 2011). In unserem Kollektiv hatten die Patienten ein nahezu 3-fach erhöhtes 30-Tages-Mortalitätsrisiko, wenn Sie präoperativ eine NYHA-Klassifikation von III oder IV hatten. Letztlich geht eine erhöhte NYHA-Klassifikation mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine fortgeschrittene Erkrankung oder dem Vorliegen von relevanten Komorbiditäten wie eine höhergradige LV-Funktionsstörung oder COPD einher und stellt daher eine klinisch relevante Klassifikation zur Einschätzung der hämodynamischen Belastbarkeit des Patienten dar. Aufgrund dieser Relevanz fließt das NYHA-Stadium u.a. auch in die Berechnung des EUROScore II ein (Nashef et al. 2013). Dennoch ist zu beachten, dass die Bestimmung des NYHA-Stadiums einer subjektiven Einschätzung sowohl von Seiten des Patienten als auch des Behandlers unterliegt.

Die Dringlichkeit der AKE-OP ist ein wichtiger Prädiktor für die Frühmortalität. Hannan et al. konnten zeigen, dass Patienten, die notfallmäßig einen AKE erhalten haben, ein 3-fach erhöhte 30-Tages-Mortalitätsrisiko aufweisen (Hannan et al. 2009). In einer aktuellen Studie von Biancari et al. zur Etablierung eines neuen Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität bei insgesamt 4.781 Patienten war ein Notfalleingriff mit einer Odds Ratio von 4,04 hinsichtlich Frühmortalität assoziiert (Biancari et al. 2021). Im Einklang mit diesen Ergebnissen war in unserem Kollektiv der Notfalleingriff mit einem deutlich erhöhten Risiko für Frühmortalität assoziiert (hazard ratio von 6,31). Hieraus lässt sich ableiten, dass, wenn möglich, ein Notfalleingriff vermieden werden sollte. Dies kann zum Beispiel dadurch erreicht werden, dass auf eine leitliniengerechte, frühzeitige Behandlung der schweren Aortenklappenstenose und -insuffizienz geachtet wird. Beispielsweise sollten auch Patienten mit geringer oder fehlender Symptomatik bei Erfüllung von objektivierbaren Kriterien (mittlerer Gradient >40 mmHg, eine maximale Flussbeschleunigung >4 m/s oder eine Klappenöffnungsfläche <1,0 cm<sup>2</sup> und LVEF <50 %) einer frühzeitigen Therapie zugeführt werden (Empfehlungsklasse I, weitere Empfehlungen aus den aktuellen Leitlinien in den **Tabellen 1.1 - 1.4**) (Vahanian et al. 2021). Bei einer infektiösen Genese der Aortenklappenerkrankung kann aufgrund eines fulminanten Verlaufes eine notfallmäßige Versorgung im Vordergrund stehen, welche wie oben beschrieben mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (Di Eusanio et al. 2011, Habib et al. 2015, Biancari et al. 2021).

Re-Operationen am Herzen gehen mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie einer erhöhten Komplikations- und Mortalitätsrate einher (Londe und Sugg 1974). In der aktuellen europäischen Leitlinie zur Therapie der valvulären Kardiomyopathie ist kein detaillierter Empfehlungsleitfaden zum AKE als Re-Operation zu finden (Vahanian et al. 2021), da hierzu nur nicht-randomisierte kleinere Studien und Erfahrungswerte existieren. In einer Studie mit 509 Patienten konnte gezeigt werden, dass Re-Operationen mit einer Odds Ratio von 18,8 hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität assoziiert sind (Zapolanski et al. 2012). Eine andere Arbeit mit insgesamt 854 Patienten, davon 70 als Re-Operation, fand dagegen keine erhöhte 30-Tages-Mortalitätsrate bei Patienten mit AKE als Re-Operation (Dayan et al. 2019). In unserem Kollektiv war eine kardiale Vor-Operation mit einem 3,25-fach erhöhten Risiko für das Versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach AKE assoziiert (**Tabelle 3.11**). Anzumerken ist, dass neben den präoperativen

Risikofaktoren weitere Faktoren, wie zum Beispiel die Art der kardialen Vor-Operation und die Erfahrung am OP-Zentrum, eine wichtige Rolle spielen (Dayan et al. 2019).

Neben den Einflussfaktoren auf die Frühmortalität wurden in dieser Arbeit die Gründe für ein frühes postoperatives Versterben untersucht. In unserem Kollektiv waren 12 der 16 Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage kardial bedingt (2,0 % des Gesamtkollektiv), wobei nur ein geringer Anteil klappenassoziiert war (n = 4, 0,7 % des Gesamtkollektivs). Der überwiegende Anteil der kardial bedingten Ursachen ist auf eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz und Herzversagen zurückzuführen. Im Rahmen dieser schaffen es die Patienten nicht sich von der Operation zu erholen und es kommt zum sogenannten „failure to recover“ (Gaudiani et al. 2017). Daneben ist eine frühe Prothesenendokarditis (PVE) möglich. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 4,1 auf 1.000 Patientenjahre angegeben, wobei lediglich 8 % innerhalb der ersten 30 Tage nach OP auftreten (Summers et al. 2019). Nichtsdestotrotz geht die PVE mit einem >4-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einher (Summers et al. 2019). Außerdem sind weitere nicht-strukturelle Klappendysfunktionen möglich, die prozeduraler / technischer Genese sein können und deswegen in der frühen postoperativen Phase eine Rolle spielen. Amrane et al. konnten zeigen, dass technisch bedingte Komplikationen zwar insgesamt selten vorkommen (0,63 % nach AKE), jedoch mit bis zu 38,5 % einen wichtigen Anteil an den Ursachen der Frühmortalität haben (Amrane et al. 2019). Zusammenfassend lässt sich hervorheben, dass der kardial bedingte frühe Tod in einem erfahrenen Zentrum selten auftritt, Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (z. B. NYHA III/IV) jedoch gefährdet sind und daher eine engmaschigere klinische Betreuung erfahren sollten.

### **4.3. Langzeitüberleben und Re-Operationen**

#### 4.3.1. Langzeitüberleben

Die Überlebensrate nach 1, 5 und 10 Jahren betrug in unserem Studienkollektiv 98, 91 und 77%. In einer kürzlich publizierten schwedischen Metaanalyse für die CEP wurden Überlebensraten nach 5 Jahren von 72% und nach 10 Jahren von 56% angegeben (Persson et al. 2022). Eine Erklärung für die niedrigeren Überlebensraten in der schwedischen Metaanalyse findet sich beim Blick auf das Durchschnittsalter: während in unserem Kollektiv ein Durchschnittsalter von 64 ± 12 Jahre dokumentiert



wurde, waren die Patienten in der schwedischen Metaanalyse mit einem Durchschnittsalter von  $71 \pm 9$  Jahren deutlich älter. Die Assoziation von steigendem Alter und erhöhter Spätmortalität ist in der Literatur bereits ausführlich untersucht und belegt: je älter die Patienten, desto wichtiger wird das Alter zum OP-Zeitpunkt als Risikofaktor (Bourguignon et al. 2015, Rodriguez-Gabella et al. 2017). Im Konsens mit diesen Daten konnten wir zeigen, dass vor allem bei den >80-Jährigen das Alter als ein unabhängiger Einflussfaktor für die Spätmortalität gesehen werden kann (**Tabelle 3.13**, Di Eusanio et al. 2011). Darüber hinaus ist mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit von relevanten Komorbiditäten erhöht (David et al. 2001). Signifikante Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben waren in unserem Kollektiv das präoperative Vorhandensein von Vorhofflimmern und COPD, eine Dialysepflichtigkeit und die Durchführung der Operation als Notfall (**Tabelle 3.13**). Im Einklang mit unseren Ergebnissen zeigte die kürzlich publizierte Subanalyse aus der PARTNER-3-Studie, dass das präoperative Vorhandensein von Vorhofflimmern bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose trotz geringem OP-Risiko mit einem 1,8-fach erhöhten Risiko für Tod, Schlaganfall oder einer Re-Hospitalisierung einhergehen kann, unabhängig davon, ob ein chirurgisches oder ein Transkatheter-Verfahren zur Behandlung der Aortenklappenstenose angewandt wird (Shahim et al. 2021). Weitere Studien bestätigen den negativen Einfluss des präoperativ existierenden Vorhofflimmerns auf die Spätmortalität (Rodriguez-Gabella et al. 2017, Ruel et al. 2007, Flameng et al. 2006). Eine COPD geht mit einer 2-fach erhöhten Spätmortalität einher, welches sowohl in unseren Daten als auch in weiteren Studien gezeigt werden konnte (Rodriguez-Gabella et al. 2017). Als Ursache für dieses erhöhte Risiko sind vor allem postoperative pulmonale Komplikationen, wie zum Beispiel eine erschwerte Entwöhnung von der invasiven Beatmung zu sehen (Numata et al. 2018). Dialysepflichtige Patienten können ein bis zu 10-fach erhöhtes postoperatives Mortalitätsrisiko aufweisen (Palamuthusingam et al. 2020). Diese deutliche Risikoerhöhung ist dadurch zu erklären, dass aufgrund der terminalen Niereninsuffizienz zum einen das perioperative Volumenmanagement eine Herausforderung darstellt und zum anderen, dass bei dialysepflichtigen Patienten oftmals die Assoziation mit weiteren relevanten Komorbiditäten gegeben ist (z.B. Anämie, Kardiomyopathien, Vaskulopathien und Diabetes mellitus) (Di Eusanio et al. 2011, Palamuthusingam et al. 2020).

