

**Langzeitverlauf und Lebensqualität nach  
Aortenklappenersatz im jungen Erwachsenenalter:  
Mechanisch vs. Biologisch**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Steffen Christian Lürer

aus

Hamburg

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Evaldas Girdauskas

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Isabelle Scholl

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Isabelle Scholl

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Hermann Reichenspurner

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Bernd Löwe

Datum der mündlichen Prüfung: 16.03.2026

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>II. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
2.1 Anatomie der Aortenklappe .....	8
2.2 Aortenklappenstenose .....	8
2.3 Aortenklappeninsuffizienz.....	9
2.4 Therapie der Aortenklappe .....	10
2.4.1 Aortenklappenersatz .....	10
2.4.2 TAVI .....	12
2.4.3 Aortenklappenrekonstruktion .....	13
2.4.4 Ross-Operation .....	14
2.5 Postoperative Lebensqualität .....	15
<b>III. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>16</b>
3.1 Studiendesign .....	16
3.2 Präoperativer Verlauf.....	16
3.3 Intraoperativer Verlauf .....	16
3.4 Postoperativer Verlauf .....	18
3.5 Datenerfassung .....	19
3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.5.2 Übernahme aus der elektronischen Patientenakte .....	20
3.5.3 Echokardiographische Parameter.....	21
3.6 Langzeit Follow-Up .....	21
3.6.1 Quality of Life Follow-Up.....	22
3.6.2 Echokardiographisches Follow-Up.....	24
3.7. Analytische Statistik.....	24
<b>IV. ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
4.1. Präoperative Daten.....	26
4.1.1. Patientenkollektiv .....	26
4.1.2. Präoperative Charakteristika.....	27
4.1.3. Präoperative Echokardiografie.....	30
4.2. Operationsdaten .....	31
4.3. Postoperativer Verlauf .....	34

4.4. Long-Term Follow-Up .....	36
4.4.1. MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) .....	36
4.4.2. Mortalität .....	39
4.4.3. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle .....	41
4.4.4. Apoplex .....	42
4.4.5. AK-Reinterventionen .....	43
4.5. Postoperative Echokardiografie.....	45
4.6. Postoperative Lebensqualität .....	46
4.6.1. Postoperative Beschwerdesymptomatik .....	47
4.6.2. Vergleich der Lebensqualität mit Hilfe des SF-12 Fragebogen ..	48
4.6.3. Krankheits- und klappenspezifische Umstände .....	49
<b>V. DISKUSSION.....</b>	<b>52</b>
5.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse .....	54
5.1.1. MACCE nach Aortenklappenersatz .....	55
5.1.2. Mortalität .....	56
5.1.3. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle .....	58
5.1.4. Apoplexie .....	59
5.1.5. Aortenklappenreintervention .....	60
5.1.6. Antikoagulation.....	61
5.1.7. Postoperative Echokardiographie .....	63
5.1.8. Patient Reported Outcome.....	65
5.1.8.1. Lebensqualität .....	65
5.1.8.2. Krankheits- und klappenspezifische Umstände .....	67
5.2. Limitation der Studie .....	69
5.3. Schlussfolgerung .....	71
<b>VI. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>72</b>
<b>VII. ANHANG .....</b>	<b>76</b>
<b>VIII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
<b>IX. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>87</b>
<b>X. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>89</b>
<b>XI. TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>90</b>

<b>XII. ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS .....</b>	<b>93</b>
<b>XIII. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>94</b>
<b>XIV. DANKSAGUNG .....</b>	<b>95</b>

Aus Lesbarkeitsgründen wird in dieser wissenschaftlichen Arbeit auf das Verwenden von genderspezifischer Sprache bzw. die Ansprechweisen für divers, männlich oder weiblich verzichtet. Die folgende Arbeit ist ausschließlich in männlicher Form geschrieben, spricht jedoch alle Geschlechter gleichermaßen an.

## I. Arbeitshypothese und Fragestellung

In den letzten 15 Jahren konnte eine Verlagerung vom mechanischen zum biologischen Aortenklappenersatz (AKE) als Therapiewahl bei jungen Patienten mit Aortenklappenpathologie beobachtet werden. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, den Langzeitverlauf und die Lebensqualität nach erfolgtem Aortenklappenersatz bei jungen Patienten mit einem Lebensalter unter 60 Jahren zu evaluieren. Einbezogen wurden hierfür Patienten mit mechanischen und biologischen AKE. Es wurde ein primärer Endpunkt (schwere kardiale und cerebrovaskuläre Komplikationen = MACCE) und sekundäre Endpunkte (Überlebensrate, Aortenklappen (AK) - Reinterventionen, postoperative Lebensqualität) definiert, um folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Gibt es Unterschiede im Langzeitüberleben bei Patienten mit mechanischen und biologischen Aortenklappenersatz nach Implantation vor dem 60. Lebensjahr?
- Gibt es Unterschiede in der Rate an MACCE (kardiovaskulär begründeten Todesrate; Apoplex-Rate; AK-Reinterventionsrate) nach mechanischen und biologischen Aortenklappenersatz bei Patienten jünger als 60 Jahre?
- Wie ist die postoperative Lebensqualität bei Patienten mit erfolgtem AKE und gibt es Unterschiede zwischen mechanischen und biologischen AKE?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Klappenfunktion im Langezeit Follow-Up (FU) zwischen dem mechanischem und biologischen AKE?

## **II. Einleitung**

### **2.1 Anatomie der Aortenklappe**

Die Aortenklappe (AK) gehört zu den Taschenklappen des Herzens, den Valvulae semilunares und befindet sich am Übergang zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens. Sie ist trikuspid und besteht aus drei nahezu gleichgroßen halbmondförmigen Klappen. Abweichend von der Normvariante gibt es zudem die unikuspide AK, bestehend aus einer Klappe, sowie die bikuspidale AK, bestehend aus zwei Klappen (Fritsch and Kühnel, 2009). Durch den annulus aortae sind die Taschen der Aortenklappe an der Aortenwurzel befestigt (Dweck et al., 2012).

### **2.2 Aortenklappenstenose**

Die Aortenklappenstenose (AS) ist definiert als Verengung der Aortenklappe. Die häufigste Form der AS ist die kalzifizierende AS. Sie wird hervorgerufen durch die Kombination einer progressiven Fibrose und Kalzifizierung der Matrix, gepaart mit einer konsekutiven Versteifung der Klappe und progressiven Reduktion der Klappenöffnungsfläche (KÖF) (Sverdlov et al., 2011). Ihre Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und ist mit ca. 50% die häufigste Ursache bei Patienten über 70 Jahren. Bei jüngeren Erwachsenen (Alter < 70 Jahre) nimmt der Anteil der kongenitalen AS deutlich zu, wobei bikuspidale Aortenklappen mit einer Prävalenz von 0,5-2% in der Gesamtbevölkerung häufiger zu beobachten sind als unikuspidale Aortenklappen (Stritzke et al., 2009, Herold, 2016). Aufgrund der reduzierten KÖF und einhergehender Obstruktion der Ausflussbahn entsteht ein signifikanter Druckgradient über der Aortenklappe. Dieser muss zusätzlich zum natürlichen Widerstand des Systemkreislaufs überwunden werden (Frey and Frank, 2014). Die chronische Druckbelastung führt zur konzentrischen Hypertrophie des ventrikulären Myokards. Nach anhaltendem und chronischem Zustand führt die Hypertrophie zu einer diastolischen Dysfunktion und einem steigenden myokardialen Sauerstoffbedarf. Dies kann zu Symptomen wie Angina Pectoris und einer valvulären Kardiomyopathie führen (Herold, 2016, Robert O. Bonow, 2012). Während die leichtgradige AS oft asymptomatisch verläuft, kann die hochgradige AS Symptome wie

Leistungsminderung, Dyspnoe, Schwindel und vereinzelte Synkopen verursachen (Herold, 2016, G. Daniel et al., 2006).

Eine hochgradige Stenose der Aortenklappe besteht bei einer KÖF unter  $1,0 \text{ cm}^2$ , einer  $V_{\text{max}}$  von mehr als  $4,0 \text{ m/s}$  und einem mittleren Druckgradienten von über  $40 \text{ mmHg}$  (Herold, 2016). Mit dem Einsetzen der Symptome steigt das Risiko für einen plötzlichen Herztod signifikant an. Die Entwicklung von Symptomen markiert einen kritischen Punkt im Verlauf der AS und stellt somit eine absolute Operationsindikation dar (Bonow et al., 2008, Vahanian et al., 2012, Vahanian et al., 2022). Auch bei Patienten mit asymptomatischer AS bildet die Kombination einer hochgradigen Stenose mit einer eingeschränkten linksventrikulären Auswurffraktion ( $\text{LVEF} < 50\%$ ) eine Operationsindikation (Vahanian et al., 2022).

### **2.3 Aortenklappeninsuffizienz**

Als Aortenklappeninsuffizienz (AI) wird eine Schlussunfähigkeit der Semilunarklappe bezeichnet (Herold, 2016). Der chronischen AI liegt häufig eine Dilatation der Aorta ascendens zugrunde (La Canna et al., 2009). Die zweithäufigste Ursache einer AI ist die kongenital uni- oder bikuspid angelegte Aortenklappe (Baumgartner et al., 2017), welche in knapp der Hälfte der Fälle mit einer Dilatation des Aortenannulus gepaart ist (Frey and Frank, 2014, Nistri et al., 1999). Auch das kombinierte Aortenklappenvitium mit gleichzeitiger degenerativ-kalzifizierenden Aortenstenose ist oft zu beobachten (G. Daniel et al., 2006). Diese Schlussunfähigkeit der AK führt zum diastolischem Blutrückfluss aus der Aorta in die linke Herzkammer, was in einer progressiven Volumenbelastung und Dilatation des linken Ventrikels, einer sogenannten exzentrischen Hypertrophie, resultiert (MM. Rozeik, Frey and Frank, 2014). Eine akute AI führt zur akuten kardialen Dekompensation mit begleitendem Lungenödem. Die chronische AI wird in drei Schweregrade eingeteilt. Zur Quantifizierung der vorliegenden Insuffizienz wird mittels echokardiographischer Bildgebung die Vena contracta, d.h. die Breite des Regurgitationsjets, bestimmt. Eine schwere Insuffizienz besteht bei einer Weite  $> 6 \text{ cm}$  (Maurer, 2006). Die chronische AI wird anfangs, besonders von jungen Patienten, gut toleriert und bleibt auch im hochgradigen Stadium häufig asymptomatisch. Im progressiven Verlauf treten dann Symptome der Leistungsminderung sowie Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen auf (Herold, 2016, G. Daniel et al., 2006). Die akute AI, welche zumeist eine Folge einer infektiösen

Endokarditis oder einer Aortendissektion Typ A ist (z.B. bei bestehendem Aortenaneurysma) (Herold, 2016), führt aufgrund fehlender kardialer Anpassung schnell zur Linksherzdekompensation und kardialen Schock und kann sich rasch zu einem lebensbedrohlichen Zustand entwickeln (Frey and Frank, 2014, Robert O. Bonow, 2012).

## **2.4 Therapie der Aortenklappe**

Patienten mit schwerer AS besitzen ab dem Auftreten klappenassoziierter Symptome eine eingeschränkte Überlebensrate von 15% bis 50 % innerhalb von 5 Jahren nach Symptombeginn (Vahanian et al., 2012). Wird zu diesem Zeitpunkt jedoch ein Klappenersatz durchgeführt, kann eine signifikante Optimierung der Lebensqualität und Lebenserwartung erreicht werden (G. Daniel et al., 2006, Grimard et al., 2016). Hinsichtlich der Indikation einer operativen Intervention einer AS und AI gibt es eine klare Definition in den ESC/EACTS Leitlinien von 2021 (Vahanian et al., 2022). Dabei ist die perioperative Letalität des Patienten neben kardiovaskulären Risikofaktoren auch von der präoperativen Funktion und dem endsystolischen Durchmesser (LVESD) des linken Ventrikels abhängig (G. Daniel et al., 2006).

### **2.4.1 Aortenklappenersatz**

Nachdem Hufnagel in den frühen 50er Jahren als Erster eine Acrylball-Prothese in die Aorta descendens eines Patienten mit AI implantierte, konnte durch die Erfindung der Kippscheibenprothese Ende der sechziger Jahre und der Doppelflügelprothese im Jahre 1977 die Weiterentwicklung der künstlichen Aortenklappenprothese vorangetrieben werden (Marco Russo, 2017).

Im Rahmen des chirurgischen AKEs wird zwischen mechanischen und biologischen Prothesen unterschieden. Die aus pyrolytischem Kohlenstoff bestehenden mechanischen Doppelflügel - und Kippscheibenprothesen besitzen im Vergleich zur Bioprothese eine weitaus längere Haltbarkeit und werden daher besonders bei jüngeren Patienten (unter 60 Jahren) empfohlen (Brown et al., 2008, Goldstone et al., 2017b, Weber et al., 2012). Aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische

Komplikationen benötigt Sie jedoch eine, üblicherweise mit Phenprocoumon durchgeführte, lebenslange Antikoagulation. Diese kann, besonders bei jungen Patienten, zu einer Verminderung der individuellen Lebensqualität und Einschränkung der Aktivität und des gesellschaftlichen Umgangs im Alltag bzw. Arbeitstag führen (Jeroen J. Bax (The Netherlands), 2018).

Biologische Herzklappenprothesen werden nach Material und Operationsverfahren eingeteilt. Xenografts bestehen aus Rinderperikard oder natürlichen porcinen Aortenklappen und werden in der Regel gerüstgestützt eingebaut (Jeroen J. Bax (The Netherlands), 2018, Hoffmann et al., 2008). Alternativ können gerüstfreie Xenografts oder aus menschlichem Gewebe bestehende Homografts verwendet werden. Diese besitzen eine vergrößerte KÖF, sind jedoch einer schnelleren Degeneration ausgesetzt (Frey and Frank, 2014, Hoffmann et al., 2008).

In Bezug auf Blutungskomplikationen und thrombembolischen Vorfällen nach erfolgtem Klappenersatz wird die biologische Prothese der mechanischen Prothese gegenüber bevorzugt (Jeroen J. Bax (The Netherlands), 2018, Alperi et al., 2018). Aufgrund einer verbesserten Durabilität ist in den letzten 15 Jahren ein Anstieg in der Verwendung biologischer Prothesen bei Patienten mit einem Lebensalter unter 65 Jahren zu beobachten (Isaacs et al., 2015, Goldstone et al., 2017b). Studien wie u.a. von Attia et al. zeigen exzellente Überlebensraten von unter 60-jährigen Patienten mit biologischen AKE im Vergleich zu Patienten mit mechanischen AKE (Attia et al., 2022, Ruel et al., 2007, Hirji et al., 2018). Entgegen diesen Beobachtungen weisen verschiedene Studien beim Vergleich junger Patienten mit mechanischen und biologischen AKE nach 5, 10 und 15 Jahren jedoch einen Überlebensvorteil zu Gunsten der mechanischen Prothesen auf. (Brown et al., 2008, Goldstone et al., 2017b, Weber et al., 2012). Auch wenn die Langzeit-Überlebensrate von unter 65-jährigen Patienten mit mechanischen AKE laut Bouhout et al. geringer ist als bei der allgemeinen Bevölkerung und klappenbezogenen Komplikationen ein gesundheitliches Risiko darstellen, so ist das Vorkommen von Reoperationen bei biologischer Klappenprothesen laut Alperi et al. mit 25% vs. 8,1% deutlich höher als bei mechanischen Klappenprothesen (Goldstone et al., 2017b, Weber et al., 2012, Brown et al., 2008, Alperi et al., 2018, Bouhout et al., 2014b).