Der Aortenklappenersatz als Notfalleingriff ist nicht nur ein Risikofaktor für eine frühe Sterblichkeit, auch das Risiko für Spätmortalität wird hierdurch auf das >3-fache erhöht (**Tabelle 3.13**) (Tjang et al. 2007, Di Eusanio et al. 2011). Ein notfallmäßiger Eingriff ist indiziert bei akuter Dekompensation zum Beispiel auf dem Boden einer infektiösen Endokarditis mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz oder als Re-Operation bei zum Beispiel akuter Prothesendysfunktion eines biologischen Aortenklappenersatzes oder einer Klappenthrombose eines mechanischen Aortenklappenersatzes (Vahanian et al. 2021). Die Patienten haben daher aufgrund der schwerwiegenden Indikation bereits ein hohes perioperatives Mortalitätsrisiko (Habib et al. 2015).

Ein schwerer Prothesen-Patienten-Mismatch war in unserem Kollektiv selten und stellte keinen relevanten Einflussfaktor auf die Spätmortalität dar (**Abbildung 3.3, Tabelle 3.13**). Flameng et al. hatten für die CEP bereits früher sehr niedrige Raten an schweren PPMs beschrieben und ebenfalls den Einfluss auf die Spätmortalität als nicht relevant dokumentiert (Flameng et al. 2006). Ähnliche Ergebnisse wurden in der multizentrischen Studie in über 1600 Patientin von Krasniqi et al. beobachtet (Krasniqi et al. 2021). Die niedrigen PPM-Raten könnten darauf zurückzuführen sein, dass die CEP strukturelle Vorteile bietet (größere effektive Öffnungsfläche bei gleicher Klappenringgröße im Vergleich zu anderen Bioprothesenklappen wie z.B. Hancock II), die eine schwere PPM im Vergleich zu anderen Bioprothesen seltener macht (Flameng et al. 2010). In der Studie von Krasniqi et al. zeigte sich für die CEP-Prothesengrößen von 19-23mm eine erhöhte Spätmortalitätsrate (Krasniqi et al. 2021), entgegen unseren Daten, in denen wir keine Assoziation zwischen Prothesengröße und Spätmortalität sahen. Letztlich unterstreicht diese Kontroverse jedoch die Empfehlung stets die möglichst größte Klappenprothese auszuwählen und wenn nötig eine Anuluserweiterung zu ergänzen (Johnston et al. 2015, Vahanian et al. 2021). Bezüglich des Langzeitüberlebens haben wir keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern festgestellt, übereinstimmend mit vorherigen Daten (Di Eusanio et al 2011).

Zusammenfassend ist herauszustellen, dass der Einfluss von Alter und Komorbiditäten wie zum Beispiel Vorhofflimmern, COPD und dialysepflichtige Niereninsuffizienz in der Risikoeinschätzung zum operativen Aortenklappenersatz berücksichtigt werden sollte.

#### 4.3.2. Klappenbedingte Re-Operationen

Biologische Klappenprothesen haben eine kürzere Durabilität als mechanische Aortenklappenprothesen, da es langfristig zu strukturellen Klappendegenerationen (SVD) kommt (Kostyunin et al. 2020, Vahanian et al. 2021). Dennoch besitzen biologische Klappenprothesen viele günstige Eigenschaften, wie zum Beispiel die deutlich geringere Thrombogenität im Vergleich zu mechanischen Aortenklappenprothesen und neuere Bioprothesenmodelle versprechen eine längere Haltbarkeit, sodass sie im klinischen Alltag nicht mehr nur bei älteren Patienten implantiert werden (IIa, C Empfehlung für Patienten >65 Jahre), sondern zunehmend auch in Patienten <65 Jahre eingesetzt werden (Johnston et al. 2015, Bourguignon et al. 2016, Briffa und Chambers 2017, Vahanian et al. 2021). Die geringeren SVD-Raten neuerer Klappengenerationen werden durch spezifische Anti-Kalzifizierungs-Behandlungen und physiologischere Fixations-Verfahren erreicht (Bourguignon et al. 2016, Johnston et al. 2015). Dabei zeigen sich für die diversen Klappenprothesen unterschiedliche Ergebnisse: im Vergleich der Aortenklappenbioprothesen konnte gezeigt werden, dass die CEP anderen biologischen Klappenprothesen wie zum Beispiel der Mitroflow in der Durabilität überlegen ist und daher in vielen Ländern die überwiegend implantierte Aortenklappenbioprothese darstellt ( Alvarez et al. 2009, Bagur et al. 2017, Persson et al. 2022, Kilic et al. 2019). Die gute Durabilität und Freiheit von Re-Operationen der CEP begründet sich in verschiedenen Faktoren. Hierzu gehören das geringe Risiko einer Prothesenendokarditis (PVE), sowie gute Daten zur strukturellen (SVD) und nicht-strukturellen Klappendysfunktion (NSVD). Summers et al. berichten über eine Inzidenz von 4,1 auf 1000 Patientenjahre für eine PVE bei 1.257 AKE-Patienten (Summers et al. 2019). Die PVE trat in etwa 76% innerhalb des ersten Jahres nach AKE auf und Risikofaktoren für das Auftreten waren eine Niereninsuffizienz, das Vorliegen von Asthma oder COPD oder einer Leberzirrhose (Summers et al. 2019). In unseren Daten zeigte sich eine PVE in 3,7% der Patienten und stellt somit ebenfalls eine seltene Komplikation dar. Von den 22 klappenbedingten Re-Operationen waren 6 auf eine PVE zurückzuführen, sodass dies einen Anteil von 1,2% des Gesamtkollektivs und 27% von allen Re-Operationen ausmachte. Obwohl die PVE somit eine seltene Komplikation darstellt, gehört sie zu den Hauptursachen einer klappenbedingten Re-Operation innerhalb des ersten Jahres (Summers et al. 2019, Krasniqi et al. 2021, Vahanian et al. 2021). NSVD beziehen sich zum einen auf prozedurale Komplikationen und treten daher frühzeitig

nach der Operation auf. Sie schließen zum Beispiel eine relevante paravalvuläre Leckage oder inkorrekt implantierte Prothesen ein. Solche technisch bedingten Komplikationen treten bei dem Aortenklappenersatz selten auf, können dann jedoch mit einem fatalen „outcome“ assoziiert sein (Amrane et al 2018). Des Weiteren zählt das Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) zu den NSVD. Durch das PPM wird die Durabilität jeglicher biologischer Klappenprothesen deutlich reduziert und das Risiko für eine Re-Operation im Vergleich zu Patienten ohne PPM ist etwa 3-fach erhöht (Fallon et al. 2018, Vahanian et al. 2021). Dezierte Diskussionen über die Problematik des PPM in Bezug auf die CEP sind bereits in den Abschnitten „Hämodynamik“ und „Langezeitüberleben“ erfolgt. Zusammenfassend kann herausgestellt werden, dass bei der CEP schwere PPMs selten vorkommen und durch eine Anuluserweiterung verhindert werden können (Flameng et al. 2006, Johnston et al. 2015, Vahanian et al. 2021).

Die gute Durabilität der CEP zeigt sich besonders deutlich anhand der SVD-Daten: SVD bedingte Re-Operationen der Aortenklappe traten in unserem Kollektiv selten (1,6% des Gesamtkollektivs) und überwiegend mit einer Latenz von >9 Jahren auf. Diese gute Durabilität bezüglich der Freiheit von SVD konnte auch durch andere Studien belegt werden. In der Studie von Rodriguez-Gabella et al. zeigte sich für die CEP nach 10 Jahren in 7% der Patienten eine klinisch relevante SVD während für die Mitroflow Bioprothese SVD-Raten von 19% beobachtet wurden (Rodriguez-Gabella et al. 2018). Auch eine kürzlich publizierte Metaanalyse mit über 31.000 Patienten unterstützt unsere Beobachtung und zeigt eine geringere Prävalenz von SVD und SVD-bedingter Re-Operationen bei der CEP gegenüber anderen biologischen Klappenprothesen. In einer Vergleichsstudie zwischen der Trifecta, der Mitroflow und der Perimount-Bioprothese fand sich für die Perimount-Bioprothese mit einer Inzidenzrate von 0,13 (0,02 - 0,92) eine signifikant niedrigere Rate an SVD im Vergleich zu den anderen Modellen (Squiers et al. 2022). Des Weiteren konnten wir keinen Unterschied in klappenbedingten Re-Operationen innerhalb der ersten 10 Jahre nach OP im Vergleich der Altersgruppen  $\leq 60$  und  $> 60$  feststellen. Diese Beobachtung unterstützt die Tatsache, dass heutzutage die biologischen Klappenprothesen zunehmend auch bei jüngeren Patienten mit guten Ergebnissen eingesetzt werden (Briffa und Chambers 2017). Nichtsdestotrotz, sollte beachtet werden, dass aufgrund der langfristig einsetzen strukturellen Degeneration der biologischen Klappenprothesen bei jüngeren Patienten eine Re-Operation im Laufe

des Lebens wahrscheinlich ist (Kostyunin et al. 2020). Als Re-Operation bietet sich heutzutage neben einer konventionell chirurgischen Re-Operation auch ein interventioneller Ansatz mit einem transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI) als sogenannte „valve-in-valve“ Prozedur an (Paradis et al. 2015, Dvir et al. 2018, Vahanian et al. 2021). Eine Metaanalyse von Sá et al. die über 16000 Patienten eingeschlossen hat, konnte erst kürzlich darlegen, dass die TAVI als ViV eine gute Alternative darstellt, die mit weniger perioperativen Komplikationen und einer geringeren Frühmortalität assoziiert ist als der erneute chirurgische Aortenklappenersatz (Sá et al. 2021). Kritisch ist hierbei jedoch anzumerken, dass es bei der ViV häufiger zu Myokardinfarkten und schweren PPMs kam und somit klappenbedingte Komplikationen kurz- bis mittelfristig erneut auftreten können (Sá et al. 2021). In dieser Situation besteht das Risiko, dass Patienten keine Therapieoptionen mehr haben. Ein klarer Empfehlungsleitfaden bezüglich Re-Operationen ist in der aktuellen europäischen Leitlinie zur Therapie von Herzklappenerkrankungen nicht angegeben (Vahanian et al. 2021). Auch deswegen bedarf die Auswahl der OP-Technik (konventionell chirurgisch vs. interventionell) und des Prothesentyps insbesondere im Rahmen einer Re-Operation besondere Expertise und sollte anhand der anatomischen und prothesenbezogenen Merkmale durch ein multidisziplinäres Herzklappenteam beschlossen werden.

Für die CEP lässt sich zusammenfassen, dass eine fundierte Datengrundlage existiert, die eine lange Durabilität bei geringen klappenbedingten Re-Operationsraten aufzeigt und somit den breiten Einsatz der CEP im klinischen Alltag rechtfertigt.

#### **4.4. Schlussfolgerung**

In einer Beobachtungszeit von kumulativ 2622 Patientenjahren zeigten sich gute hämodynamische Ergebnisse für die CEP mit sehr geringen Raten an relevanten Prothesen-Patienten-Mismatches (PPM). Als Konsequenz hieraus war das PPM kein relevanter Einflussfaktor auf die Mortalität und auf klappenbedingte Re-Operationen in unserem Kollektiv. Des Weiteren wurden geringere Raten an Frühmortalität sowohl bei dem isolierten Aortenklappenersatz (AKE) (1,4%) als auch bei einem AKE mit Begleiteingriff (2,6%) im Vergleich zum Bundesdurchschnitt (isolierte AKE 2%, Kombinationseingriffe 5%) beobachtet. Auch in der Spätmortalität bot die CEP im

Vergleich mit den Ergebnissen anderer biologischer Klappenprothesen aus der Literatur sehr gute Ergebnisse. Die gute Durabilität und Freiheit von Re-Operationen der CEP begründete sich in verschiedenen Faktoren. Hierzu gehören das geringe Risiko einer Prothesenendokarditis (PVE), sowie gute Daten in Bezug auf strukturelle und nicht-strukturelle Klappendysfunktion. Nichtsdestotrotz ist hervorzuheben, dass der Einfluss von Alter und Komorbiditäten wie zum Beispiel Vorhofflimmern, COPD, dialysepflichtige Niereninsuffizienz sowie weitere Faktoren wie zum Beispiel das NYHA-Stadium III/IV oder die notfallmäßige OP-Indikation als wichtige Faktoren in die präoperative Risikobeurteilung eingehen sollten.

## **5. Limitationen der Studie**

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie und besitzt daher die bekannten Limitationen dieses Studiendesigns. Darüber hinaus ist diese Studie monozentrisch durchgeführt worden, sodass sich die Ergebnisse nur eingeschränkt auf andere Zentren übertragen lassen. Die Follow-up Daten wurden von unterschiedlichen Kardiologen erhoben, welches interindividuelle Unterschiede in der Datenerfassung nicht ausschließen lässt. Des Weiteren konnte ein Teil der Patienten weder postalisch noch telefonisch erreicht werden. Angaben zum Langzeitverlauf dieser Patienten waren daher nur begrenzt möglich. Der Follow-up Zeitraum war mit maximal 14,7 Jahren und einem mittleren Follow-up von  $4,3 \pm 3,5$  Jahren begrenzt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass sich die Relevanz der Einflussfaktoren zu einem späteren Zeitpunkt ändert.

## 6. Zusammenfassung

**Einleitung:** Biologische Aortenklappenprothesen werden im Allgemeinen vorwiegend bei Patienten >65 Jahre implantiert. Zunehmend werden jedoch auch Patienten <65 Jahre mit biologischen Aortenklappen versorgt. Die Carpentier-Edwards Perimount Klappenprothese (CEP) gehört zu den weltweit am häufigsten implantierten Prothesen, dennoch sind Daten hierzu in der Literatur inkonsistent. In dieser Arbeit sollten hämodynamische Parameter der CEP, die Haltbarkeit der Prothese sowie Einflussfaktoren auf Früh- und Spätmortalität untersucht werden.

**Material und Methoden:** In dieser retrospektiven Studie wurden 614 konsekutive Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2004 bis September 2013 am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg einen Aortenklappenersatz mittels einer CEP erhalten haben. Erstellt wurde eine umfassende Datenbank inklusive klinischer, patienten-spezifischer und klappenbezogener Daten bezüglich des prä-, peri- und postoperativen Verlaufs. Die Auswertung basierte auf kumulativ 2.622 Patientenjahren und einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 14,7 Jahren. Einflussfaktoren wurden ermittelt durch uni- und multivariate Cox-Regressions-Analysen.

**Ergebnisse:** Die 30-Tages-Mortalität betrug 2,6% inklusive Begleiteingriffe und 1,4% bei isoliertem AKE. Der postoperative maximale/mittlere transvalvuläre Gradient der CEP lag bei  $22,7 \pm 8$  /  $12,2 \pm 4,8$  mmHg. Ein schweres Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) war mit 1,8% selten. Einflussfaktoren der Frühmortalität waren ein präoperatives NYHA Stadium III-IV, eine kardiale Vor-Operation und ein Notfalleingriff. Im Follow-up zeigten sich mit 4,5% niedrige Raten von strukturellen Klappendegenerationen und klappenbedingten Re-Operationen. Klappenassoziierte Todesfälle wurden bei 1,4% der Patienten beobachtet. Die multivariable Analyse zeigte Vorerkrankungen wie Dialyse, COPD und Vorhofflimmern als unabhängige Einflussfaktoren für das Langzeitüberleben. Des Weiteren waren Notfalleingriffe mit einer erhöhten Spätmortalität assoziiert. Faktoren wie die Klappengröße und PPM zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben.

**Schlussfolgerung:** Bei Patienten, die sich einem AKE mit der CEP-Bioprothese unterzogen, fanden sich niedrige Früh- und Spätmortalitätsraten mit einer sehr guten Haltbarkeit von bis zu 14,7 Jahren sowie guten hämodynamischen Ergebnissen und niedrigen PPM-Raten. Das Patientenalter und Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern, COPD, Dialysepflichtigkeit sowie ein NYHA Stadium III/IV und Notfalleingriffe sind zur Risikobeurteilung zu berücksichtigen.



## Summary

**Objective:** In general, biological aortic valve prostheses are used more often in adults with >65 years of age. However, in adults <65 years the numbers of implanted biological aortic valve prostheses are increasing. Among others, the Carpentier-Edwards Perimount valve prosthesis (CEP) is one of the most widely used bioprostheses. However, follow-up data are partly inconsistent. Thus, in the present doctoral thesis we aimed to evaluate hemodynamic parameters, durability and influencing factors for early and late mortality in patients, who received a CEP bioprosthesis.

**Methods:** In this retrospective study, 614 consecutive patients who underwent aortic valve replacement with a CEP prosthesis at the University Heart & Vascular Center Hamburg were included between January 2004 and September 2013. A broad database was created including clinical, patient- and valve-related data in the pre-, peri- and post-operative setting. This analysis was based on 2.262 patient years with up to 14.7 years of follow-up. Several pre, intra, and postoperative variables were analysed using uni- and multivariable cox regression models.