Um eine genaue Indikation für einen mechanischen oder biologischen AKE treffen zu können, wurden 2021 die offiziellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und Herzchirurgie (ESC/EACTS) veröffentlicht, in denen unter anderem Parameter wie die Symptomatik des Patienten, der Schweregrad der Stenose bzw.

der Insuffizienz und die bestehenden Vorerkrankungen des Patienten bzw. der Patientin berücksichtigt werden (Vahanian et al., 2022).

Neben den Prothesentypen hat sich der Fokus des Aortenklappenersatzes in den letzten zwei Jahrzehnten vermehrt auf neue Operationstechniken, wie z.B. die minimalinvasive Herangehensweise, verlagert (Aliahmed et al., 2018). So stieg der Anteil des minimalinvasiven Aortenklappenersatzes (MIC-AKE) in den USA zwischen 2011 und 2014 um 57% an, wobei die partielle obere Sternotomie eine der gängigen Zugänge ist (Hoffmann et al., 2017, Luciani and Lucchese, 2013, Nguyen et al., 2017). Ein Viertel aller klassischen Aortenklappenimplantationen in Deutschland wird mittlerweile über den Weg der partiellen Sternotomie durchgeführt (Doenst T Diab M, 2017). Besonders bei Patienten mit geringem Operationsrisiko scheint die MIC-AKE dem konventionellen AKE aufgrund kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauer, kürzer postoperativen Ventilationsdauer, geringerem Blutverlust und niedrigeren Transfusionsraten überlegen zu sein (Doenst T Diab M, 2017, Lehmann et al., 2015).

#### **2.4.2 TAVI**

Die Transkatheter-Implantation von Aortenklappen (TAVI) ist eine interventionelle Therapiemöglichkeit, die Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und häufigen Komorbiditäten wie Herz- oder Niereninsuffizienz eine Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatzes bietet (Frey and Frank, 2014). Der am meisten verwendete Zugangsweg (77%) ist der retrograde transfemorale Zugang (Schäfer et al., 2016). Aufgrund technischer Optimierung hat sich das Einsatzgebiet der TAVI-Prozedur in den letzten Jahren von high-risk Patienten zunehmend auch auf intermediate-risk und low-risk Patienten ausgebreitet (Voigtlander and Seiffert, 2018). Studien wie die von Leon et al. (2016) berichten neben einem geringeren Blutungsrisiko und seltenerem postoperativen Vorhofflimmern von deutlich schnelleren Regenerationszeiten als die konventionelle AKE. Nach guten Ergebnissen bei intermediate-risk Patienten wird in aktuellen Studien untersucht, ob die TAVI auch bei Patienten mit geringem Operationsrisiko bevorzugt werden sollte (Overbeck, 2018, Tarantini et al., 2017, Voigtlander and Seiffert, 2018). Studien wie die von Rosato et al. (2016) raten davon aufgrund deutlich schlechterer Überlebensrate und erhöhter MACCE-Rate bei low-risk TAVI-Patienten gegenüber Patienten mit chirurgischen AKE jedoch zurzeit ab. In den aktuellen ESC/EACTS Guidelines wird die SAVR für

Patienten <75 Jahren mit niedrigem Operationsrisiko als Therapie der Wahl weiterhin empfohlen (Vahanian et al., 2022). Für Patienten <60 Jahren und niedrigen Operationsrisiko ist die TAVI somit bisher keine standardisierte, leichtliniengerechte Therapieoption. In Betracht gezogen wird Sie nur bei jungen Patienten mit bereits bestehender Bioprothese und Bedarf eines erneuten Klappenersatzes. Dabei wird die alte Prothese mit der sogenannten „Valve-in-Valve“ Technik ersetzt (Alperi et al., 2018).

### **2.4.3 Aortenklappenrekonstruktion**

Eine weitere Korrekturmöglichkeit der AI ist die Aortenklappenrekonstruktion (AKR). Entscheidend für die Wahl der Rekonstruktion ist die Genese der vorliegenden AI, wobei neben dem Defekt der Klappentaschen häufig auch eine Dilatation des Aortenannulus vorliegen kann (Frey and Frank, 2014). Das Ziel ist es, die Aortenklappe in die ursprüngliche normale Form und in Einklang mit der Aortenwurzel zu bringen (Aicher and Schäfers, 2012). Setzt man die AKR in Korrelation mit der mechanischen und biologischen AKE, so kann eine seltener auftretende frühzeitige postoperative Morbidität und Mortalität, als auch ein geringes Risiko klappenassoziierter Komplikationen beobachtet werden (Schäfers, 2015, Zacek et al., 2016). Auch wenn es hinsichtlich der Durabilität und Langlebigkeit rekonstruierter Aortenklappen noch keine Studien mit randomisiertem Vergleich zum AKE gibt, so bietet die Klappenrekonstruktion ohne eine lebenslange Antikoagulation eine attraktive Alternative zum klassischen mechanischen Klappenersatz (Girdauskas, 2018, Zacek et al., 2016, Ozaki et al., 2014b, Ozaki et al., 2014a). Eine häufigere Komplikation der AKR bildet jedoch die wiederkehrende Insuffizienz nach einigen Jahren. Die häufigste Ursache hierfür ist die erneute Dilatation des Aortenklappenannulus. Weniger häufig wird die Insuffizienz durch eine infektiöse Endokarditis oder Klappenkalzifizierung verursacht (Aicher et al., 2010, Aicher et al., 2011, Kunihara et al., 2012). Durch Methoden zur Stabilisierung des Aortenklappenannulus wie dem Einbringen externer Prothesenringe (Lansac et al., 2006) oder einer Gore-Tex-Naht (Aicher et al., 2013) zur Fixierung des aorto-ventrikulären Übergangs wird versucht, dieses zu verhindern.

#### 2.4.4 Ross-Operation

Bei der Ross-Operation handelt es sich um eine operative Behandlung der erkrankten Aortenklappen, in der diese mit der patienteneigenen Pulmonalklappe (pulmonales Autograft) ersetzt wird. Die Pulmonalklappe wird durch einen passenden Homograft ersetzt. Für den Aortenwurzeleratz wird die gesamte Pulmonalklappe inklusive Wandanteilen verwendet. Zusammen mit den Koronararterien wird sie entweder in Subkoronartechnik oder in der sogenannten Full-Root-Technik reimplantiert. Aufgrund der hohen operativen Komplexität wird diese Prozedur nur in hoch spezialisierten Zentren durchgeführt. Die Reduktion von perioperativen Blutverlust, kurze OP-Zeiten und die damit verbundene Reduktion der perioperativen Mortalität haben jedoch zu einer Zunahme dieser Therapieoption in den letzten Jahren geführt (Mazine and Ouzounian, 2017). Die Ross-Operation überzeugt mit dem Ersatz der defekten Aortenklappe durch einen autogenen und physiologisch kompatiblen Ersatz durch die Pulmonalklappe. In Bezug auf Morphologie, Hämodynamik, Biokompatibilität, fehlende Thrombogenität und Geräuschlosigkeit ist sie mit der gesunden Aortenklappe vergleichbar (Sievers, 2005). Während der klassische mechanische AKE eine lebenslange Antikoagulation benötigt und die Bioprothese nach erfolgtem AKE einer kontinuierlichen Klappendegeneration ausgesetzt ist, konnten laut Sievers et al. im deutschen Ross-Register zuletzt gute Langzeitergebnisse mit geringer Rate an klappenassoziierten Komplikationen, gutem klinischen Status und hoher Patientenzufriedenheit beobachtet werden (Sievers, 2005, Sharabiani et al., 2016). Als limitierender Faktor muss jedoch erwähnt werden, dass eine initial univalvuläre Klappenerkrankung durch eine bivalvuläre Klappenerkrankung korrigiert wird. Zudem stellen strukturelle Defekte der Pulmonalklappe, aktive rheumatische Erkrankungen, Bindegewbserkrankungen und fortgeschrittene Koronarerkrankungen wichtige Kontraindikationen dar. Für Kinder und junge Patienten (<60 Jahren) mit aktivem Lebensstil, Patienten mit Kontraindikationen zur Antikoagulation oder Frauen mit Kinderwunsch stellt die Ross-Operationen, welche verschiedener Studien nach (David et al., 2014, Skillington et al., 2015, El-Hamamsy et al., 2010, Sharabiani et al., 2016) eine vergleichbare Langzeitüberlebensrate wie die altersentsprechende Allgemeinbevölkerung hat, jedoch eine attraktive Alternative zum klassischen AKE dar.

## 2.5 Postoperative Lebensqualität

Die Lebensqualität eines Menschen ist eine subjektive Empfindung und muss als multidimensional betrachtet werden (1995). Neben den klassischen medizinischen postoperativen Aspekten wie Symptomreduktion, gesteigerter Lebenszeit und verbesserter physiologischer Funktionalität, hat die Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life = HRQoL) in der Wahl der Operationstechnik in den letzten Jahren zugenommen (de Heer et al., 2019, Medicine, 1990). Die HRQoL ist ein subjektives Maß, welches sich aus mehreren Dimensionen zusammensetzt. Dazu gehören die physische, psychische und soziale Dimension. (Ware and Sherbourne, 1992)

In Anbetracht dieses Messinstrumentes kann laut Studien wie der von Schäfers et al. die postoperative Lebensqualität nach durchgeführter AKR als überlegen gegenüber dem mechanischen AKE angesehen werden (de Heer et al., 2019, Schafers, 2015). Mit Hinblick auf die postoperative Lebensqualität nach durchgeführten mechanischen und biologischen AKE gibt es jedoch kontroverse Ansichten in der bisherigen Studienlage. So beschreibt Bazylev et al. (2018) einen deutlichen Unterschied nach 3-5 Jahren, wobei Patienten mit biologischen AKE nach 3 Jahren einen deutlichen Anstieg in Vitalität und mentaler Gesundheit erfahren. Bei Patienten mit mechanischer AKE ist nach gleicher Zeit ein höheres Level an physikalischer Funktionalität zu beobachten. Petersen et al. (2021) beschreibt eine Überlegenheit hinsichtlich mentaler Gesundheit bei Patienten mit biologischen AKE.

## **III. Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der Patienten berücksichtigt wurden, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg einen mechanischen oder biologischen Aortenklappenersatz erhielten.

### **3.2 Präoperativer Verlauf**

Zur Einschätzung des operativen Letalitätsrisikos des Patienten wird vor dem Eingriff der EuroSCORE II (**E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation) errechnet. Hierfür ist eine ausführliche präoperative Anamnese notwendig mit Erfassung der I) allgemeinen Patientendaten II) allgemeinen präoperativen Risikofaktoren III) kardiovaskulären Risikofaktoren IV) kritischen präoperativen Patientensituation V) möglichen seltenen Immunerkrankungen VI) Operationsindikation und VII) Art der Operation.

Zudem wird eine echokardiographische Untersuchung als auch ein Elektrokardiogramm durchgeführt (F. Roques\* and R. Salamon, 1999). Eingeteilt wird das operative Letalitätsrisiko in drei Stufen. Dabei gehören Patienten mit einem EuroSCORE II bis 4% zur Gruppe mit einem geringen Risiko. Patienten mit einem Score zwischen 4 - 9% werden mit einem mittleren Risiko und Patienten mit einem EuroSCORE II von mehr als 9% mit einem hohen operativen Letalitätsrisiko eingeschätzt (S.A.M. Nashef\* and group, 1999).

### **3.3 Intraoperativer Verlauf**

Der Aortenklappenersatz wurde mit Hilfe der konventionellen (n=562; 77,9%) oder minimalinvasiven (n=159; 22,1%) Operationstechnik durchgeführt. Bei dem konventionellen AKE wird der Brustkorb durch eine mediane Sternotomie eröffnet. Nach Längsspaltung des Sternums kann der Thoraxsperrer eingesetzt und

anschließend das Perikard eröffnet werden. Im Falle eines MIC-AKE erfolgt der Zugang bei der partiellen oberen Sternotomie im dritten oder vierten Intercostalraum. Vor der Freipräparation und Durchtrennung des Perikards wird zunächst das Thymusfettgewebe gespalten.

Bevor die Kanülierung und der Anschluss des Herzens an die Herzlungenmaschine (HLM) durchgeführt wird, wird der Patient systemisch heparinisiert. Anschließend erfolgt die arterielle Kanülierung über die distale Aorta ascendens. Im Falle des konventionellen AKEs erfolgt die venöse Kanülierung über den rechten Vorhof. Bei der MIC-AKE kann dies ebenfalls über die V. femoralis durchgeführt werden.

Nach erfolgreichem Übergang auf die extrakorporale Zirkulation (EKZ) wird das Herz zunächst ins Kammerflimmern versetzt. Anschließend wird die Aorta ascendens abgeklemmt und eine antegrade Kardioplegie gegeben. Bei bestehender Aortenklappeninsuffizienz kann dies selektiv über die Koronarostien erfolgen. Nun wird der Körper schrittweise auf 32°C - 34°C abgekühlt, um eine milde Hypothermie zu erreichen. Der folgende Austausch der Aortenklappe kann subkoronar oder bei gleichzeitiger Dilatation der Aortenwurzel mit gleichzeitigem Ersatz der Aortenwurzel durchgeführt werden. Im Falle eines kleinen Annulusdiameters muss der Durchmesser des Aortenannulus noch zuvor mit einem Perikardpatch erweitert werden, um eine geeignete Aortenklappenprothese einsetzen zu können. Nach sorgfältiger Resektion der defekten Aortenklappe und erfolgreicher Implantation der Klappenprothese wird nach Verschluss der Aortotomie das Herz über den Ventkatheter in der Aorta ascendens entlüftet. Die Aortenklemme wird gelöst und die Reperfusionphase initiiert. Zur regelrechten Stimulation und postoperativen Überwachung wird eine bipolare Pacerelektrode temporär am rechten Vorhof und am rechten Ventrikel aufgenäht. Nach ausgiebiger Reperfusion und Erreichen der Normothermie kann die EKZ beendet werden. Zur Überprüfung der implantierten Prothese und Ausschluss paravalvulären Leckagen wird eine intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Bei zufriedenstellendem Ergebnis kann der Patient der extrakorporalen Zirkulation entwöhnt werden. Es folgt die venöse und arterielle Dekanülierung, Übernähung der Kanülierungsstellen, sowie die notwendige Blutstillung. Abschließend erfolgt die Einlage einer Mediastinal- und Pleuradrainage sowie der schichtweise Verschluss des Thorax.