**Results:** The 30-day mortality was 2.6% in the total study cohort including aortic valve replacement and additional cardiac surgery and 1.4% in isolated aortic valve replacement. Postoperative peak/mean transvalvular gradients were  $22.7 \pm 8$  /  $12.2 \pm 4.8$  mmHg. Severe prosthesis-patient mismatch was present in 1.8%. In the multivariate analyses, factors influencing early mortality were preoperative NYHA stage III-IV, prior cardiac surgery and the urgency of the surgical procedure. During follow-up, structural valve degeneration and valve-associated re-operation rates were 4,5%. Valve-associated deaths were observed in 1.4% of patients. Multivariable analysis revealed pre-existing conditions such as dialysis, COPD and atrial fibrillation as independent predictor for long-term survival. Furthermore, emergency interventions were associated with increased late mortality. Valve size and prosthesis-patient mismatch were not associated with poor outcome.

**Conclusions:** In patients undergoing AVR with the CEP bioprosthesis, early and late mortality rates were low with excellent durability up to 14.7 years as well as good hemodynamic results and low rates of PPM. However, age and preexisting conditions such as atrial fibrillation, COPD, dialysis, NYHA stage III/IV, and emergency surgery significantly affect long-term survival.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

A. asc.	Aorta ascendens
Abb.	Abbildung
ACC	<i>engl.</i> aortic cross clamp (Aortenklammzeit)
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body-Surface-Area
bzw.	beziehungsweise
CABG	<i>engl.</i> coronary artery bypass graft (Koronararterienbypass)
CEP	Carpentier-Edwards Perimount
CI	<i>engl.</i> confidence interval (Konfidenzintervall)
COPD	<i>engl.</i> chronic obstructive pulmonary disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
ECC	<i>engl.</i> extracorporeal circulation (extrakorporale Zirkulation)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EOA	<i>engl.</i> effective orifice area (effektive Öffnungsfläche; hier: Aortenklappe)
HR	<i>engl.</i> hazard ratio (Hazard Rate)
HZV	Herzzeitvolumen
HMV	Herzminutenvolumen
IVS	interventrikuläres Septum
KI	Konfidenzintervall
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	<i>engl.</i> left ventricular mass index (linksventrikulärer Massenindex)
MACCE	<i>engl.</i> major adverse cardiac and cerebrovascular events (schwere kardiale und cerebrovaskuläre Komplikationen)
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NSVD	nicht-strukturelle Klappendysfunktion
NYHA	New York Heart Association
PCI	<i>engl.</i> percutaneous coronary intervention (perkutane koronare Intervention)
$P_{\max}$	maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe
$P_{\text{mean}}$	mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe
PPM	Prothesen-Patienten-Mismatch
PVL	paravalvuläre Leckage
PW	posteriore Wand des linken Ventrikels
Re-AKE	Aortenklappen-Reoperation
SVD	<i>engl.</i> structural valve deterioration (strukturelle Klappendegeneration)
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEE	<i>engl.</i> transesophageal echocardiography (transösophageale Echokardiographie)
TKE	Trikuspidalklappenersatz
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
TTE	transthorakale Echokardiographie

UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
$V_{\max}$	maximale Flussgeschwindigkeit in der Aortenklappe
VKA	Vitamin-K-Antagonist

## 8. Literaturverzeichnis

Akins, C. W., Miller, D. C., Turina, M. I., Kouchoukos, N. T., Blackstone, E. H., Grunkemeier, G. L., Takkenberg, J. J., David, T. E., Butchart, E. G., Adams, D. H., Shahian, D. M., Hagl, S., Mayer, J. E., Lytle, B. W., Councils of the American Association for Thoracic, S., Society of Thoracic, S., European Association for Cardio-Thoracic, S. und Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve, M. (2008) 'Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135(4), 732-8.

Alvarez, J. R., Sierra, J., Vega, M., Adrio, B., Martinez-Comendador, J., Gude, F., Martinez-Cereijo, J. und Garcia, J. (2009) 'Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly', *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 9(5), 842-6.

Amrane, H., Deeb, G. M., Popma, J. J., Yakubov, S. J., Gleason, T. G., Van Mieghem, N. M. und Reardon, M. J. (2019) 'Causes of death in intermediate-risk patients: The Randomized Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation Trial', *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 158(3), 718-728.

Bagur, R., Pibarot, P. und Otto, C. M. (2017) 'Importance of the valve durability-life expectancy ratio in selection of a prosthetic aortic valve', *Heart*, 103(22), 1756-1759.

Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J., Markewitz, A., Blaßfeld, D. und Böning, A. (2022) 'German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery', *Thorac Cardiovasc Surg*. 2022, 70(5), 362-376.

Biancari, F., Rosato, S., Costa, G., Barbanti, M., D'Errigo, P. und Tamburino, C. (2021) 'A novel, comprehensive tool for predicting 30-day mortality after surgical aortic valve replacement', *Eur J Cardiothorac Surg.*, 59(3), 586-592.

Binet, J. P., Duran, C. G., Carpenter, A. und Langlois, J. (1965) 'Heterologous aortic valve transplantation', *Lancet*, 2(7425), 1275.

Bjork, V. O. (1970) 'Central flow tilting disc valve for aortic valve replacement', *Thorax*, 25(4), 439-44.

Blais, C., Dumesnil, J. G., Baillot, R., Simard, S., Doyle, D. und Pibarot, P. (2003) 'Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement', *Circulation*, 108(8), 983-8.

Borger, M. A., Ivanov, J., Armstrong, S., Christie-Hrybinsky, D., Feindel, C. M. und David, T. E. (2006) 'Twenty-year results of the Hancock II bioprosthesis', *J Heart Valve Dis*, 15(1), 49-55; discussion 55-6.

Bortolotti, U., Milano, A., Thiene, G., Guerra, F., Mazzucco, A., Talenti, E. und Gallucci, V. (1987) 'Long-term durability of the Hancock porcine bioprosthesis following combined mitral and aortic valve replacement: an 11-year experience', *Ann Thorac Surg*, 44(2), 139-44.

Bourguignon, T., El Khoury, R., Candolfi, P., Loardi, C., Mirza, A., Boulanger-Lothion, J., Bouquiaux-Stablo-Duncan, A. L., Espitalier, F., Marchand, M. und Aupart, M. (2015) 'Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Aortic Valve in Patients Aged 60 or Younger', *Ann Thorac Surg*, 100(3), 853-9.

Bourguignon, T., Lhommet, P., El Khoury, R., Candolfi, P., Loardi, C., Mirza, A., Boulanger-Lothion, J., Bouquiaux-Stablo-Duncan, A. L., Marchand, M. und Aupart, M. (2016) 'Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount aortic valve in patients aged 50-65 years', *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49(5), 1462-1468.

Braunwald, E. (2005) *Innere Medizin, Herzklappenerkrankungen*, Berlin: Thieme Verlag.

Briffa, N. und Chambers, J. B. (2017) 'Biological Valves in Younger Patients Undergoing Aortic Valve Replacement: A Word of Caution', *Circulation*, 135(12), 1101-1103.

Buja, M. und Jagdish, B. (2022) *Cardiovascular Pathology, Chapter 17 - Cardiac valve replacement and related interventions*, Elsevier. 663-706.

Capodanno, D., Petronio, A. S., Prendergast, B., Eltchaninoff, H., Vahanian, A., Modine, T., Lancellotti, P., Sondergaard, L., Ludman, P. F., Tamburino, C., Piazza, N., Hancock, J., Mehilli, J., Byrne, R. A., Baumbach, A., Kappetein, A. P., Windecker, S., Bax, J. und Haude, M. (2017) 'Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)', *Eur Heart J*, 38(45), 3382-3390.

Carabello, B. A. und Paulus, W. J. (2009) 'Aortic stenosis', *Lancet*, 373(9667), 956-966.

Carpentier, A., Guilmet, D. und Dubost, C. (1968) 'Aortic mitral and tricuspid valve replacement with frame mounted aortic heterografts', *Thoraxchir Vask Chir*, 16(6), 615-8.

Carreco, C., Saraiva, F., Leite-Moreira, A. und Macedo, F. (2016) 'Aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount bioprosthesis: Clinical and hemodynamic evaluation', *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*, 23(3-4), 111-117.

Chaikof, E. L. (2007) 'The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function', *N Engl J Med*, 357(14), 1368-71.

Chakravarty, T., Sondergaard, L., Friedman, J., De Backer, O., Berman, D., Kofoed, K. F., Jilalawi, H., Shiota, T., Abramowitz, Y., Jorgensen, T. H., Rami, T., Israr, S., Fontana, G., de Knegt, M., Fuchs, A., Lyden, P., Trento, A., Bhatt, D. L., Leon, M. B., Makkar, R. R., Investigator, R. und Investigator, S. (2017) 'Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study', *Lancet*, 389(10087), 2383-2392.

Chan, V., Kulik, A., Tran, A., Hendry, P., Masters, R., Mesana, T. G. und Ruel, M. (2010) 'Long-term clinical and hemodynamic performance of the Hancock II versus the Perimount aortic bioprostheses', *Circulation*, 122(11 Suppl), S10-6.

Cunanan, C. M., Cabiling, C. M., Dinh, T. T., Shen, S. H., Tran-Hata, P., Rutledge, J. H., 3rd und Fishbein, M. C. (2001) 'Tissue characterization and calcification potential of commercial bioprosthetic heart valves', *Ann Thorac Surg*, 71(5 Suppl), S417-21.

David, T. E., Ivanov, J., Armstrong, S., Feindel, C. M. und Cohen, G. (2001) 'Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis', *Thorac Cardiovasc Surg.*, 121(2), 268-77.

David, T. E., Pollick, C. und Bos, J. (1990) 'Aortic valve replacement with stentless porcine aortic bioprosthesis', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 99(1), 113-8.

Dellgren, G., David, T. E., Raanani, E., Armstrong, S., Ivanov, J. und Rakowski, H. (2002) 'Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124(1), 146-54.

DGTHG Leistungsstatistik 2021: [https://www.dgthg.de/sites/default/files/Grafiken-DGTHG-Leistungsstatistik%202021\\_free-access\\_.pdf](https://www.dgthg.de/sites/default/files/Grafiken-DGTHG-Leistungsstatistik%202021_free-access_.pdf)

Diaz, R., Hernandez-Vaquero, D., Silva, J., Pascual, I., de la Hera, J. M., Leon, V., Martin, M., Barriales, V., Colunga, S., del Valle, R. und Moris, C. (2017) 'Real Structural Valve Deterioration of the Mitroflow Aortic Prosthesis: Competing Risk Analysis', *Revista Espanola De Cardiologia*, 70(12), 1074-1081.

Dunning, J., Graham, R. J., Thambyrajah, J., Stewart, M. J., Kendall, S. W. und Hunter, S. (2007) 'Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial', *Eur Heart J*, 28(19), 2369-74.

Dvir, D., Bourguignon, T., Otto, C. M., Hahn, R. T., Rosenhek, R., Webb, J. G., Treede, H., Sarano, M. E., Feldman, T., Wijeysondera, H. C., Topilsky, Y., Aupart, M., Reardon, M. J., Mackensen, G. B., Szeto, W. Y., Kornowski, R., Gammie, J. S., Yoganathan, A. P., Arbel, Y., Borger, M. A., Simonato, M., Reisman, M., Makkar, R. R., Abizaid, A., McCabe, J. M., Dahle, G., Aldea, G. S., Leipsic, J., Pibarot, P., Moat, N. E., Mack, M. J., Kappetein, A. P., Leon, M. B. und Investigators, V. (2018) 'Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves', *Circulation*, 137(4), 388-399.

Edwards Lifesciences, C. (2019) 'Chirurgische Aortenklappen - Perikardklappen', [online], abrufbar: <https://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/aortic-pericardial>].

Egbe, A. C., Pislaru, S. V., Pellikka, P. A., Poterucha, J. T., Schaff, H. V., Maleszewski, J. J. und Connolly, H. M. (2015) 'Bioprosthetic Valve Thrombosis Versus Structural Failure Clinical and Echocardiographic Predictors', *Journal of the American College of Cardiology*, 66(21), 2285-2294.

Englberger, L., Schaff, H. V., Jamieson, W. R., Kennard, E. D., Im, K. A., Holubkov, R., Carrel, T. P. und Investigators, A. (2005) 'Importance of implant technique on risk of major paravalvular leak (PVL) after St. Jude mechanical heart valve replacement: a report from the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT)', *Eur J Cardiothorac Surg*, 28(6), 838-43.

Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M., O'Brien S., Thibault D.P., DiScipio A.W., Pibarot P., Jacobs J.P., Malenka D.J. (2018) 'The Incidence and Consequence of Prosthesis-Patient Mismatch After Surgical Aortic Valve Replacement', *Ann Thorac Surg*, 106(1):14–22.

Flameng, W., Herregods, M. C., Vercalsteren, M., Herijgers, P., Bogaerts, K. und Meuris, B. (2010) 'Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves', *Circulation*, 121(19), 2123-9.

Fleerackers, J., Schepens, M., Ranschaert, W., Verrelst, P. und Graulus, E. (2018) 'Aortic valve replacement using the Freedom SOLO stentless bioprosthesis: clinical and haemodynamic performance in 625 patients at medium-term follow-up', *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 54(6), 1073-1080.

Freeman, R. V. und Otto, C. M. (2005) 'Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies', *Circulation*, 111(24), 3316-26.

Gaudiani, V., Deeb, G. M., Popma, J. J., Adams, D. H., G., G. T. und V., C. J. (2017) 'Causes of death from the randomized CoreValve US Pivotal High-Risk Trial', *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 153(6), 1293-1301.

Goldstone, A. B., Chiu, P., Baiocchi, M., Lingala, B., Patrick, W. L., Fischbein, M. P. und Woo, Y. J. (2017) 'Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement', *N Engl J Med*, 377(19), 1847-1857.

Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P. A., Iung, B., Miro, J. M., Mulder, B. J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Mas, P. T., Vilacosta, I. und Zamorano, J. L. (2015) '[2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis]', *Kardiol Pol*, 73(11), 963-1027.

Hannan, E. L., Samadashvili, Z., Lahey, S. J., Smith, C. R., Culliford, A. T., Higgins, R. S., Gold, J. P. und Jones, R. H. (2009) 'Aortic valve replacement for patients with severe aortic stenosis: risk factors and their impact on 30-month mortality', *Ann Thorac Surg*, 87(6), 1741-9.

Harken, D. E., Soroff, H. S., Taylor, W. J., Lefemine, A. A., Gupta, S. K. und Lunzer, S. (1960) 'Partial and complete prostheses in aortic insufficiency', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 40, 744-62.

Hirner, A., Weise K. (2008) *Chirurgie, Chirurgie der erworbenen Herzklappenfehler*, Stuttgart, Germany: Thieme Verlag. 963.

Hoffmann, G. L., G.; Cremer, J. (2008) 'Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen', *Deutsches Ärzteblatt*, 08/2008.

Issa, I. F., Poulsen, S. H., Waziri, F., Pedersen, C. T., Nielsen, P. H., Riber, L., Dahl, J. S., Sogaard, P., Norgaard, M. A. und Moller, J. E. (2018) 'Structural valve deterioration in the Mitroflow biological heart valve prosthesis', *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 53(1), 136-142.

lung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O. W., Tornos, P., Vanoverschelde, J. L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P. und Vahanian, A. (2003) 'A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease', *Eur Heart J*, 24(13), 1231-43.

Johnston, D. R., Soltesz, E. G., Vakil, N., Rajeswaran, J., Roselli, E. E., Sabik, J. F., Smedira, N. G., Svensson, L. G., Lytle, B. W. und Blackstone, E. H. (2015) 'Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants', *Annals of Thoracic Surgery*, 99(4), 1239-1246.

Joshi, V., Prosser, K. und Richens, D. (2014) 'Early prosthetic valve degeneration with Mitroflow aortic valves: determination of incidence and risk factors(dagger)', *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 19(1), 36-40.

Kallikourdis, A. und Jacob, S. (2007) 'Is a stentless aortic valve superior to conventional bioprosthetic valves for aortic valve replacement?', *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6(5), 665-72.

Kalra, A., Rehman, H., Ramchandani, M., Barker, C. M., Lawrie, G. M., Reul, R. M., Reardon, M. J. und Kleiman, N. S. (2017) 'Early Trifecta valve failure: Report of a cluster of cases from a tertiary care referral center', *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 154(4), 1235-1240.

Kilic, A., Sultan, I., Navid, F., Aranda-Michel, E., Chu, D., Thoma, F. und Gleason, T. G. (2019) 'Trifecta Aortic Bioprosthesis: Midterm Results in 1,953 Patients From a Single Center', *Ann Thorac Surg*, 107(5), 1356-1362.

Kostyunin, A. E., Yuzhalin, A. E., Rezvova, M. A. und Ovcharenko, E. A. (2020) 'Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020', *J Am Heart Assoc.*, 9(19).

Lange, V. (2013) *Kardiologie, Erkrankungen von Endokard und Herzklappen*, München: Urban & Fischer.

Liakopoulos, O. J. (2017) 'Transprosthetic leak after biological aortic valve replacement: There's a hole in the valve!', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 154(3), e37-e38.

Londe, S. und Sugg, W. (1974) 'The challenge of reoperation in cardiac surgery', *Ann Thorac Surg.*, 17(2), 157-62.