### 3.4 Postoperativer Verlauf

Nach dem Eingriff wird der Patient intubiert und beatmet zur Weiterbehandlung auf die kardiochirurgische Intensivstation transferiert. Zur Aufrechterhaltung einer stabilen Hämodynamik werden mäßig dosierte Katecholamine verabreicht, welche anschließend unter sukzessiver Volumentherapie ausgeschlichen werden. Sind eine stabile Hämodynamik und ein guter Gasaustausch gewährleistet, wird der Patient frühestmöglich extubiert.

Auf der Normalstation wird die weitere Mobilisation fortgeführt und das Operationsergebnisse mittels TTE erneut überprüft. Sollten periphere Ödeme oder Pleuraergüsse bestehen, kann diesen mit Hilfe diuretischer Therapie entgegengewirkt werden. Die Drainagen und externen Schrittmachernähte werden vor der Entlassung des Patienten entfernt. Bereits am ersten postoperativen Tag sollte mit einer medikamentösen antithrombotischen Therapie begonnen werden. Mechanische Prothesen benötigen eine lebenslange Therapie mit Vitamin K Antagonisten (VKA), die strikt nach INR-Wert geführt werden muss. Der INR-Zielwert basiert auf der Thrombogenität der implantierten Prothese in Kombination mit den patientenbezogenen Risikofaktoren. Bis zum Erreichen des stabilen therapeutischen INR-Werts ist eine zusätzliche Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (LMWH) notwendig. Das höchste postoperative thromboembolische Risiko besteht einen Monat nach Implantation. Der INR-Wert sollte stets konstant gehalten werden, denn eine hohe INR-Variabilität erhöht das Risiko für thromboembolische Komplikationen deutlich, weshalb das Monitoring des INR-Wertes von essenzieller Wichtigkeit ist (Vahanian et al., 2022). Der INR-Zielwert für mechanische Klappenprothesen liegt standardgemäß zwischen 2,0 - 3,0. In den zuletzt veröffentlichten Studien wie der von Puskas et al. und Whitlock et al. (2018, 2018) wird beschrieben, dass die therapeutische Kombination von Aspirin mit VKAs niedriger Intensität (INR 1,5 - 2,0) und mit VKAs standmäßiger Intensität (INR 2,0 - 3,0) bei konsequentem INR self-monitoring nach der Implantation von On-X Prothesen die gleiche Sicherheit bzgl. thromboembolischer Komplikationen ergeben. Daher wird bei On-X Prothesen der neusten Generation in den ersten drei Monaten ein INR-Zielwert zwischen 2,0 - 2,5 empfohlen und kann anschließend auf 1,8 - 2,2 gesenkt werden. In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurde dies ohne die zusätzliche Gabe von Aspirin durchgeführt.

Patienten mit biologischen AKE sind einem kleinerem Risiko thrombembolischer Komplikationen ausgesetzt. Es bedarf lediglich einer lebenslangen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS 100 mg, was mit einem deutlich niedrigeren Blutungsrisiko verbunden ist. Die ESC/EACTS Leitlinien empfehlen jedoch eine zusätzliche Medikation mit VKAs in den ersten drei Monaten, um das frühe postoperative thromboembolische Risiko zu senken (Vahanian et al., 2022).

### **3.5 Datenerfassung**

Die Erfassung der Daten fand von April 2019 bis Juni 2020 statt. Dabei wurden prä-, peri- und postoperative Patientendaten analysiert. Hierfür wurde die elektronische Patientenakte analysiert. Jeder Patient wurde zudem telefonisch oder postalisch kontaktiert, um mit Hilfe von drei zuvor erstellten Fragebögen ein Follow-Up hinsichtlich postoperativer Lebensqualität durchzuführen. Konnte kein telefonischer Kontakt hergestellt werden, wurden den Patienten die Fragebögen per Post zugeschickt. Für eine genauere klinische Beurteilung wurde zudem ein echokardiographisches Follow-Up evaluiert. Dafür wurden aktuelle Untersuchungsbefunde beim behandelnden Kardiologen angefordert oder ein Termin mit dem Patienten in der Ambulanz des Universitären Herz- und Gefäßzentrum vereinbart, um die entsprechenden echokardiographischen Daten zu erheben.

#### **3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterium der Studie war der zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 im Universitären Herz- und Gefäßzentrum erfolgte Ersatz der Aortenklappe durch eine mechanische oder biologische Herzklappenprothese. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes älter als 60 Jahre oder jünger als 18 Jahre waren. Als weiteres Ausschlusskriterium galt eine akute Typ A Aortendissektion.

### 3.5.2 Übernahme aus der elektronischen Patientenakte

Mit Hilfe der elektronischen Patientenakten konnten prä-, peri- und postoperative Patientendaten gesammelt werden. Die Identifikation des Patienten erfolgte mit Hilfe der individuellen Patienten-Fall-ID oder der Kombination aus dem Geburts- und Operationsdatum. Anschließend wurden die Daten in eine pseudonymisierte Microsoft Excel© Datenbank und IBM SPSS Statistics 27© Datenbank übernommen.

Folgende Daten wurde in der elektronischen Patientenakte analysiert und für die vorliegende Studie dokumentiert:

#### **Präoperative Patientendaten:**

- Daten zur Person (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI)
- Kardiologische Risikofaktoren
- Präoperative Laborwerte (Kreatinin und GFR zur Abschätzung der Nierenfunktion)
- NYHA-Klassifikation
- Koronare Herzerkrankungen (KHK)
- Operative Risikofaktoren mit Errechnung des EuroSCORE II
- Präoperative echo- und elektrokardiographische Parameter

#### **Operative Patientendaten:**

- OP-Indikation
- OP-Zugangsweg
- Simultan erfolgte Eingriffe
- Typ und Größe der Klappenprothese
- Intraoperative Zeiten (Bypass-, Klemm-, Reperusions- und Beatmungszeit, OP-Dauer)
- Intraoperative Komplikationen

#### **Postoperative Patientendaten:**

- Postoperative echo- und elektrokardiographische Parameter
- Postoperative Nachbehandlung auf Intensivstation und/oder Intermediate-Care-Unit
- Postoperative Komplikationen

### **3.5.3 Echokardiographische Parameter**

Zur Evaluierung des präoperativ vorhandenen Aortenklappenvitiums und dem postoperativen Erfolg wurden folgende Parameter bestimmt: Morphologie der Aortenklappe, Vorhandensein und Grad einer Aortenklappeninsuffizienz und/oder -stenose, Klappenöffnungsfläche, mittlerer und maximaler transvalvulärer Druckgradient über der Aortenklappe bzw. Aortenklappenprothese, Ejektionsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Diameter (LVEDD, LVESD), Vorhandensein einer Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die Parameter wurden mittels transthorakaler- oder ösophagealer Echokardiographie erfasst.

### **3.6 Langzeit Follow-Up**

Es wurden 721 Patienten identifiziert, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 einen mechanischen oder biologischen AKE am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg erhielten und zum Zeitpunkt des Klappenersatzes zwischen 18 und 60 Jahren alt waren. 161 Patienten erhielten einen mechanischen Klappenersatz, 560 einen biologischen Klappenersatz. Von 671 der 721 Patienten konnte ein Vitalstatus erfasst werden (93,1%). Die 50 Patienten, deren Vitalstatus nicht ermittelt werden konnte, lebten zurzeit der Datenerfassung im Ausland oder konnten trotz Kontaktaufnahme mit Verwandten und behandelten Ärzten oder Anfrage beim Einwohnermeldeamt nicht ausfindig gemacht werden. Somit ergibt sich ein Lost-in Follow-Up von 6,9%. 130 der 671 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung verstorben (19,4%), sodass noch 541 Patienten (75,1%) zum Studienzeitpunkt lebten. Die Todesursache wurde dem im UHZ vorliegenden Totenschein entnommen. Alternativ wurde der letzte behandelnde Hausarzt, Kardiologe oder das Krankenhaus kontaktiert, um die Todesursache zu verifizieren. Um eine mögliche Verbindung mit der vorangegangenen Herzklappenoperation deutlich zu machen, wurde die Todesursache in „kardial bedingt“ und „nicht kardial bedingt“ unterteilt. Zusätzlich wurde noch die „in-hospital“ Mortalität und „Follow-Up“ Mortalität erfasst.

493 Patienten (68,4%) konnten telefonisch oder postalisch erreicht werden, sodass ein Follow-Up hinsichtlich postoperativer Lebensqualität durchgeführt werden konnte. Bei 436 Patienten (60,5%) konnte ein aktuelles echokardiographisches Follow-Up

erfasst werden. Bei 118 Patienten (16,4%) konnte nur ein Vitalstatus ohne echokardiographisches oder Lebensqualität bezogenes Follow-Up ermittelt werden, da die Patienten weder telefonisch noch unter der amtlich gemeldeten Adresse zu erreichen waren.

### **3.6.1 Quality of Life Follow-Up**

Zur Ermittlung der individuellen Lebensqualität wurde jeder Patient primär telefonisch kontaktiert. War eine Kontaktaufnahme nicht möglich, wurden Angehörige, der behandelnde Hausarzt oder Kardiologe kontaktiert, um sich mit dem Patienten in Verbindung zu setzen. Blieb ein telefonisches Follow-Up aus, wurden den Patienten ein personalisiertes Anschreiben sowie drei Fragebögen mit Bitte um Bearbeitung und Rücksendung postalisch zugestellt. Konnte keine aktuelle Adresse ermittelt werden, wurde eine Anfrage beim Einwohnermeldeamt gestellt. Insgesamt konnte von 493 der 721 Patienten (68,4%) ein Follow-Up hinsichtlich postoperativer Lebensqualität durchgeführt werden.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wurden drei Fragebögen verwendet, die von den Patienten persönlich ausgefüllt oder mit Hilfe eines telefonischen Interviews ausgefüllt wurden.

Im ersten der drei verschickten Fragebögen mit dem Titel ‚(I)Allgemeine Fragen‘ wurde der Patient gebeten, Fragen zu seinem Gesundheits- und Versorgungszustand zu beantworten. Dabei wurde nach kardialen Beschwerden, schweren kardialen und cerebrovaskulären Komplikationen (MACCE), ärztlicher Behandlung und weiteren Herzoperationen seit dem Aortenklappenersatz gefragt. Mit Hilfe spezieller Fragen über auftretender Luftnot konnte zudem eine aktuelle Eingliederung des Patienten in die NYHA-Klassifikation durchgeführt werden.

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten wurde der SF-12 verwendet. Beim SF-12 handelt es sich um eine Kurzversion des SF-36, welcher im Rahmen der sogenannten Medical Outcome Study (MOS) entwickelt wurde und ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung subjektiver Lebensqualität ist (Ware and Sherbourne, 1992). Wie der SF-36 enthält auch der SF-12 Fragen zur Beurteilung des subjektiven Befindens, der Leistungsfähigkeit, des Sozialverhaltens

und der allgemeinen Verfassung des Patienten und lässt sich in die zwei übergeordneten Kategorien „Körperliche Gesundheit“ und „Psychische Gesundheit“ aufteilen, welche sich in jeweils vier weitere Dimensionen unterteilen lassen. (Tab. 1)

<b>Gesundheitskategorien</b>	<b>Dimensionen</b>	<b>Inhalt der Dimensionen</b>
<b>Physische Gesundheit</b>	<b>Körperliche Funktionalität</b>	Ausmaß der Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität
	<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	Ausmaß der Beeinträchtigung der Arbeit oder anderen täglichen Aktivität
	<b>Körperliche Schmerzen</b>	Einfluss von Schmerzen auf die Arbeit
	<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	Persönliche Beurteilung der allgemeinen Gesundheit
<b>Mentale Gesundheit</b>	<b>Vitalität</b>	Ausmaß an Energie
	<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	Ausmaß der Beeinträchtigung der normalen sozialen Aktivität
	<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	Ausmaß, in dem emotionale Probleme tägliche Aktivitäten beeinträchtigen
	<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	Allgemeine psychische Gesundheit

Tab.1: Gesundheitskategorien mit dazugehörigen Dimensionen des SF-12 mit Inhalt.

Die Minimierung der Fragen von 36 auf 12 führt zu einer Reduktion der Bearbeitungszeit seitens des Patienten von ca. 7 - 15 Minuten auf ca. 3 - 5 Minuten (Ware et al., 1998). Die Komprimierung der Fragen führt jedoch zu keinen substanziellen Informationsverlust (Untersuchungen zeigten eine 80-prozentige Präzision der 36-Item Version) (Gandek et al., 1998, Ware et al., 1998). Es ermöglicht dem Untersucher, wichtige Information hinsichtlich subjektiver Lebensqualität mit nur geringem Zeitaufwand zu gewinnen. Die Fragenvariabilität reicht von einfachen binären Fragen (Antwortmöglichkeiten ‚ja‘ und ‚nein‘) hin zu mehrstufigen Antwortskalen (Antwortmöglichkeiten ‚nie‘ bis ‚immer‘) (Bowling et al., 1999). Die

Interpretation des SF-12 gleicht der des SF-36. Mit der Umrechnung der Skalenwerte jeder einzelnen Frage in 0 - 100 lässt sich eine übergreifende Werteskala erzeugen und somit eine Vergleichbarkeit herstellen.

Um die krankheits- bzw. klappenspezifische Umstände zu analysieren, wurden die Patienten im dritten Fragebogen darum gebeten, Auskunft über ihr psychisches Wohlbefinden im Zusammenhang mit der Klappenoperation zu geben. Dabei wurde nach klappen- und operationsbedingten Ängsten gefragt, sowie nach der Einnahme von gerinnungshemmender Medikation und der erneuten Entscheidung zur durchgeführten Operationstechnik. Der Fragebogen wurde eigens erstellt und umfasst acht Fragen, die bis auf eine binäre Frage alle mehrstufigen Antwortmöglichkeiten besitzen.

### **3.6.2 Echokardiographisches Follow-Up**

Zusätzlich zur Lebensqualität wurde ein aktuelles echokardiographisches Follow-Up eines jeden Patienten erfasst. Dafür wurden die behandelnden Kardiologen kontaktiert, welche zuvor mit Hilfe der elektronischen Patientenakte oder nach eigener Auskunft des Patienten ermittelt wurden. Die letzte echokardiographische Nachkontrolle sollte mit Hinblick auf den Zeitraum der studienbezogenen Datenerfassung nicht älter sein als ein Jahr. War dies nicht der Fall, wurde dem Patienten ein zeitnaher Termin zur echokardiographischen Nachuntersuchung in der kardiologischen Ambulanz des Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburgs angeboten. Insgesamt konnte von 436 Patienten (60,5%) ein echokardiographisches Follow-Up erfasst werden.