Mahesh, B., Angelini, G., Caputo, M., Jin, X. Y. und Bryan, A. (2005) 'Prosthetic valve endocarditis', *Ann Thorac Surg*, 80(3), 1151-8.

Mann, D. L., Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O. (2015) *Braunwald's Heart Disease, Valvular Heart Disease*, Philadelphia: Elsevier 1931.

Nashef, S. A., Sharples, L. D., Roques, F. und Lockowandt, U. (2013) 'EuroSCORE II and the art and science of risk modelling', *Eur J Cardiothorac Surg.*, 43(4), 695-6.

Netter, F. e. a. (2014) *Innere Medizin, Herzklappenfehler*, Stuttgart, Germany: Thieme Verlag. 841.

Neville, P. H., Aupart, M. R., Diemont, F. F., Sirinelli, A. L., Lemoine, E. M. und Marchand, M. A. (1998) 'Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience', *Ann Thorac Surg*, 66(6 Suppl), S143-7.

Niclauss, L., von Segesser, L. K. und Ferrari, E. (2013) 'Aortic biological valve prosthesis in patients younger than 65 years of age: transition to a flexible age limit?', *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 16(4), 501-7.

Nicoloff, D. M., Emery, R. W., Arom, K. V., Northrup, W. F., 3rd, Jorgensen, C. R., Wang, Y. und Lindsay, W. G. (1981) 'Clinical and hemodynamic results with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. A three-year experience', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 82(5), 674-83.

Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., Thomas, J. D., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Creager, M. A., Curtis, L. H., DeMets, D., Guyton, R. A., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Ohman, E. M., Pressler, S. J., Sellke, F. W., Shen, W. K., Stevenson, W. G., Yancy, C. W., Members, W. C. und Members, A. A. T. F. (2014) '2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines', *Circulation*, 129(23), E521-E643.

Numata, T., Nakayama, K., Fujii, S., Yumino, Y., Saito, N. und Yoshida, M. (2018) 'Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD', *BMC Pulm Medicine*, 18(1).

Oterhals, K., Fridlund, B., Nordrehaug, J. E., Haaverstad, R. und Norekval, T. M. (2013) 'Adapting to living with a mechanical aortic heart valve: a phenomenographic study', *J Adv Nurs*, 69(9), 2088-98.

Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, Thompson, A. und Toly, C. (2021) '2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines', *Circulation*, 143(5), e72-e227.

Palamuthusingam, D., Nadarajah, A., Pascoe, E. M., Craig, J., Johnson, D. W. und Hawley, C. M. (2020) 'Postoperative mortality in patients on chronic dialysis following elective surgery: A systematic review and meta-analysis', *PLoS One*, 15(6).

Paradis, J. M., Del Trigo, M., Puri, R. und Rodes-Cabau, J. (2015) 'Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction', *J Am Coll Cardiol*, 66(18), 2019-2037.

Persson, M., Glaser, N., Nilsson, J., Friberg, O., Franco-Cereceda, A. und Sartipy, U. (2022) 'Comparison of Long-term Performance of Bioprosthetic Aortic Valves in Sweden From 2003 to 2018', *JAMA Netw Open*, 5(3), e220962.

Pibarot, P. (2008) 'The relevance of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement', *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5(12), 764-5.

Puvimanasinghe, J. P. A., Steyerberg, E. W., Takkenberg, J. J. M., Eijkemans, M. J. C., van Herwerden, L. A., Bogers, A. J. J. C. und Habbema, J. D. F. (2001) 'Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis - Predictions based on meta-analysis and microsimulation', *Circulation*, 103(11), 1535-1541.

Rahimtoolo, S. H., Lung, B., Baron, G., Tornos, P., Gohike-Barwolf, C., Butchart, E. und Vahanian, A. (2007) 'Valvular heart disease in the community: A European experience - Foreword', *Current Problems in Cardiology*, 32(11), 605-607.

Rodriguez-Gabella, T., Voisine, P., Puri, R., Pibarot, P. und Rodes-Cabau, J. (2017) 'Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration', *J Am Coll Cardiol*, 70(8), 1013-1028.

Ross, D. N. (1962) 'Homograft replacement of the aortic valve', *Lancet*, 2(7254), 487.

Roudaut, R., Serri, K. und Lafitte, S. (2007) 'Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations', *Heart*, 93(1), 137-42.

Sá, M. P. B. O., Van den Eynde, J., Simonato, M., Cavalcanti, L. R. P. und Doulamis, I. P. (2021) 'Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Redo Surgical Aortic Valve Replacement: An Updated Meta-Analysis', *JACC Cardiovasc Interv.*, 14(2), 211-220.

Sabzi, F. und Khosravi, D. (2015) 'Hemolytic Anemia after Aortic Valve Replacement: a Case Report', *Acta Med Iran*, 53(9), 585-9.

Said, S. M., Ashikhmina, E., Greason, K. L., Suri, R. M., Park, S. J., Daly, R. C., Burkhart, H. M., Dearani, J. A., Sundt, T. M., 3rd und Schaff, H. V. (2012) 'Do pericardial bioprostheses improve outcome of elderly patients undergoing aortic valve replacement?', *Ann Thorac Surg*, 93(6), 1868-74; discussion 1874-5.

Saleeb, S. F., Newburger, J. W., Geva, T., Baird, C. W., Gauvreau, K., Padera, R. F., del Nido, P. J., Borisuk, M. J., Sanders, S. P. und Mayer, J. E. (2014) 'Accelerated Degeneration of a Bovine Pericardial Bioprosthetic Aortic Valve in Children and Young Adults', *Circulation*, 130(1), 51-+.

Schnittman, S. R., Adams, D. H., Itagaki, S., Toyoda, N., Egorova, N. N. und Chikwe, J. (2018) 'Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 155(2), 539-547 e9.

Senage, T., Le Tourneau, T., Foucher, Y., Pattier, S., Cuff, C., Michel, M., Serfaty, J. M., Mugniot, A., Perigaud, C., Carton, H. F., Al Habash, O., Baron, O. und Roussel, J. C. (2014) 'Early Structural Valve Deterioration of Mitroflow Aortic Bioprosthesis Mode, Incidence, and Impact on Outcome in a Large Cohort of Patients', *Circulation*, 130(23), 2012-2020.

Shahim, B., Malaisrie, S. C., George, I., Thourani, V. H., Biviano, A. B., Russo, M. J., Brown, D. L., Babaliaros, V., Guyton, R. A., Kodali, S. K., Nazif, T. M., McCabe, J. M., Williams, M. R., Genereux, P., Lu, M., Yu, X., Alu, M. C., Webb, J. G., Mack, M. J., Leon, M. B. und Kosmidou, I. (2021) 'Atrial Fibrillation and Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement (from the PARTNER 3 Trial)', *Am J Cardiol*, 148, 116-123.

Sodian, R., Lueders, C., Kraemer, L., Kuebler, W., Shakibaei, M., Reichart, B., Daebritz, S. und Hetzer, R. (2006) 'Tissue engineering of autologous human heart valves using cryopreserved vascular umbilical cord cells', *Ann Thorac Surg*, 81(6), 2207-16.

Solf, M. A. G., L.S. (2012) *Herzchirurgie*, München: Urban & Fischer.

Squiers, J. J., Robinson, N. B., Audisio, K., Ryan, W. H., Mack, M. J., Rahouma, M., Cancelli, G., Kirov, H., Doenst, T., Gaudino, M. und DiMaio, J. M. (2022) 'Structural valve degeneration of bioprosthetic aortic valves: A network meta-analysis', *J Thorac Cardiovasc Surg*.

Steckelberg, J. M., Melton, L. J., Ilstrup, D. M., Rouse, M. S. und Wilson, W. R. (1990) 'Influence of Referral Bias on the Apparent Clinical Spectrum of Infective Endocarditis', *American Journal of Medicine*, 88(6), 582-588.

Stock, S., Lohmann, I., Hanke, T., Stierle, U., Richardt, D., Tselodub, S. und Sievers, H. H. (2018) 'Rest and exercise haemodynamics in patients with one of two stented bioprostheses and in healthy controls with small aortic annuli', *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 26(3), 425-430.

Summers, M. R., Leon, M. B., Smith, C. R., Kodali, S. K., Thourani, V. H. und Herrmann, H. C. (2019) 'Prosthetic Valve Endocarditis After TAVR and SAVR: Insights From the PARTNER Trials. ', *Circulation*, 140(24), 1984-1994.

Tjang, Y. S., van Hees, Y., R., K. und Grobbee, D. E. (2007) 'Predictors of mortality after aortic valve replacement', *Eur J Cardiothorac Surg*, 32(3), 469-74.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Karl, S., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L. und

Zembala, M. (2012) 'Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)', *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 42(4), S1-S44.

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, K. H., Jeppsson, A., Juni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sadaba, J. R., Tribouilloy, C., Wojakowski, W. und Group, E. E. S. D. (2021) '2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease', *Eur J Cardiothorac Surg*, 60(4), 727-800.

van der Straaten, E. P., Rademakers, L. M., van Straten, A. H., Houterman, S., Tan, M. E. und Soliman Hamad, M. A. (2016) 'Mid-term haemodynamic and clinical results after aortic valve replacement using the Freedom Solo stentless bioprosthesis versus the Carpentier Edwards Perimount stented bioprosthesis', *Eur J Cardiothorac Surg*, 49(4), 1174-80.

Wang, A., Athan, E., Pappas, P. A., Fowler, V. G., Olaison, L., Pare, C., Almirante, B., Munoz, P., Rizzi, M., Naber, C., Logar, M., Tattevin, P., Iarussi, D. L., Selton-Suty, C., Jones, S. B., Casabe, J., Morris, A., Corey, G. R. und Cabell, C. H. (2007) 'Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis', *Jama-Journal of the American Medical Association*, 297(12), 1354-1361.

Webb, J. G., Pasupati, S., Humphries, K., Thompson, C., Altwegg, L., Moss, R., Sinhal, A., Carere, R. G., Munt, B., Ricci, D., Ye, J., Cheung, A. und Lichtenstein, S. V. (2007) 'Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis', *Circulation*, 116(7), 755-63.

Weber, A., Nouredine, H., Englberger, L., Dick, F., Gahl, B., Aymard, T., Czerny, M., Tevæarai, H., Stalder, M. und Carrel, T. P. (2012) 'Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(5), 1075-83.

World Medical Association, T. H. E. (2013) 'World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects', *JAMA*, 310(20), 2191-4.

Zuhdi, N., Hawley, W., Voehl, V., Hancock, W., Carey, J. und Greer, A. (1974) 'Porcine aortic valves as replacements for human heart valves', *Ann Thorac Surg*, 17(5), 479-91.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Die graphische Umsetzung der Abbildungen 3.1, 3.3, 3.7, 3.9 - 3.11 und 3.13 - 3.15 wurde von Herrn Dipl.-Soz. Gerhard Schön, aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, durchgeführt. Die Abbildungen 1.1 und 1.4 stammen vom Verfasser und wurden mit Photoshop 2020 kreiert. Die Säulen- und Tortendiagramme 3.2 und 3.4 - 3.6 sowie die Forest-Plots 3.8 und 3.12 entstammen Microsoft Excel und wurden ebenso erstellt durch den Autor dieser Arbeit.

Abbildung 1.1: <i>Eingriffe des isolierten Aortenklappenersatzes (AKE) in Deutschland 2011-2020.</i> .....	16
Abbildung 1.2: <i>Aufbau der Carpentier-Edwards Perimount, Modell: Standard 2900.</i> 18	
Abbildung 1.3: <i>Darstellung der Perimount-Maße, Modell: Standard 2900</i> .....	19
Abbildung 1.4: <i>Relevante Faktoren für die Auswahl des Prothesentyps bei AKE.</i> ....	20
Abbildung 1.5: <i>Beispiel einer strukturellen Klappendegeneration (SVD) nach chirurgischem AKE: Kalzifizierte Aortenklappenprothese mit Segelausriss</i> .....	21
Abbildung 1.6: <i>Echokardiographische Darstellung einer nicht-strukturellen Klappendysfunktion (NSVD) nach chirurgischem AKE: Paravalvuläre Leckage</i> 22	
Abbildung 1.7: <i>Prothesen-Endokarditis nach chirurgischem AKE.</i> .....	23
Abbildung 2.1: <i>Operative Zugangstechniken bei Aortenklappenersatz</i> .....	29
Abbildung 2.2: <i>Implantation einer gestenteten Aortenklappenprothese</i> .....	31
Abbildung 3.1: <i>Verteilung der Altersdekaden zum OP-Zeitpunkt</i> .....	33
Abbildung 3.2: <i>Operative Dringlichkeit</i> .....	37
Abbildung 3.3: <i>Absolute und relative Anteile der implantierten Klappengrößen und Vorkommen von PPM</i> .....	39
Abbildung 3.4: <i>Prä- und postoperative mittlere Druckgradienten bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der implantierten Klappengröße.</i> .....	42
Abbildung 3.5: <i>Prä- und postoperative maximale Druckgradienten bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der implantierten Klappengröße.</i> .....	43
Abbildung 3.6: <i>Prä- und postoperative Klappenöffnungsflächen bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der implantierten Klappengrößen.</i> .....	44

Abbildung 3.7: Kaplan-Meier Analyse zum Einfluss des Alters auf die Sterblichkeit	47
Abbildung 3.8: Forest-Plot der multivariaten Cox-Regressionsanalyse; Endpunkt: Frühmortalität	47
Abbildung 3.9: Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der Frühmortalität	48
Abbildung 3.10: Geschlechtsspezifisches Langzeitüberleben nach Kaplan-Meier	49
Abbildung 3.12: Forest-Plot der multivariaten Cox-Regressionsanalyse; Endpunkt: Langzeitüberleben	51
Abbildung 3.13: Kumulative Inzidenz der klappenbedingten Re-Operationen aufgrund von SVD und NSVD / PVE	53
Abbildung 3.14: Freiheit von klappenbedingten AK-Re-Operationen nach Kaplan- Meier	54
Abbildung 3.15: Freiheit von klappenbedingten AK-Re-Operationen bei Patienten ≤60/>60 Jahren	54

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose .....	11
Tabelle 1.2: Empfehlungen für den Zeitpunkt einer operativen Intervention bei AS..	12
Tabelle 1.3: Schweregradeinteilung der Aortenklappeninsuffizienz .....	14
Tabelle 1.4: Empfehlungen für den Zeitpunkt einer operativen Intervention bei chronischer AI.....	15
Tabelle 1.5: Maße der Carpentier-Edwards Perimount, Modell: Standard 2900 .....	19
Tabelle 3.1: Klinische Charakteristika der Studienkohorte .....	34
Tabelle 3.2: Echokardiographische Befunde, präoperativ .....	36
Tabelle 3.3: Herzinsuffizienzsymptomatik und präoperative Risikoeinschätzung ...	37
Tabelle 3.4: Operativer Zugangsweg .....	38
Tabelle 3.5: Begleiteingriffe .....	38
Tabelle 3.6: Dauer des operativen Eingriffs .....	40
Tabelle 3.7: Beatmungsdauer und Krankenhausaufenthalt .....	40
Tabelle 3.8: Komplikationen, perioperativ .....	41
Tabelle 3.9: Echokardiographische Befunde, postoperativ .....	41
Tabelle 3.10: Ursachen der Frühmortalität .....	45
Tabelle 3.11: Einflussfaktoren auf die Frühmortalität .....	46
Tabelle 3.12: Ursachen der Spätmortalität .....	49
Tabelle 3.13: Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben .....	50
Tabelle 3.14: Follow-up, klappenbezogene Ereignisse .....	52
Tabelle 3.15: Follow-up, klappenbedingte Re-Operationen .....	52
Tabelle 3.16: Einflussfaktoren auf klappenbedingte Re-Operationen .....	55

## 11. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die Überlassung des Dissertationsthemas, der Patientendaten und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Außerdem möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Detter, aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, bedanken für die herausragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Meiner Kollegin Lisa Etedali danke ich für ihre motivierende Art und die großartige Zusammenarbeit an diversen Wochenenden in den Archiven des Universitären Herzentrums.

Die Weiten der Statistik wurden mir erst durch Herrn Gerhard Schön aufgezeigt, der in unendlicher Geduld versucht hat mir all meine Fragen zu erklären, auch hier mein herzlicher Dank. Außerdem danken möchte ich Kim Krüger, die den „fehlenden“ Dokortitel unzählige Male zum Thema machte und dadurch - unwissend - positiven Einfluss auf die Fertigstellung der Arbeit nahm. Ähnlich wie Dr. Kai Köppen, der in der Planungsphase der gemeinsamen Selbstständigkeit nahezu alle unangenehmen Aufgaben auf sich nahm und mir den Rücken freihielt. Dr. Anna Plaumann gilt mein ausdrücklicher Dank für ihr mehrmaliges Korrekturlesen und die daraus resultierenden hilfreichen Anmerkungen.

Den größten Dank aber möchte ich meiner Familie aussprechen, meiner Frau Sahra für die bedingungslose Unterstützung und Anteilnahme trotz der monatelangen „kurzen“ Nächte durch unsere wundervollen Töchter Naima und Malia, meinen Eltern - Andrea Meyer und Dr. Bassam Al Saydali - durch die mein Studium und mein bisheriger Lebensweg erst ermöglicht wurden sowie meinen Geschwistern Dina und Julian Al Saydali für die immerwährende positive Ermutigung während der Erstellungsphase der Dissertation.