### **3.7. Analytische Statistik**

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 27 (Chicago, Illinois, USA). Das statistische Signifikanzniveau in dieser Arbeit wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt. Dies bedeutet, dass bei einem p-Wert von kleiner als 0,05 jeweils die entsprechende Nullhypothese abgelehnt wurde und von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden konnte. Numerische Variablen

wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

Die quantitativen Patientencharakteristika sowie erhobene Messwerte wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

In der Überlebenszeitanalyse wurde für die Beurteilung beeinflussender Faktoren wie z.B. kardiologische Risikofaktoren, Alter und Geschlecht des Patienten oder die Art des Aortenklappenersatzes die ursachenspezifische Cox-Proportional-Hazards-Survival-Regression angewandt. Hierbei wurden schwere kardiologische Komplikationen (MACCE) als primärer Endpunkt sowie das Versterben des Patienten als sekundärer Endpunkt festgelegt. In der Überlebenszeitanalyse mit Hinblick auf die MACCE wurde nach fünf Jahren eine Landmarke gesetzt, um eine dynamische Analyse mit neuer Einschätzung der noch verbliebenden Patienten durchführen zu können, die zu diesem Zeitpunkt noch keine MACCE erlebt hatten. Mit Hilfe der Erstellung einer Kaplan-Meier-Kurve konnte die Rate auftretender MACCE sowie das Versterben von Patienten innerhalb 10 Jahren postoperativ graphisch dargestellt werden. Es ist zudem zu beachten, dass es sich bei der Berechnung der kumulativen Inzidenz um eine Wahrscheinlichkeitsaussage handelt. Es kann dabei keine Aussage mit statistischer Signifikanz getroffen werden. Bei kategorialen Daten wurde der Chi<sup>2</sup>-Test angewendet.

## IV. Ergebnisse

### 4.1. Präoperative Daten

#### 4.1.1. Patientenkollektiv

Die Gesamtkohorte dieser Studie umfasst 721 Patienten von denen insgesamt 161 (22,3%) einen mechanischen Aortenklappenersatz und 560 (77,7%) einen biologischen Aortenklappenersatz implantiert bekamen. Die Gesamtkohorte setzt sich aus 548 männlichen (76,0%) und 173 weiblichen (24,0%) Probanden zusammen. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Geschlechts zwischen Mech-AKE und Bio-AKE (Mech-AKE männlich: 72,1%; weiblich: 28% vs. Bio-AKE männlich: 77,1%; weiblich: 22,9%;  $p=0,183$ ).

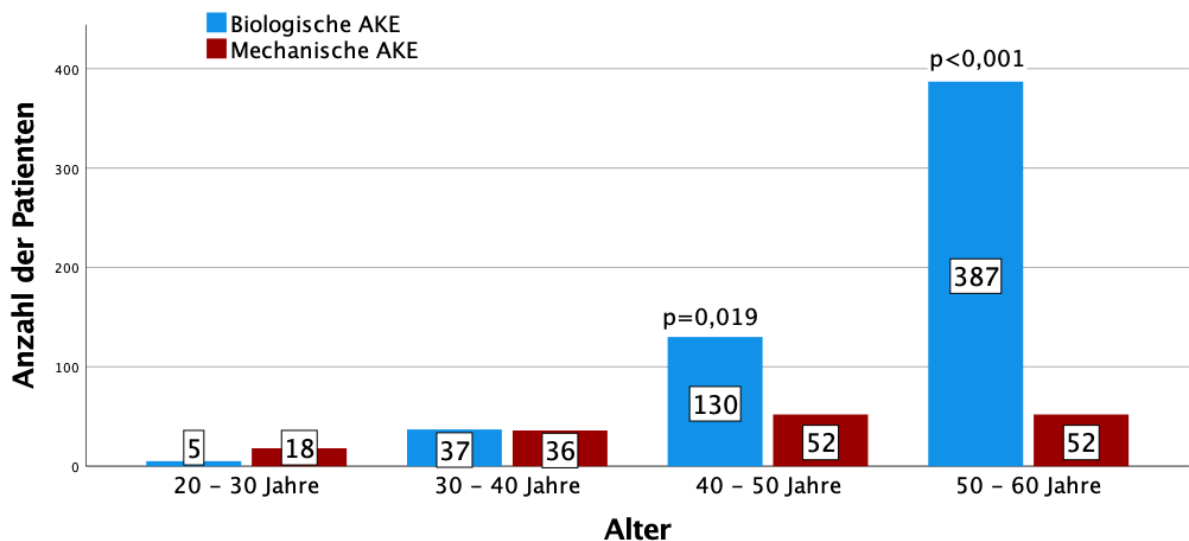


Abb.1: Altersstufen im 10-Jahresintervall mit Anzahl der Patienten.

Der Anteil der Patienten im Alter von 50 - 60 Jahren war bei den Patienten mit biologischen AKE im Vergleich zu den Patienten mit mechanischen AKE prozentual auf die jeweilige Studiengruppe bezogen signifikant größer (Mech-AKE: 52/161; 32,3% vs. Bio-AKE: 387/560; 69,1%;  $p<0,001$ ). In der Altersgruppe zwischen 40 - 50 Jahren

war hingegen der Anteil der Patienten mit mechanischen AKE prozentual größer als bei den Patienten mit biologischen AKE (Mech-AKE: 52/161; 32,3% vs. Bio-AKE: 130/560; 23,2%;  $p=0,019$ ) (Abb.1).

Mit Hinblick auf den Bodymaßindex gab es keinen signifikanten Unterschied (Mech-AKE:  $28,0 \pm 7,9$  vs. Bio-AKE:  $27,6 \pm 5,31$ ;  $p=0,593$ ).

#### **4.1.2. Präoperative Charakteristika**

In der Gruppe der Patienten mit biologischen AKE gab es einen signifikant größeren Anteil an Probanden mit vorbestehenden Diabetes Mellitus ( $p=0,003$ ), Hyperlipoproteinämie ( $p=0,037$ ) und koronarer Herzkrankheit ( $p=0,033$ ) als in der Gruppe der Patienten mit mechanischen AKE. Die Patienten mit mechanischer AKE litten hingegen signifikant doppelt so oft an reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ( $LVEF \leq 40\%$ ) ( $p < 0,001$ ) und wiesen signifikant häufiger eine Aneurysma der Aorta Ascendes (Durchmesser  $>40$  mm) auf als Patienten mit biologischer AKE ( $p < 0,001$ ). Auch die chronische Niereninsuffizienz konnte präoperativ signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit mechanischer AKE beobachtet werden ( $p < 0,001$ ). Der Anteil an Patienten mit vorangegangener Herzoperation war in der Gruppe des mechanischen AKEs (24,2%) statistisch signifikant größer als in der Gruppe der biologischen AKEs (8,4%) ( $p < 0,001$ ). Die Anzahl an Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt war in der Gruppe der mechanischen AKE signifikant größer als in der Gruppe der Patienten mit biologischen AKE (1,8% vs. 0,4%;  $p=0,042$ ) (Tab. 2).

	<b>Bio AKE (n = 560)</b>	<b>Mech AKE (n = 161)</b>	<b>Total (n = 721)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Nikotinabusus</b>	176/349 (50,4%)	39/81 (48,2%)	215/430 (50,0%)	0,261
<b>Arterieller Hypertonus</b>	277/560 (49,5%)	66/160 (41,3%)	343/720 (47,6%)	0,067
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	144/560 (25,7%)	26/150 (17,3%)	170/720 (23,9%)	<b>0,033</b>
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	108/551 (19,6%)	20/161 (12,4%)	128/712 (18,0%)	<b>0,037</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	54/553 (9,8%)	7/161 (4,3%)	61/714 (8,5%)	<b>0,003</b>
<b>Adipositas (BMI&gt;30)</b>	121/434 (27,9%)	36/161 (22,4%)	157/595 (26,4%)	0,175
<b>LVEF &lt; 40 %</b>	43/549 (7,7%)	26/140 (15,6%)	69/689 (10,0%)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Aneurysma der Aorta ascendens</b>	104/555 (18,7%)	71/161 (44,1%)	175/716 (24,4%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vorhofflimmern</b>	57/552 (10,3%)	22/159 (13,8%)	79/711 (11,1%)	0,215
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>	12/551 (2,2%)	2/160 (1,3%)	14/711 (2,0%)	0,458
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</b>	46/550 (8,4%)	10/161 (6,1%)	56/711 (7,9%)	0,373
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	124/559 (22,2%)	59/152 (38,8%)	183/711 (25,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vorangegangener Myokardinfarkt</b>	2/560 (0,4%)	3/161 (1,8%)	5/721 (0,7%)	<b>0,042</b>
<b>Apoplex prä-OP</b>	16/549 (2,91%)	2/158 (1,27%)	18/707 (2,6%)	0,247
<b>Akute Endokarditis</b>	86/559 (15,4%)	13/161 (8,1%)	99/720 (13,8%)	0,430
<b>Endokarditis (Zustand nach)</b>	17/559 (3,04%)	8/161 (5,0%)		
<b>Re-Operationen</b>	47/559 (8,4%)	38/157 (24,2%)	85/716 (11,9%)	<b>&lt;0,001</b>

Tab.2: Präoperativ dokumentierte Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patienten. (Anzahl n mit Prozentangabe in %)

Zur Einschätzung der individuellen präoperativen Leistungsfähigkeit der Patienten wurde die funktionelle NYHA-Klassifikation benutzt.

Der größte Anteil der Gesamtkohorte besaß eine präoperative Beschwerdesymptomatik im Sinne eines NYHA-Stadium III (46,3%). Individuell betrachtet war der Anteil an Patienten mit NYHA-Stadium III in der Gruppe der Bio-AKE (52,4%) signifikant größer als in der Gruppe mit Mech-AKE (29,9%) ( $p < 0,001$ ). Die Anzahl an Patienten mit NYHA-Stadium II war hingegen in der Mech-AKE Gruppe (41,7%) signifikant größer als in der Gruppe der Bio-AKE (21,6%) ( $p < 0,001$ ) (Tab.3).

NYHA-Stadium	Bio-AKE (n = 560)	Mech-AKE (n = 161)	Total (n = 721)	p-Wert
- Stadium I	65/389 (16,7%)	25/144 (17,4%)	90/533 (16,9%)	0,241
- Stadium II	84/389 (21,6%)	60/144 (41,7%)	144/533 (27,0%)	<b>&lt;0,001</b>
- Stadium III	204/389 (52,4%)	43/144 (29,9%)	247/533 (46,3%)	<b>&lt;0,001</b>
- Stadium IV	36/389 (9,3%)	16/144 (11,1%)	52/533 (9,8%)	0,562

Tab.3: Einteilung des Patientenkollektives nach NYHA-Stadien. (Anzahl n mit Prozentangabe in % mit Bezug zur Anzahl der erfassten Fälle)

Um das perioperative Operationsrisiko bzw. postoperative Mortalitätsrisiko abzuwägen, wurde für jeden Patienten individuell der EuroSCORE II errechnet. Hier zeigte sich in der Gruppe der mechanischen AKE ein signifikant höherer Mittelwert als in der Gruppe der biologischen AKE (3,2% vs. 1,8%;  $p < 0,001$ ) (Tab.4).

		Bio-AKE	Mech-AKE	Total	p-Wert
EuroSCORE II (Mortalitätsrisiko in %)	Mittelwert $\pm$ SD	1,8 $\pm$ 1,9	3,2 $\pm$ 4,7	2,1 $\pm$ 2,8	<b>&lt;0,001</b>
	Median [IQR]	1,2 [0,7;2,2]	1,8 [1,2;3,5]	1,3 [0,8;2,4]	
	Range	0,5-19,8	0,5-37,9	0,5-37,9	

Tab. 4: Postoperatives Mortalitätsrisiko der Patientengruppen Bio-AKE und Mech-AKE nach Berechnung des EuroSCORE II.

### 4.1.3. Präoperative Echokardiografie

Sowohl in der Gruppe der mechanischen als auch der biologischen AKE besaß der größte Anteil der Patienten eine bikuspidale Aortenklappe (54,9% vs. 54,2%;  $p=0,988$ ). Die unikuspidale Aortenklappe war in beiden Gruppen nur selten vertreten (3,4% vs. 5,3%;  $p=0,988$ ) (Abb.2).

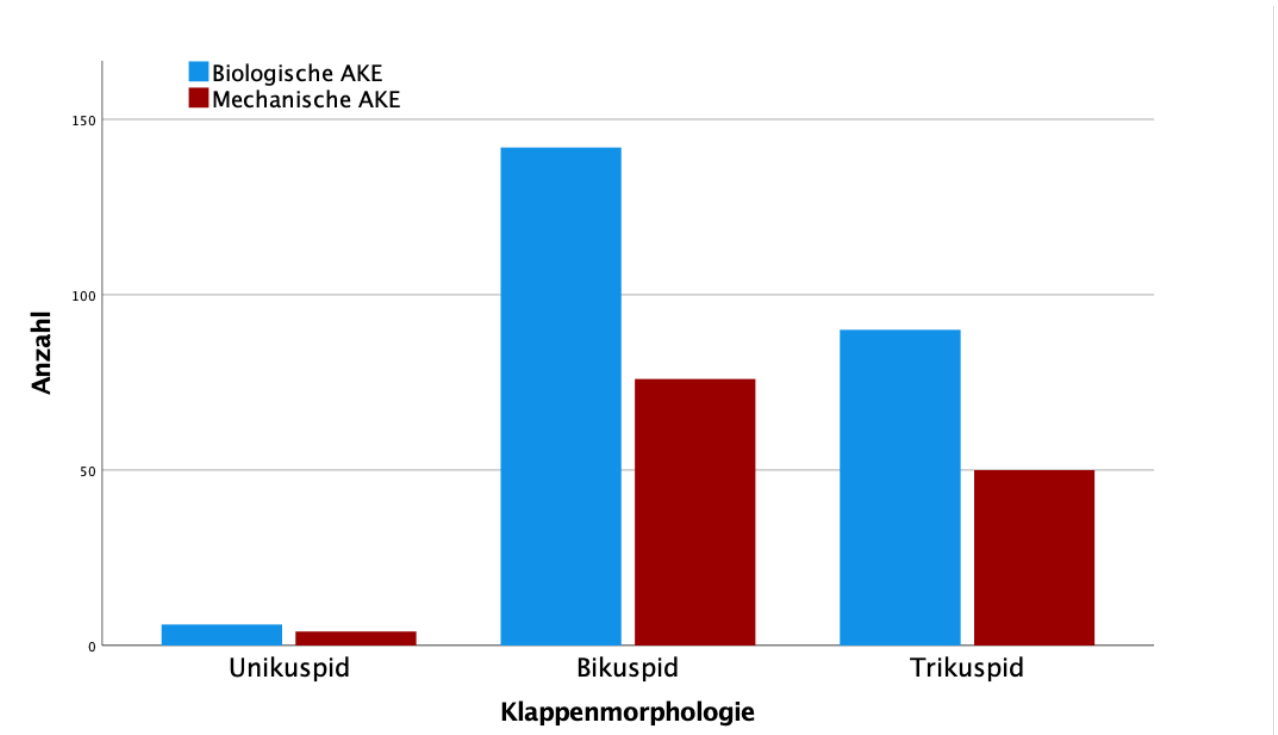


Abb.2: Klappenmorphologische Verteilung zwischen der biologischen und mechanischen Kohorte.

Der Anteil der hochgradigen AS war in der Kohorte der biologischen AKE signifikant größer als in der Gruppe der mechanischen AKE (38,6% vs. 65,4%;  $p<0,001$ ).

Mit Hinblick auf die bestehende Aortenklappeninsuffizienz zeigte sich ein signifikant größerer Anteil in der Patientengruppe der mechanischen AKE (36,8% vs. 23,0%;  $p<0,001$ ) (Tab.5).

	<b>Bio AKE (n = 570)</b>	<b>Mech AKE (n = 161)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mittelgradige AS</b>	51/428 (11,9%)	12/158 (7,6%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hochgradige AS</b>	280/428 (65,4%)	61/158 (38,6%)	
<b>Mittelgradige AI</b>	104/461 (22,6%)	24/155 (15,5%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hochgradige AI</b>	106/461 (23,0%)	57/155 (36,8%)	

**Tab.5: Schweregrad der präoperativen Aortenklappenstenose (AS) und Aortenklappeninsuffizienz (AI). (Anzahl n mit Prozentangabe in % mit Bezug zur Anzahl der erfassten Fälle)**

Der präoperative mittlere Gradient ( $29,4\text{mmHg} \pm 20,6$  vs.  $35,4\text{mmHg} \pm 20,9$ ;  $p=0,026$ ) und maximale Gradient ( $50,8\text{mmHg} \pm 32,3$  vs.  $60,7\text{mmHg} \pm 32,6$ ;  $p=0,015$ ) über der Aortenklappe war in der Gruppe der biologischen AKE signifikant größer. Die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion in beiden Studiengruppen war nicht signifikant unterschiedlich (Mech-AKE: 54,1% vs. Bio-AKE: 55,5%;  $p=0,148$ ).

Beim Vergleich der Studiengruppen hinsichtlich hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienzen konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p=0,139$ ). Eine präoperative Mitralklappeninsuffizienz (Schweregrad nicht definiert) war hingegen signifikant öfter bei Patienten mit biologischem AKE zu sehen (60,6% vs. 77,7%;  $p<0,001$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Anzahl an Patienten, bei denen aufgrund der bestehenden Mitralklappeninsuffizienz simultan zum AKE eine MKR oder ein MKE durchgeführt wurde (Mech-AKE: 3% vs. Bio-AKE: 11,4%;  $p=0,450$ ).

## **4.2. Operationsdaten**

Bei der Implantation des AKEs wurde zwischen dem konventionellen Zugangsweg und dem minimalinvasiven Vorgehen entschieden. Von 156 Patienten mit mechanischem AKE wurde bei 130 Patienten (83,3%) mittels Sternotomie und bei 26 Patienten (17%) mittels partieller oberer Sternotomie operiert. Bei den Patienten mit biologischen Aortenklappenersatz wurde ebenfalls der Großteil der Implantationen mittels

kompletter Sternotomie durchgeführt (76,7%). Beim Vergleich beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Implantationstechnik (p=0,152).

In beiden Studiengruppen zeigte sich die alleinige Pathologie der Aortenklappe als führende OP-Indikation (Mech-AKE: 76,4% vs. Bio-AKE: 74,4%). Bei 19,2% der Patienten mit biologischen AKE bestand neben der pathologischen Aortenklappe ebenfalls eine interventionspflichtige koronare Herzkrankheit. 12,3% der Patienten mit Bio-AKE wiesen neben der pathologischen Aortenklappe ebenfalls ein gleichzeitig bestehendes interventionspflichtiges Vitium einer weiteren Herzklappe auf. In der Gruppe der mechanische AKEs hatten 13% eine simultan bestehende interventionspflichtige koronare Herzkrankheit und 13% ein simultan bestehendes versorgungspflichtiges Vitium einer weiteren Herzklappe. Bei dem Vergleich beider Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (p=0,76).

Bei Betrachtung des präoperativ führenden Aortenklappenvitiums ließ sich beobachten, dass bei 70,9% der Patienten mit biologischen AKE die Aortenklappenstenose das Vitium für die OP-Indikation war. In der Gruppe der mechanischen AKE war die Aortenklappeninsuffizienz mit 64,4% das führende Klappenvitium. Der Unterschied zwischen den zwei Kohorten war statistisch signifikant (p<0,001) (Tab.6).

	<b>Bio-AKE (n = 560)</b>	<b>Mech-AKE (n = 161)</b>	<b>Total (n = 721)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Aortenklappeninsuffizienz</b>	132/453 (29,1%)	84/154 (54,6%)	216/607 (35,6%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Aortenklappenstenose</b>	321/453 (70,9%)	70/154 (45,5%)	391/607 (64,4%)	

**Tab.6: Führendes Vitium zur OP-Indikation in der Gruppe der biologischen AKE und mechanischen AKE.**

In der Hälfte der Eingriffe wurde sich in beiden Studiengruppen auf den isolierten Ersatz der pathologischen Aortenklappe beschränkt (Mech-AKE: 43,5% vs. Bio-AKE: 53,9%). In der Gruppe der Mech-AKE wurde zudem in 37,8% ein Ersatz der Aorta ascendens durchgeführt. In der Gruppe der Patienten mit biologischen AKE wurde bei 19,3% eine Myokardrevaskularisation mittels Implantation eines aortokoronaren

Bypass durchgeführt. Beim Vergleich beider Gruppen hinsichtlich aller simultan durchgeführter Eingriffe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,650$ ) (Tab.7).

	Bio-AKE (n = 560)	Mech-AKE (n = 161)	Total (n = 721)	p-Wert
<b>Simultane Eingriffe</b>	258 (46,1%)	91 (56,5%)	349 (48,4%)	0,650
<b>Aortokoronarer Bypass</b>	108 (19,3%)	18 (11,2%)	126 (17,4%)	<b>0,019</b>
<b>Ersatz Aorta Ascendes</b>	87 (15,5%)	61 (37,8%)	148 (20,5%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mitralklappenersatz</b>	28 (5,0%)	8 (4,9%)	36 (4,9%)	0,846
<b>Mitralklappenrekonstruktion</b>	34 (6,1%)	7 (4,3%)	41 (5,6%)	0,406
<b>Trikuspidalklappenrekonstruktion</b>	10 (1,8%)	2 (1,2%)	12 (1,7%)	0,740

Tab.7: Auflistung aller simultanen Eingriffe bei erfolgter AKE.

Die durchschnittliche Bypasszeit der Herz-Lungen-Maschine der Bio-AKEs war signifikant um 20,9 Minuten kürzer als die der Mech-AKE (168,6 min  $\pm$  92,1 vs. 147,7 min  $\pm$  68,7;  $p=0,018$ ). Hinsichtlich der Operationsdauer und der Aortenklammzeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen beobachtet werden. Bei den isolierten AKEs ohne simultan durchgeführte Eingriffe war die durchschnittliche Bypasszeit (145,1 min  $\pm$  89,5 vs. 122 min  $\pm$  39,7;  $p=0,009$ ) sowie die Operationsdauer (251,9 min  $\pm$  140,9 vs. 211 min  $\pm$  54,2;  $p=0,001$ ) der biologischen AKEs signifikant kürzer als bei den mechanischen AKEs. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Aortenklammzeit.

Bei 560 Patienten (76,7%) erfolgte die Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese. 161 Patienten (23,3%) erhielten eine mechanische Aortenklappenprothese. Bei den mechanischen Prothesen handelte es sich ausschließlich um Doppelflügelprothesen. Eine Auflistung aller verwendeten biologischen und mechanischen Prothesentypen findet sich im Anhang (Supl. Tab.1 und Supl. Tab. 2).

Bei der durchschnittlichen Größe der verwendeten Klappenprothesen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden ( $p=0,67$ ). Der Durchmesser der implantierten Prothesen lag in der Gruppe der biologischen AKEs zwischen 19 und 29 mm. Die durchschnittliche Größe betrug  $24,7 \pm 2,1$  mm. In der Gruppe der mechanischen AKEs wurden Prothesen mit einem Durchmesser zwischen 21 und 29 mm eingebaut. Hier lag die durchschnittliche Größe bei  $24,8 \pm 2,2$  mm.

### **4.3. Postoperativer Verlauf**

Von den 721 operierten Patienten verstarben 25 Patienten während des stationären Aufenthaltes innerhalb der ersten 30 Tage nach OP. Daraus lässt sich eine Gesamtmortalitätsrate von 3,5% innerhalb der ersten 30 Tagen errechnen. Sechs der verstorbenen Patienten erhielten zuvor einen mechanischen AKE (3,7%) und 19 Patienten einen biologischen AKE (3,4%). Ein Vergleich beider AKE-Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,840$ ). Von den 371 Patienten mit isoliertem AKE verstarben 6 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage. Das ist eine Mortalitätsrate von 1,6% für diesen Zeitraum. Es verstarben 3 Patienten mit isoliertem Mech-AKE (4,3%) und 3 mit isoliertem Bio-AKE (1,0%). Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen war nicht signifikant ( $p=0,460$ ).

Hinsichtlich der Indikation intra- bzw. postoperativer Erythrozytenkonzentrate (EK) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen ( $p=0,386$ ). Bei dem Vergleich der Patienten, die EKs transfundiert bekamen, konnte beobachtet werden, dass Patienten mit biologischen AKE durchschnittlich signifikant 1,28 EKs mehr benötigten als Patienten mit mechanischem AKE (Mech-AKE:  $0,58 \pm 1,28$  vs. Bio-AKE:  $1,86 \pm 4,34$ ) ( $p=0,005$ ).

Die perioperativen Beatmungszeiten beider Studiengruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (Mech-AKE:  $847,17 \pm 647,92$  min vs. Bio-AKE:  $922,68 \pm 925,22$  min;  $p=0,416$ ).

Im postoperativen Aufenthalt der Patienten auf der Intensivstation (ICU) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen beobachtet werden

(Mech-AKE: 3,03 ± 3,92 Tage vs. Bio-AKE: 2,65 ± 3,37 Tage; p=0,259). Die Notwendigkeit eines postoperativen Aufenthaltes auf der IMC unterschied sich nicht signifikant um 2,09% (Mech AKE:15,56% vs. Bio AKE:13,65%; p=0,518).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen hinsichtlich des gesamten postoperativen stationären Aufenthalts. (Mech-AKE: 6,9 ± 4,8 Tage vs. Bio-AKE: 7,7 ± 8,2; Tage; p=0,250)

Beim Vergleich stationärer, postoperativer Komplikationen gab es keinen statistischen Unterschied zwischen Patienten mit Mech-AKE und Bio-AKE (Tab.8).

	<b>Bio-AKE (n = 750)</b>	<b>Mech-AKE (n = 161)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Durchgangssyndrom</b>	25/554 (4,51%)	4/159 (2,52%)	0,262
<b>Schrittmacherimplantation</b>	30/547 (5,48%)	6/159 (3,77%)	0,112
<b>Pneumothorax mit Bülau- Drainage</b>	11/554 (0,72%)	1/159 (0,63%)	0,242
<b>Perikarderguss/-tamponade mit operativer Entlastung</b>	16/544 (2,94%)	15/159 (9,63%)	0,379
<b>Postoperative Endokarditis</b>	2/554 (0,36%)	1/158 (0,63%)	0,642
<b>Wundheilungsstörung</b>	15/552 (2,72%)	1/159 (0,63%)	0,118
<b>Apoplex post-OP</b>	15/551 (2,72%)	4/159 (2,52%)	0,887
<b>Transitorische ischämische Attacke</b>	3/551 (0,54%)	0/159 (0%)	0,352

Tab.8: Anzahl (n) und prozentualer Anteil (%) der Patienten mit Komplikationen innerhalb des postoperativen Krankenhausaufenthalts.

## 4.4. Long-Term Follow-Up

### 4.4.1. MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events)

Hinsichtlich des Auftretens schwerer kardiologischer und cerebrovaskulärer Komplikationen (Mech-AKE: 23,0% vs. Bio-AKE: 25,4%;  $p=0,556$ ) sowie schwerer aortenklappenassoziierter Komplikationen (definiert als kardial bedingter Tod, Re-AKE, Blutung und Apoplex) (Mech-AKE: 14,2% vs. Bio-AKE: 13,6%;  $p=0,911$ ) ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Ereigniszeitanalyse erwies hingegen, dass eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (HR 2,03; 95%-CL 1,19-3,47;  $p=0,009$ ), als auch eine Dialyse-Notwendigkeit (HR 3,67; 95%-CI 1,81-7,43;  $p=0,001$ ) einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von MACCE innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre hatten. Hinsichtlich des EuroSCORE II konnte beobachtet werden, dass sich das Risiko für MACCE innerhalb der ersten fünf Jahre nach OP pro EuroSCORE II Punkt um 8% und innerhalb der darauffolgenden fünf Jahre pro EuroSCORE II Punkt um 28% erhöhte. Eine Endokarditis konnte ebenfalls mit einem signifikant erhöhten Risiko für MACCE nach AKE in Verbindung gesetzt werden (HR 2,81; 95%-CI 1,75-4,52;  $p$ -Wert=0,001) (HR 2,41; 95%-CI 1,06-5,49;  $p$ -Wert=0,036). Die Art der implantierten Klappenprothese hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von MACCE nach fünf Jahren mit einem erhöhten Risiko für Patienten mit einer biologischer Klappenprothese (HR 0,09; 95%-CI 0,02–0,47;  $p=0,004$ ) (Tab.9) (Abb.3).