## **12. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.



### **13. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: \_\_\_\_\_

## 14. Appendix

- Patienten-Anschreiben
- Patienten-Fragebogen
- Einverständniserklärung
- Zuweiserbrief



Universitäres Herzzentrum  
Hamburg

Ein Unternehmen des UKE

Klinik und Poliklinik für  
Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph. D.  
Direktor

Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 74105-2440  
Telefax: (040) 74105-4931  
hcr@uke.de  
www.uhz.de

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Martinistraße 52 20246 Hamburg

Ansprechpartner:  
**Prof. Dr. med. C. Detter**  
Telefon: (040) 7410-58949  
Telefax: (040) 7410-57926  
detter@uke.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vor einiger Zeit wurden Sie bei uns am Universitären Herzzentrum Hamburg an der Herzklappe operiert. Zum Zweck der Qualitätssicherung erfolgt derzeit an unserem Zentrum eine Datenerhebung zur Optimierung der postoperativen Ergebnisse und Lebensqualität nach Herzklappenersatz. Im Rahmen dessen benötigen wir Ihre Mithilfe um wichtige Daten für die Haltbarkeit der von uns verwendeten Herzklappen zu gewinnen.

Wir möchten Sie daher bitten, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und an uns per Telefax oder auf dem Postweg in dem beiliegenden Antwortkuvert zurückzuschicken.

Ihre Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nach Eingang pseudonymisiert.

Wir haben uns bemüht, den Fragebogen kurz zu halten, und möchten gerne postoperative Untersuchungsergebnisse von Ihrem Hausarzt oder Kardiologen erfragen. Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie dazu die beigefügte Einverständniserklärung auszufüllen und unterschreiben.

Wir möchten uns im Namen des gesamten Universitären Herzzentrums bei Ihnen schon im Voraus herzlichst für Ihre freundliche Zusammenarbeit bedanken!

#### Postadresse/ Faxnummer:

Herr  
Prof. Dr. med. Christian Detter  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Universitäres Herzzentrum  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
**Telefax: (040) 7410- 57926**

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. C. Detter  
Stellv. Direktor



ISO 9001  
ISO 14001



Familien-  
freundliches  
Unternehmen

GL Systems Certification  
Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH  
Ein Unternehmen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
IK-Nr.: 260200990  
HRB 91981  
Steuer-Nr. 27/256/00030  
USt-IdNr: DE814740718  
Finanzamt Hamburg-Nord

Geschäftsführerin Dr. med. Karin Overlack  
Ärztlicher Leiter:  
Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph. D.  
Stellv. Ärztlicher Leiter:  
Prof. Dr. med. Stephan Willems  
Pflegerische Leiterin: Barbara Napp

Bankverbindung:  
HSH Nordbank  
Kto.-Nr.: 1 000 105 293  
BLZ: 210 500 00  
IBAN-Nr.: DE36210500001000105293  
BIC Code: HSHNDE3333 (Kiel)



Universitäres Herzzentrum  
Hamburg

Ein Unternehmen des UKE

Klinik und Poliklinik für  
Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph.D.  
Direktor

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 7410-55737  
Telefax: (040) 7410-54840  
www.uhz.de

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Martinstraße 52 20246 Hamburg

Ansprechpartner:  
Prof. Dr. C. Detter

Fallnummer: \_\_\_\_\_

## Fragebogen zur Nachuntersuchung Ihres biologischen Aortenklappenersatzes

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an.

1. a. Waren Sie seit der Operation an Ihrer Herzklappe regelmäßig bei einer ärztlichen Untersuchung?

Ja  Nein

Wenn ja, in welcher Arztpraxis/Klinik?

\_\_\_\_\_

- b. Wenn ja, mit Herzultraschall?

Ja  Nein

- c. Wenn ja, zeitlicher Abstand?

jährlich  halbj.

andere

2. Sind seit Ihrer Herzoperation erneut Operationen am Herzen durchgeführt worden?

- a. am Herzen

Ja  Nein

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Datum und Krankenhaus: \_\_\_\_\_

- b. an der Herzklappe

Ja  Nein

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Datum und Krankenhaus: \_\_\_\_\_

3. Sind seit Ihrer Operation Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit dem Herzen (Herzklappe oder Aorta) nötig gewesen?

Ja  Nein

Wenn ja, aus welchem Grund?

- a. Schlaganfall?

Ja  Nein

Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_

- b. Herzinfarkt?

Ja  Nein

Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_

- c. Bewusstlosigkeit?

Ja  Nein

Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_

- d. Herzrasen?

Ja  Nein

Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_

- e. Reanimation?

Ja  Nein

Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_

- f. Infektion der Herzklappe?

Ja  Nein

Wenn ja, welche und wann? \_\_\_\_\_

4. Wie würden Sie Ihre Belastbarkeit im Alltag beurteilen?

- a. Sind Sie **völlig** beschwerdefrei, bei normaler körperlicher Belastung?

Ja  Nein

- b. Haben Sie eine leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit?

- c. Besteht in Ruhe und bei leichter körperlicher Tätigkeit Beschwerdefreiheit?

Ja  Nein

- d. Haben Sie eine stärkere Einschränkung der Belastbarkeit? Wohlbefinden in Ruhe, aber Beschwerden schon bei **leichter** körperlicher Tätigkeit?

Ja  Nein

e. Bestehen **schon in Ruhe Beschwerden**, die bei jeder körperlichen Tätigkeit an Intensität zunehmen?

Ja  Nein

5. Welche Medikamente nehmen sie aktuell ein?

a. Blutverdünner

1. ASS100 – Acetylsalicylsäure

2. Marcumar – Phenprocoumon

3. Clexane – Heparin

4. Pradaxa – Dabigatran

5. Xarelto – Rivaroxaban

6. Eliquis – Apixaban

Wenn ja, seit wann und wie häufig?

\_\_\_\_\_

Grund der Einnahme?

\_\_\_\_\_

b. Herzmedikamente

Ja  Nein

Wenn ja, seit wann? Welche?

\_\_\_\_\_

6. Aktueller Hausarzt / Kardiologe:

\_\_\_\_\_

7. Wie können wir Sie im Falle weiterer Fragen erreichen? (Telefon/Adresse)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





## Einverständniserklärung zur Informationserteilung

Name: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

PLZ/Stadt: \_\_\_\_\_

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass Informationen und/oder Untersuchungsbefunde über meinen Gesundheitszustand durch meinen behandelnden Hausarzt, Kardiologen und/oder Radiologen an das Universitäre Herzzentrum Hamburg erteilt werden dürfen.

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

Name, Anschrift und Telefonnummer meines Hausarztes:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Name, Anschrift und Telefonnummer meines Kardiologen:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



Universitäres Herzzentrum  
Hamburg

Ein Unternehmen des UKE

Klinik und Poliklinik für  
Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph. D.  
Direktor

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 74105-2440  
Telefax: (040) 74105-4931  
hcr@uke.de  
www.uhz.de

Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Martinstraße 52 20246 Hamburg

Ansprechpartner:  
**Prof. Dr. med. C. Detter**  
Telefon: (040) 7410-58949  
Telefax: (040) 7410-57926  
detter@uke.de

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

zum Zweck der Qualitätssicherung erfolgt derzeit an unserem Zentrum eine Datenerhebung zur Optimierung der postoperativen Langzeitergebnisse nach Herzklappenersatz. Im Rahmen dessen benötigen wir echokardiographische Verlaufsdaten, wie Druckgradienten, KÖF, Ejektionsfraktion, etc.

Im Interesse der von Ihnen langjährig betreuten Patienten bitten wir Sie um Mitteilung der Befunde der letzten echokardiographischen Untersuchung. Falls es Ihnen möglich ist, würden wir uns auch sehr über weitere bzw. ältere Echokardiographiebefunde freuen, gerne per Telefax oder auf dem Postweg.

Wir möchten uns bei Ihnen im Namen des gesamten Herzzentrums herzlichst für Ihre freundliche Zusammenarbeit bedanken!

Folgende Patienten wurden in unserem Hause operiert:

Name	Geb.-Datum	OP-Datum
------	------------	----------

Postadresse/ Faxnummer:

Herr  
Prof. Dr. med. Christian Detter  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Universitäres Herzzentrum  
Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
**Telefax: (040) 7410- 57926**

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. C. Detter  
Stellv. Direktor der Klinik



GL Systems Certification  
Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH  
Ein Unternehmen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
IK-Nr.: 260200990  
HRB 91981  
Steuer-Nr. 27/256/00030  
USt-IdNr. DE814740718  
Finanzamt Hamburg-Nord

Geschäftsführerin Dr. med. Karin Overlack  
Ärztlicher Leiter:  
Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph. D.  
Stellv. Ärztlicher Leiter:  
Prof. Dr. med. Stephan Willems  
Pflegerische Leiterin: Barbara Napp

Bankverbindung:  
HSH Nordbank  
Kto.-Nr.: 1 000 105 293  
BLZ: 210 500 00  
IBAN-Nr.: DE36210500001000105293  
BIC Code: HSHNDEHXXX (Kiel)