	Bis 5 Jahre			Nach 5 Jahren				
	HR	95%-CI	p-Wert	HR	95%-CI	p-Wert		
<b>Art der AKE (Mech vs. Bio)</b>	0,84	0,46	1,53	0,569	<b>0,09</b>	0,02	0,47	<b>0,004</b>
<b>Alter bei Operation</b>	0,99	0,96	1,01	0,387	1,00	0,95	1,05	0,909
<b>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</b>	1,05	0,67	1,64	0,827	1,22	0,58	2,59	0,600
<b>Arterieller Bluthochdruck</b>	1,07	0,70	1,65	0,742	1,36	0,65	2,84	0,406
<b>Diabetes Mellitus</b>	1,45	0,81	2,60	0,215	0,29	0,07	1,31	0,107
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	0,97	0,58	1,64	0,924	1,01	0,47	2,17	0,981
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	1,65	1,00	2,73	0,050	1,34	0,55	3,25	0,516

<b>Vorhofflimmern</b>	0,92	0,50	1,69	0,791	1,08	0,42	2,74	0,877
<b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</b>	<b>2,03</b>	1,19	3,47	<b>0,009</b>	2,78	0,90	8,58	0,076
<b>Chronischen Nierenversagen</b>	1,12	0,68	1,85	0,658	2,26	0,77	6,60	0,136
<b>Dialysepflichtigkeit</b>	<b>3,67</b>	1,81	7,43	<b>&lt;0,001</b>	--	--	--	--
<b>Re-OP</b>	0,95	0,51	1,77	0,864	0,36	0,10	1,28	0,115
<b>EURO Score II</b>	<b>1,08</b>	1,04	1,13	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,28</b>	1,08	1,52	<b>0,005</b>
<b>Simultane Eingriffe</b>	1,08	0,70	1,66	0,731	0,90	0,43	1,89	0,780
<b>Endokarditis</b>	<b>2,81</b>	1,75	4,52	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,41</b>	1,06	5,49	<b>0,036</b>

Tab.9: Angepasstes Cox-Modell für den primären Endpunkt MACCE nach erfolgtem biologischen und mechanischen AKE.

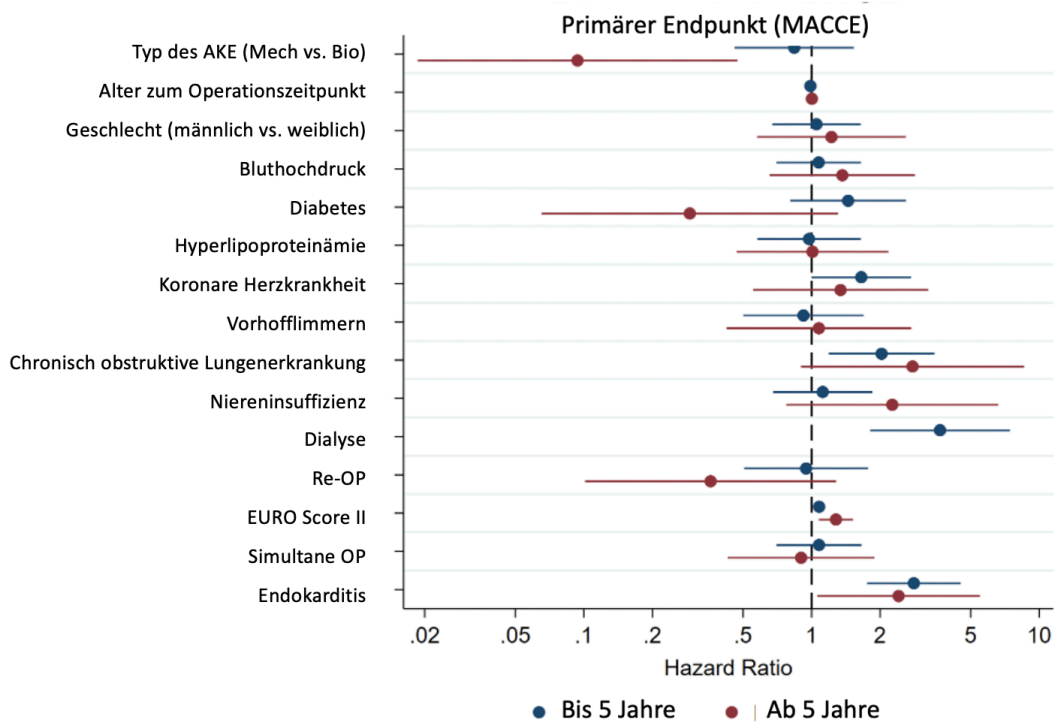
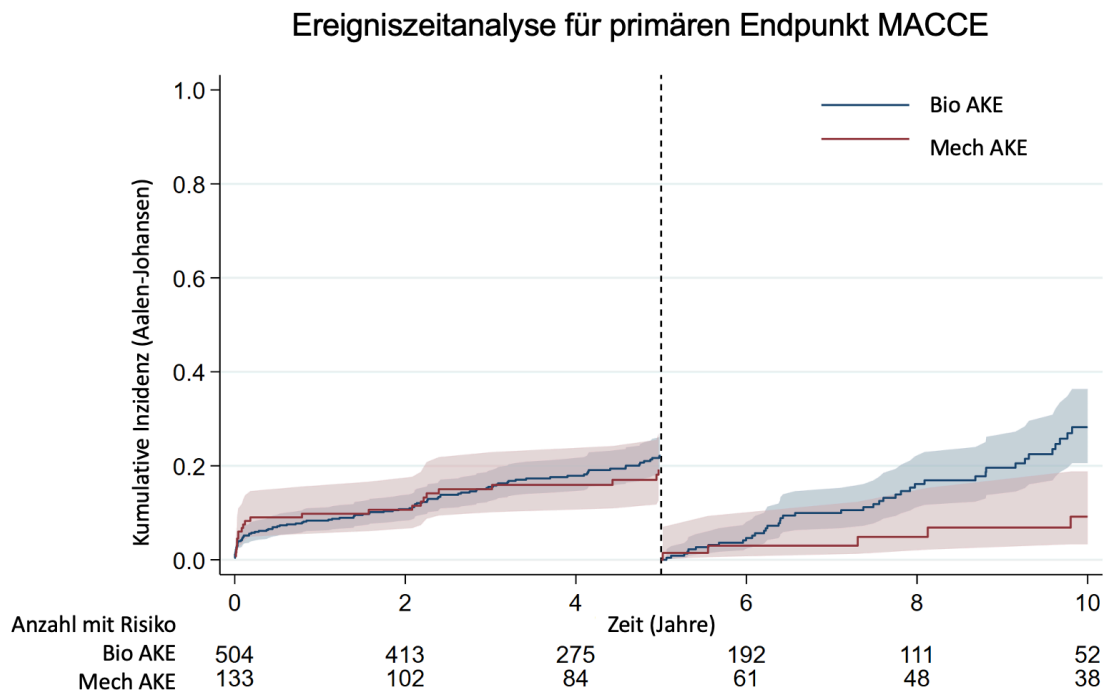


Abb.3: Ereigniszeitanalyse mit Hazard Ratio für primären Endpunkt MACCE bis (blau) und nach (rot) 5 Jahren.

Die kumulative Inzidenz (CI) von MACCE in den ersten fünf Jahren nach OP zeigt sich in den beiden Studiengruppen ähnlich hoch (19,2% vs. 22,3%). In den darauffolgenden fünf Jahren konnte in der Gruppe der biologischen AKE entgegen der mechanischen AKE-Gruppe jedoch eine signifikante Zunahme der kumulativen Inzidenz beobachtet

werden (Abb.4). Demnach besteht nach 10 Jahren nach OP für 43,9% der Patienten mit biologischen AKE ein Risiko, eine MACCE zu erleiden. In der Gruppe der mechanischen AKE waren dies hingegen 26,2% (Tab.10).



**Abb.4: Ereigniszeitanalyse für primären Endpunkt MACCE innerhalb von 10 Jahre nach erfolgter AKE.**

	Zeit (Jahre)	Kumulative Inzidenz	95%-CI	
<b>Bio-AKE</b>	5	22,3%	18,5%	26,5%
	10	28,2%	20,6%	36,3%
<b>Mech-AKE</b>	5	19,2%	12,6%	26,9%
	10	09,2%	3,3%	18,8%
<b>Total</b>				
<b>Bio-AKE</b>	10	43,9%	37,1%	50,5%
<b>Mech-AKE</b>	10	26,2%	17,8%	35,4%

**Tab.10: Kumulative Inzidenz für MACCE nach fünf und zehn Jahren.**

Bei der Gegenüberstellung der zwei Studiengruppen hinsichtlich der individuellen MACCE ließen sich signifikante Unterschiede erkennen. Dabei waren intrakraniale

Blutungen (3% vs. 0,2%; p=0,002) und Schlaganfälle (6,7% vs. 1,9%; p=0,004) häufiger bei Patienten mit mechanischem Aortenklappenersatz zu beobachten. Bei Patienten mit biologischen Aortenklappenersatz konnte hingegen eine höhere Sterberate beobachtet werden (11,4% vs. 4,4%; p=0,007) (Tab.11).

	<b>Bio-AKE (n = 570)</b>	<b>Mech-AKE (n = 161)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>	60/527 (11,4%)	6/135 (4,4%)	<b>0,007</b>
<b>Re-AKE</b>	34/527 (6,5%)	6/135 (4,4%)	0,253
<b>Erneute Herz-OP</b>	9/527 (1,7%)	2/135 (1,5%)	0,740
<b>TAVI der Aortenklappe</b>	4/527 (0,76%)	0/135 (0,00%)	0,283
<b>TAVI einer anderen Herzklappe</b>	4/527 (0,76%)	0/135 (0,00%)	0,283
<b>Myokardinfarkt</b>	6/527 (1,1%)	2/135 (1,5%)	0,856
<b>Apoplex</b>	10/527 (1,9%)	9/135 (6,7%)	<b>0,004</b>
<b>Intrakranielle Blutung</b>	1/527 (0,2%)	4/135 (3,0%)	<b>0,002</b>
<b>Reanimation</b>	3/527 (0,6%)	2/135 (1,5%)	0,342
<b>LVAD-Implantation</b>	1/527 (0,2%)	0/135 (0,00%)	0,592
<b>Endokarditis</b>	1/527 (0,2%)	0/135 (0,00%)	0,592

Tab.11: Schwere kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Komplikationen (MACCE) bei Patienten mit biologischen und mechanischen AKE.

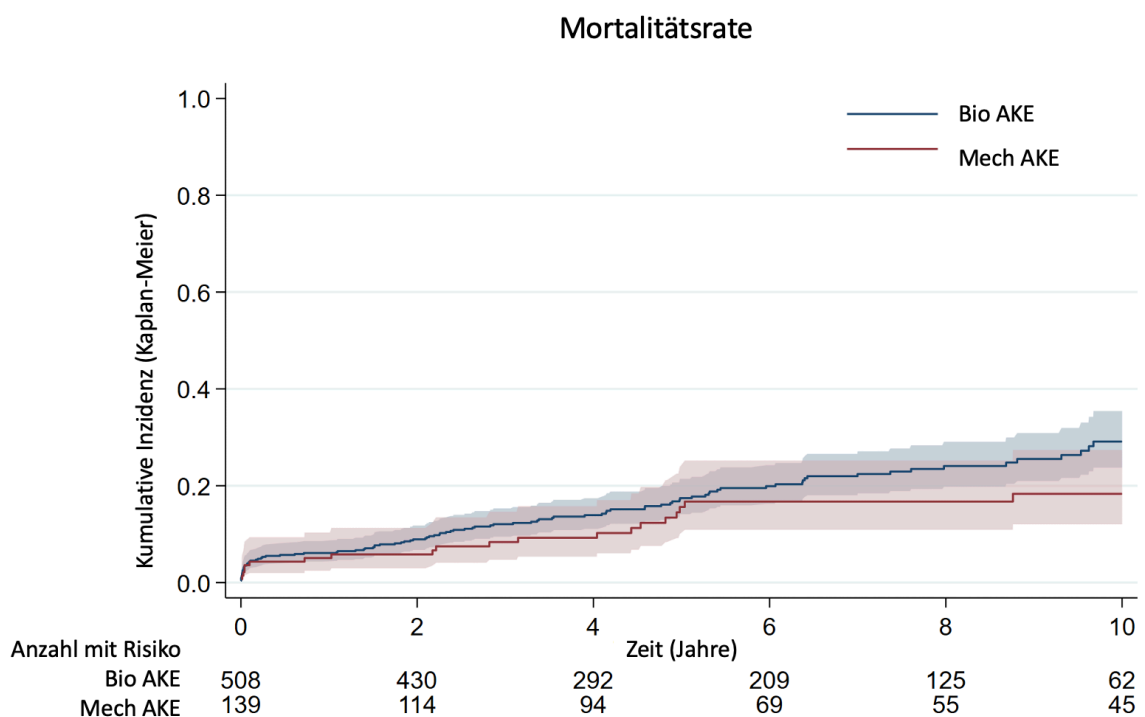
#### 4.4.2. Mortalität

Von den 721 Patienten, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2018 einen biologischen oder mechanischen Aortenklappenersatz erhielten, konnte von 48 Patienten (6,7%) kein Vitalstatus erhoben werden. Von den verbliebenen 673 Patienten waren zum Zeitpunkt des erhobenen Follow-Ups 542 Patienten (75,2%) am Leben und 131 Patienten (18,2%) verstorben.

In der Kohorte der biologischen Aortenklappenersätze ließen sich zum Zeitpunkt des Follow-Ups insgesamt 108 Todesfälle bei 560 operierten Patienten nachweisen. Dies ist eine Mortalitätsrate von 19,3%. In der Gruppe der Patienten mit mechanischem

Aortenklappenersatz verstarben insgesamt 23 der 161 Patienten. Hieraus lässt sich eine Mortalitätsrate von 14,3% berechnen. Es ist zu erwähnen, dass von 21 Patienten (13,0%) kein Vitalstatus erhoben werden konnte. Der Vergleich der Mortalitätsrate beider Gruppen hatte keine deskriptive Relevanz ( $p=0,309$ ).

Hinsichtlich der kumulativen Inzidenz der Mortalitätsrate zeigte sich im Verlauf eine deutliche Differenz zwischen den Studiengruppen. Während sich die kumulative Inzidenz beider Gruppen nach fünf Jahren lediglich um 1,8% unterscheidet (Mech-AKE: 15,6% vs. Bio-AKE: 17,4%), ist die kumulative Inzidenz der Mortalitätsrate in der Gruppe der biologischen AKE nach 10 Jahren deutlich größer als in der Gruppe der mechanischen AKE (18,3% vs. 29,1%) (Abb.5).



**Abb.5: Kumulative Inzidenz der Mortalitätsrate von Patienten mit mechanischen und biologischen AKE innerhalb von 10 Jahren nach OP.**

Die Erkrankung mit einem präoperativ vorbestehenden Diabetes Mellitus (HR1,76;  $p=0,046$ ) einer KHK (HR 2,67;  $p<0,001$ ), einer Dialysepflichtigkeit (HR 4,69;  $p<0,001$ ), einem steigender EuroSCORE II Wert (HR 1,09;  $p<0,001$ ) oder einer Endokarditis (HR

2,91;  $p < 0,001$ ) konnte mit einem erhöhten Risiko assoziiert werden, innerhalb von 10 Jahren postoperativ zu versterben. Die Wahl der Prothese (ob mechanisch oder biologisch) hatte keinen Einfluss auf das Sterberisiko nach 10 Jahren (Tab. 12).

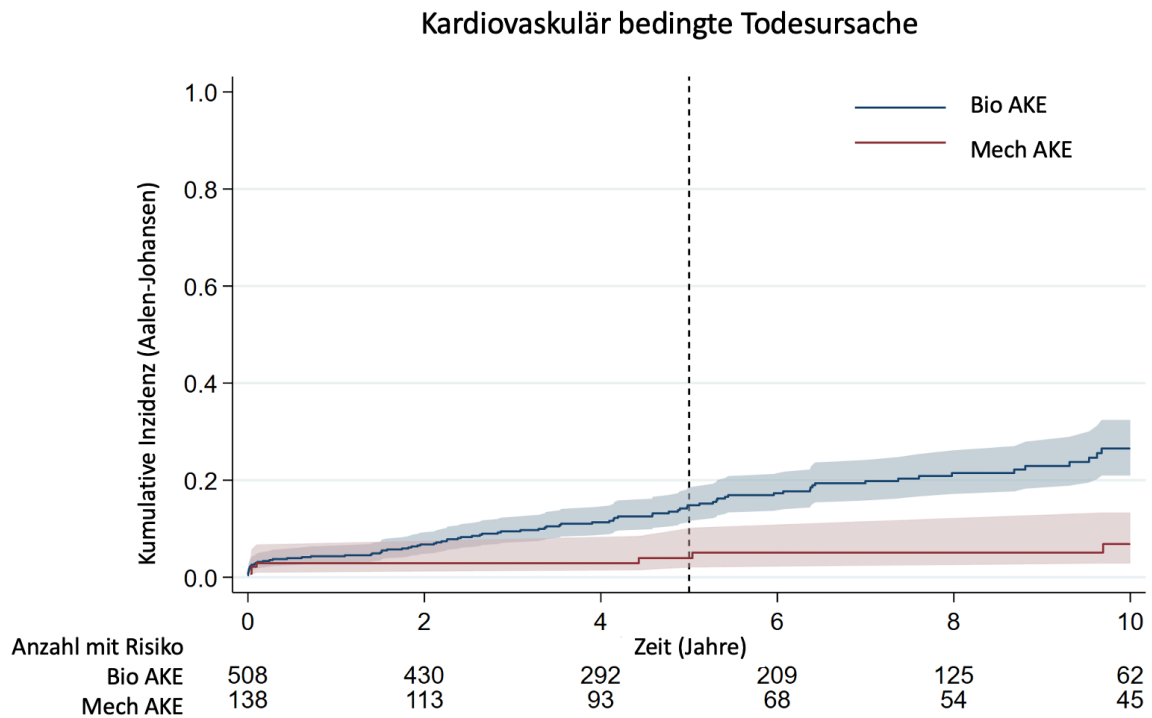
	HR	95%-CI		p-Wert
Art der AKE (Mech vs. Bio)	0,77	0,42	1,40	0,383
Alter bei Operation	1,01	0,98	1,04	0,603
Geschlecht	1,04	0,66	1,64	0,860
Arterieller Bluthochdruck	0,75	0,49	1,14	0,180
Diabetes Mellitus	<b>1,76</b>	1,01	3,07	<b>0,046</b>
Hyperlipoproteinämie	0,77	0,45	1,30	0,327
Koronare Herzkrankheit	<b>2,67</b>	1,64	4,35	<b>&lt;0,001</b>
Vorhofflimmern	0,80	0,43	1,48	0,477
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1,68	0,96	2,95	0,071
Chronischen Nierenversagen	1,07	0,63	1,81	0,804
Dialysepflichtigkeit	<b>4,69</b>	2,27	9,67	<b>&lt;0,001</b>
Re-OP	1,16	0,63	2,14	0,635
EURO Score II	<b>1,09</b>	1,04	1,14	<b>&lt;0,001</b>
Simultane Eingriffe	1,17	0,75	1,81	0,494
Endokarditis	<b>2,91</b>	1,79	4,72	<b>&lt;0,001</b>

Tab.12: Angepasstes Cox-Modell für den sekundären Endpunkt Mortalität nach erfolgtem biologischen und mechanischen AKE.

#### 4.4.3. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle

Nach 10 Jahren zeigte sich in der Gruppe der biologischen AKE eine kardial bedingte Mortalitätsrate von 26,5%. Bei den Patienten mit mechanischen Aortenklappenersatz fiel der Prozentsatz kardial bedingter Todesfälle mit 6,8% deutlich geringer aus ( $p=0,298$ ). Mit einer kumulativen Inzidenz von 26,5% ist die Wahrscheinlichkeit

kardiovaskulär bedingter Todesfälle innerhalb der ersten 10 postoperativen Jahre in der Gruppe der biologischen AKE deutlich höher als in der Gruppe der mechanischen AKE (6,8%) (Abb.6).



**Abb.6: Kumulative Inzidenz kardiovaskulär bedingter Todesfälle innerhalb von 10 Jahren nach erfolgreichem mechanischen und biologischen AKE.**

#### 4.4.4. Apoplex

In der Gruppe der mechanischen AKE konnte bei 6,7% der Patienten ein Apoplex dokumentiert werden. In der Gruppe der biologischen AKE waren es hingegen 1,9% ( $p < 0,001$ ). Die kumulative Inzidenz unterschied sich deutlich in den beiden Studiengruppen. Während das wahrscheinliche Risiko in der Gruppe der biologischen AKE nach 10 Jahren bei 3,1% lag, ist in der Gruppe der mechanischen AKE von einem 11,5 prozentigen Risiko auszugehen (Abb.7) (Tab.13).

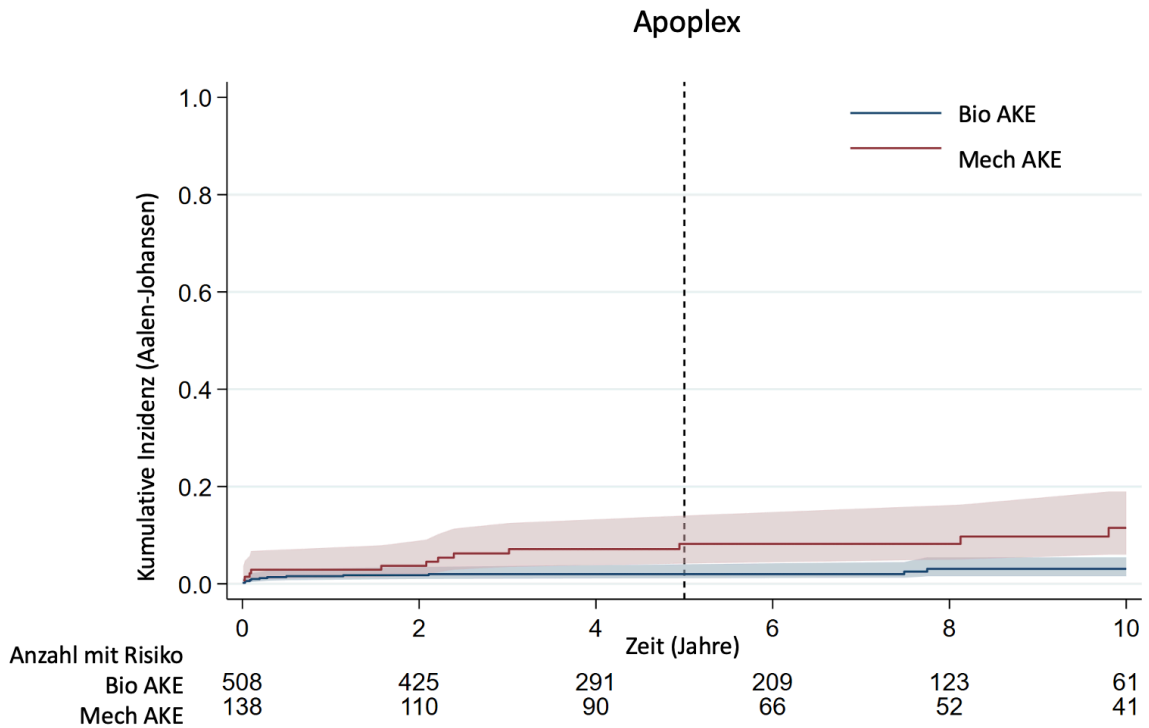


Abb.7: Kumulative Inzidenz für das Auftreten eines Apoplex innerhalb von 10 Jahren nach erfolgreichem mechanischen und biologischen AKE.

	Zeit (Jahre)	Kumulative Inzidenz	95%-CI	
<b>Bio-AKE</b>	5	0,020	0,010	0,035
	10	0,031	0,015	0,055
<b>Mech-AKE</b>	5	0,082	0,042	0,140
	10	0,115	0,060	0,190

Tab.13: Kumulative Inzidenz für das Auftreten ein Apoplex nach fünf und zehn Jahren.

#### 4.4.5. AK-Reinterventionen

In der Bio-AKE Gruppe musste bis zum Zeitpunkt des Follow-Ups 3,9% häufiger ein Prothesenaustausch durchgeführt werden als bei den Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese (6/139; 4,3% vs. 44/540; 8,2%;  $p=0,123$ ). Bei 5 Patienten mit biologischen AKE erfolgte die Reoperation als TAVI.

Die kumulative Inzidenz einer notwendigen Re-AKE zeigte sich in der Gruppe der biologischen AKE nach 10 Jahren deutlich höher als in der Gruppe der mechanischen AKE (4,5% vs. 15,9%) (Abb.8) (Tab.14).

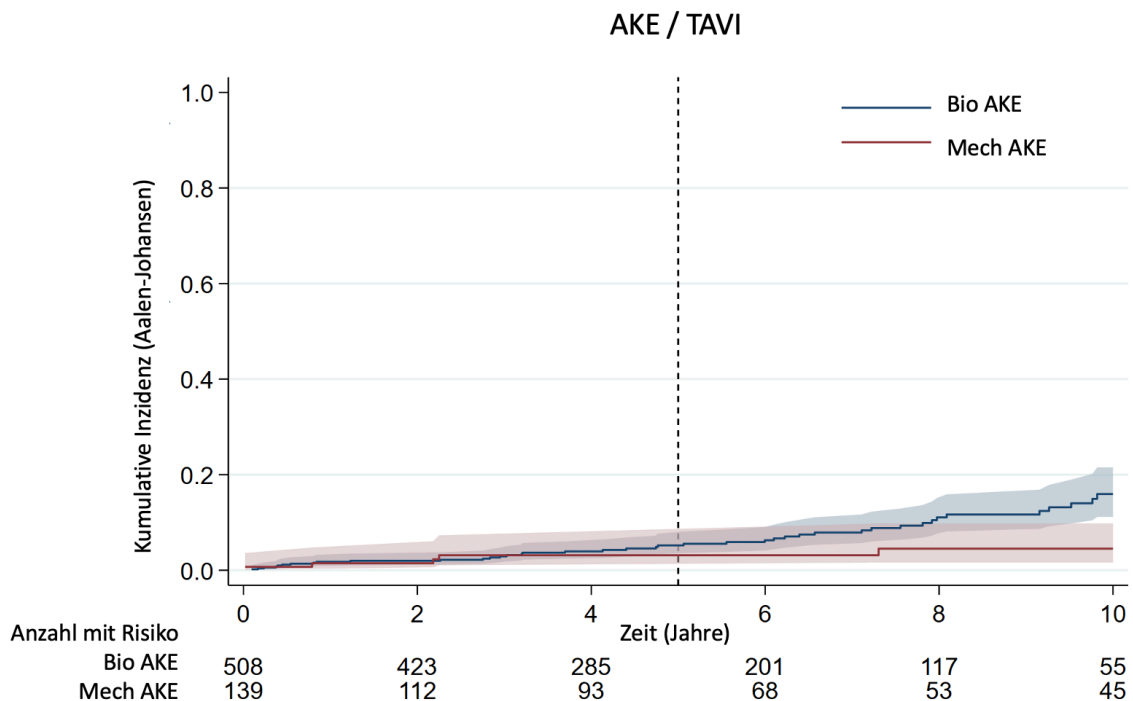


Abb.8: Kumulative Inzidenz einer Re-AKE innerhalb von 10 Jahren nach OP.

	Zeit (Jahre)	Kumulative Inzidenz	95%-CI	
<b>Bio-AKE</b>	5	0,052	0,033	0,077
	10	0,159	0,112	0,215
<b>Mech-AKE</b>	5	0,031	0,010	0,073
	10	0,045	0,016	0,098

Tab.14: Kumulative Inzidenz einer Re-AKE nach fünf und zehn 10 Jahren nach OP.

In der Gruppe der Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese war das Vorliegen einer akuten oder subakuten Prothesenendokarditis mit 83,3% der häufigste Grund für einen Prothesenwechsel und prozentual doppelt so oft zu beobachten wie

in der Gruppe der biologischen AKEs (41,9%). Bei den Patienten mit biologischer Prothese gab es neben dem Vorliegen einer Prothesenendokarditis einen großen Anteil an Patienten, bei denen sich strukturelle Klappendegenerationen an der biologischen Aortenklappenprothese zeigten (37,2%). Der Vergleich beider Studiengruppen hinsichtlich der OP-Indikationen für einen Austausch des AKEs zeigte keine statistische Signifikanz ( $p=0,808$ ).

Der Austausch einer Prothese war bei Patienten mit mechanischen Aortenklappenersatz 18,4 Monate früher notwendig als bei Patienten mit zuvor durchgeführten biologischen AKE ( $42,1 \pm 54,2$  vs.  $60,5 \pm 40,7$ ;  $p=0,294$ ).

#### **4.5. Postoperative Echokardiografie**

Im Rahmen des Langzeit Follow-Ups wurden die zuletzt durchgeführten, transthorakalen Echokardiografien der Patienten evaluiert. Der zeitliche Abstand der zuletzt durchgeführten Echokardiografie zur Prothesenimplantation betrug bei den Patienten mit biologischen Aortenklappenersatz durchschnittlich  $64,7 \pm 39$  Monate. Bei den Patienten mit mechanischem AKE war der zeitliche Abstand signifikant länger und betrug im Durchschnitt  $82,8 \pm 55,9$  Monate ( $p<0,001$ ).

Zur Beurteilung der Durabilität wurden die bestehenden Insuffizienzen sowie Stenosen der Prothesen beurteilt. Bei den biologischen Aortenklappenprothesen konnten mehr mittel- und hochgradige Insuffizienzen beobachtet werden als bei den mechanischen Prothesen (1/96; 1,0% vs. 23/357; 6,4%;  $p=0,108$ ).

In der Gruppe der biologischen AKEs gab es postoperativ signifikant mehr mittel- und hochgradige Aortenklappenstenosen als in der Gruppe der mechanischen AKEs (0/96; 0,0% vs. 31/339; 9,1%;  $p<0,001$ ) (Tab. 15).

	<b>Bio-AKE (n = 560)</b>	<b>Mech-AKE (n = 161)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mittelgradige Aortenklappenstenose</b>	17/339 (5,0%)	0/96 (0,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hochgradige Aortenklappenstenose</b>	14/339 (4,1%)	0/96 (0,0%)	
	<b>Bio-AKE (n = 560)</b>	<b>Mech-AKE (n = 161)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz</b>	9/357 (2,5%)	0/96 (0,0%)	0,450
<b>Hochgradige Aortenklappeninsuffizienz</b>	14/357 (3,9%)	1/96 (1,0%)	

Tab.15: Schweregrad der postoperativ bestehenden Stenosen und Insuffizienzen der eingebauten mechanischen und biologischen Aortenklappenprothese.

Mit Blick auf die Ejektionsfraktion konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den biologischen und mechanischen Aortenklappenprothesen nachgewiesen werden ( $p=0,160$ ). Der Mittelwert des maximalen ( $p=0,003$ ) und mittleren ( $p<0,001$ ) Gradienten über dem AKE war bei den Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese postoperativ signifikant höher als bei den mechanischen AKEs (Tab.16).

	<b>Bio AKE</b>	<b>Mech AKE</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Max. Gradient AK (mmHg)</b>	30,4 ± 17,7	23,7 ± 9,0	<b>0,003</b>
<b>Mittlerer Gradient AK (mmHg)</b>	17,6 ± 11,2	13,0 ± 5,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>LVEF post-OP (%)</b>	58,4 ± 9,3	59,8 ± 6,4	0,160

Tab.16: Vergleich der postoperativen linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) sowie der maximalen und mittleren Gradienten über der eingesetzten Aortenklappenprothese zum Zeitpunkt des Follow-Ups.

#### 4.6. Postoperative Lebensqualität

Die postoperative Lebensqualität wurde mit Hilfe von drei verwendeten Fragebögen eruiert. Insgesamt konnte von 489 der 721 Patienten (67,8%) ein Follow-Up hinsichtlich postoperativer Lebensqualität durchgeführt werden.

#### 4.6.1. Postoperative Beschwerdesymptomatik

Die Patienten wurden nach dem subjektiven Befinden hinsichtlich noch bestehender, herzspezifischer Beschwerden befragt. Hierbei gaben 67,2% (n=78/116) der befragten Patienten mit mechanischen Aortenklappenersatz an, zum Zeitpunkt der Befragung noch herzspezifische Probleme zu haben. Dies war ein um 27,5% signifikant größerer Anteil als bei den Patienten mit biologischen Aortenklappenersatz (n=157/396; 39,7%) (p<0,001). Mit Hinblick auf die individuellen Beschwerden der Patienten konnte beobachtet werden, dass Patienten mit mechanischen AKE über mehr herzspezifische Probleme klagten als die befragten Patienten mit biologischen AKE. Patienten mit mechanischem AKE berichteten signifikant öfter über postoperative Leistungsminderung (27,8% vs. 9,9%; p<0,001), konstant oder intermittierend bestehende Ödeme (10,3% vs. 2,5%; p<0,001), Herzrhythmusstörungen (20,7% vs. 4,3%; p<0,001), Angina Pectoris (AP) (13,8% vs. 4,3%; p<0,001) und Wundheilungsstörung an der OP-Wunde (15,5% vs. 7,1%; p=0,006). Patienten mit biologischen AKE berichteten signifikant häufiger von auftretender Orthopnoe im Alltag (0,0% vs. 6,7%; p=0,004) (Tab.17).

	<b>Bio-AKE (n = 570)</b>	<b>Mech-AKE (n = 161)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Dyspnoe</b>	75/393 (19,1%)	24/116 (20,7%)	0,702
<b>Schwindel</b>	41/393 (10,4%)	18/116 (15,5%)	0,133
<b>Leistungsminderung</b>	39/393 (9,9%)	32/115 (27,8%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Synkopen</b>	5/393 (1,3%)	2 /116 (1,7%)	0,714
<b>Orthopnoe</b>	24/356 (6,7%)	0 /116 (0,0%)	<b>0,004</b>
<b>Ödeme</b>	10 /393 (2,5%)	12/116 (10,3%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	17/393 (4,3%)	24/116 (20,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Angina Pectoris</b>	17/393 (4,3%)	16/116 (13,8%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Wundheilungsstörungen / sternale Schmerzen</b>	28/393 (7,1%)	18/116 (15,5 %)	<b>0,006</b>
<b>Sonstige Probleme mit dem Herzen</b>	20/393 (5,1%)	9/115 (7,8%)	0,267

Tab.17: Anzahl und prozentualer Anteil (%) von Patienten zum Zeitpunkt des Follow-Ups mit herzspezifischer Beschwerdesymptomatik nach zuvor erfolgtem biologischen oder mechanischen AKE.

Zur Einschätzung der individuellen, postoperativen Leistungsfähigkeit der Patienten wurde erneut die funktionelle NYHA-Klassifikation genutzt. Es ist zu berücksichtigen, dass von 218 Probanden der Gesamtkohorte (30,2%) keine Angaben bzgl. eines NYHA-Stadiums erfasst werden konnten.

Mit Hinblick auf die postoperative Leistungsfähigkeit der Follow-Up Patienten (n=503) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen beobachtet werden. In beiden Gruppen gab der größte Anteil an Patienten eine Beschwerdesymptomatik im Sinne eines NYHA-Stadium I an (Tab.18). Dies ist eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit nach erfolgtem Klappenersatz im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen. Während sich mit Blick auf die Gesamtkohorte der prozentuale Anteil der Patienten mit NYHA Stadium II nicht wesentlich änderte (prä-OP: 27,0% vs. post-OP: 27,8%) verringerte sich der prozentuale Anteil der Patienten mit NYHA-Stadium III (prä-OP: 46,3% vs. post-OP: 9,9%) und NYHA-Stadium IV (prä-OP: 46,3% vs. post-OP: 0,4%) deutlich (Tab.3).

NYHA-Stadium	Bio-AKE (n = 560)	Mech-AKE (n = 161)	Total (n = 721)	p-Wert
- Stadium I	233/387 (60,2%)	65/116 (56,0%)	298/503 (59,2%)	0,259
- Stadium II	104/387 (26,9%)	36/116 (31,0%)	140/503 (27,8%)	0,390
- Stadium III	49/387 (12,7%)	14/116 (12,1%)	50/503 (9,9%)	0,859
- Stadium IV	1/387 (0,3%)	1/116 (0,9%)	2/503 (0,4%)	0,367

Tab.18: Einteilung der Patienten bezüglich der postoperativen Belastungsfähigkeit im Sinne der NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt des Follow-Ups.

#### 4.6.2. Vergleich der Lebensqualität mit Hilfe des SF-12 Fragebogen

Von 491 (90,6%) der zum Zeitpunkt des Follow-Ups noch lebenden 542 Patienten konnte ein Follow-Up hinsichtlich postoperativer Lebensqualität mit Hilfe des SF-12 Fragebogen durchgeführt werden. Von 117 Patienten mit mechanischen AKE konnte bei 115 Patienten (98,3%) eine Befragung der aktuellen Lebensqualität mit Hilfe des SF-12 Fragebogens durchgeführt werden. Bei den Patienten mit biologischen AKE waren dies 376 von 425 Patienten (88,5%).

Hinsichtlich der körperlichen Lebensqualität ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen. Die Patienten aus der Gruppe mit mechanischem AKE gaben hingegen eine signifikant höhere mentale Lebensqualität an als Patienten aus der Gruppe mit biologischen AKE ( $p < 0,001$ ) (Tab.19).

	<b>Bio-AKE (n = 376/560)</b>	<b>Mech-AKE (n = 115/161)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Körperliche Lebensqualität</b>	46,3 ± 10,5	48,7 ± 9,4	0,195
<b>Mentale Lebensqualität</b>	55,0 ± 9,8	58,7 ± 6,5	<b>&lt;0,001</b>

Tab.19: Mittelwerte und Standardabweichungen der körperlichen und mentalen Lebensqualität der SF-12-Skalen.

#### 4.6.3. Krankheits- und klappenspezifische Umstände

In Anbetracht der peri- und postoperativen Erfahrungen sowie Beeinflussung der postoperativen Lebensqualität nach erfolgreichem AKE wurden die Patienten befragt, ob Sie sich erneut für einen AKE entscheiden würden. Hierbei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen beobachten, wobei sich in beiden Gruppen die Mehrheit für eine erneute OP entscheiden würden (Mech-AKE: 105/113; 92,9% vs. Bio-AKE: 328/375; 87,5%;  $p = 0,166$ ).

Ein deutlicher signifikanter Unterschied ließ sich hingegen in dem Empfinden eines störenden Geräusches der implantierten Herzklappe beobachten. Hier gaben in der Gruppe mit mechanischer Aortenklappenprothese neun Mal mehr Patienten ein dauerhaft oder oft bestehendes, störendes Missempfinden an, als Patienten mit biologischen AKE (4,5% vs. 0,5%;  $p < 0,001$ ) (Tab. 20).

		Bio-AKE (n = 374/560)	Mech-AKE (n = 111/161)	p-Wert
Störendes Wahrnehmen von Herzklappengeräuschen	Nie	359 (96,0%)	73 (65,7%)	<0,001
	Selten	4 (1,1%)	14 (12,6%)	
	Gelegentlich	7 (1,9%)	14 (12,6%)	
	Oft	2 (0,5%)	5 (4,5%)	
	Immer	2 (0,5%)	5 (4,5%)	

Tab.20: Patienten, die ein störendes Geräusch der Klappenprothese wahrnehmen.

Bei der Befragung über Sorgen hinsichtlich möglicher Komplikationen oder gesundheitlicher Probleme in Verbindung mit der implantierten Klappe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen. In beiden Gruppen sorgte sich der Großteil nur selten (80/112; 71,4% vs. 289/375; 77,1%;  $p=0,552$ ).

Ein signifikanter Unterschied ließ sich hingegen bei der Befragung der Patienten bezüglich bestehender Sorgen eines erhöhten Risikos für Blutungen aufgrund gerinnungshemmender Medikation beobachten. Bei den Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese gab es einen 16,6% größeren Anteil, welcher sich laut eigener Aussage selten bis ständig Sorgen um Blutungen mache. Patienten mit biologischem Aortenklappenersatz sorgten sich im Vergleich deutlich weniger ( $p<0,001$ ) (Tab.21).

		Bio-AKE (n = 375/560)	Mech-AKE (n = 112/161)	p-Wert
Sorgen um mögliche OAK- assoziierte Blutungen	Nie	330 (88,0%)	80 (71,4%)	<0,001
	Selten	22 (5,9%)	14 (12,5%)	
	Gelegentlich	12 (3,2%)	11 (9,8%)	
	Oft	3 (0,8%)	6 (5,4%)	
	Immer	8 (2,1%)	1 (0,9%)	

Tab.21: Anteil an Patienten mit Sorgen um Blutungen bei bestehender oraler Antikoagulation (OAK).

Mit Blick auf Ängste bezüglich eines Klappenversagens oder einer notwendigen Re-OP zeigte sich ein Trend zu einem Unterschied ( $p=0,051$ ). Dabei konnte beobachtet

werden, dass der Anteil an Patienten mit seltenen derartig bestehenden Bedenken 10,4% größer war in der Gruppe der biologischen AKEs als in der Gruppe der mechanischen AKEs (Tab. 22). Hinsichtlich möglicher Re-OPs gaben, im Vergleich zu Patienten mit mechanischen AKE, 2,5-fach so viele Patienten mit biologischen AKE an, stetig Angst vor einer möglichen Re-OP zu haben. Diese Beobachtung war nicht signifikant (3,5% vs. 8,6%;  $p=0,171$ ).

		Bio-AKE (n = 374/560)	Mech-AKE (n = 114/161)	p-Wert
Angst vor einem Klappenversagen	Selten	318 (85,0%)	85 (74,6%)	0,051
	Manchmal	42 (11,2%)	25 (21,9%)	
	Immer	14 (3,7%)	4 (3,5%)	

Tab.22: Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung Angst vor einem möglichen Versagen der Klappe haben.

Abschließend wurden beide Gruppen befragt, ob sie im Nachhinein eine Aortenklappenrekonstruktion der nativen Aortenklappe gegenüber einem AKE bevorzugen würden. Hier ließ sich statistisch nachweisen, dass Patienten mit biologischen AKE im Vergleich zu Patienten mit mechanischen AKE 13,6 % öfter im Nachhinein eine AKR bevorzugen würden. In beiden Gruppen gab es einen großen Anteil an Patienten, welcher sich in dieser Frage nicht sicher war und keine entscheidende Aussage treffen konnte. Der Anteil an Patienten mit biologischen AKE war dabei signifikant größer als der der mechanischen AKE ( $p<0,001$ ) (Tab.23).

		Bio-AKE (n = 373/560)	Mech-AKE (n = 114/161)	p-Wert
Aortenklappenrekonstruktion	Ja	90 (24,1%)	12 (10,5%)	<0,001
	Nein	88/373 (23,6%)	62 (54,4%)	
	Ich weiß es nicht	195/373 (52,3%)	41 (36,0%)	

Tab.23: Anteil an Patienten, die eine Aortenklappenrekonstruktion gegenüber einer AKE bevorzugen würden.

## V. Diskussion

Seitdem Hufnagel in den frühen 50er Jahren als Erster eine Aortenklappeninsuffizienz erfolgreich mittels Implantation einer Acrylball-Prothese therapierte, hat sich die operative Versorgung von Aortenklappenvitien stetig weiterentwickelt und sich im Laufe der Zeit als Therapie der Wahl bei Pathologien der Aortenklappe etabliert (Marco Russoa, 2017, Vahanian et al., 2022). Im Jahr 2021 haben die ESC/EACTS zuletzt neue Leitlinien veröffentlicht, in denen beide Gesellschaften gemeinsame Empfehlungen zur Prothesenwahl im Falle eines AKEs aussprechen (Tab.24). Demnach besteht eine Klasse I Evidenz für einen mechanischen AKE bei Patienten ohne Kontraindikationen für eine Langzeit-Antikoagulation und ausdrücklichem Wunsch eines AKEs sowie für Patienten mit einem Risiko für beschleunigte strukturelle Klappendegeneration. Letzteres trifft vor allem auf Menschen mit einem Lebensalter unter 40 Jahren zu. Für Patienten mit einem Lebensalter unter 60 Jahren, Patienten mit bereits bestehender Antikoagulation aufgrund vorbestehender mechanischer Herzklappen und Patienten mit erhöhtem Re-OP Risiko gilt für einen mechanischen AKE eine Empfehlungsklasse II a Evidenz (Vahanian et al., 2022).

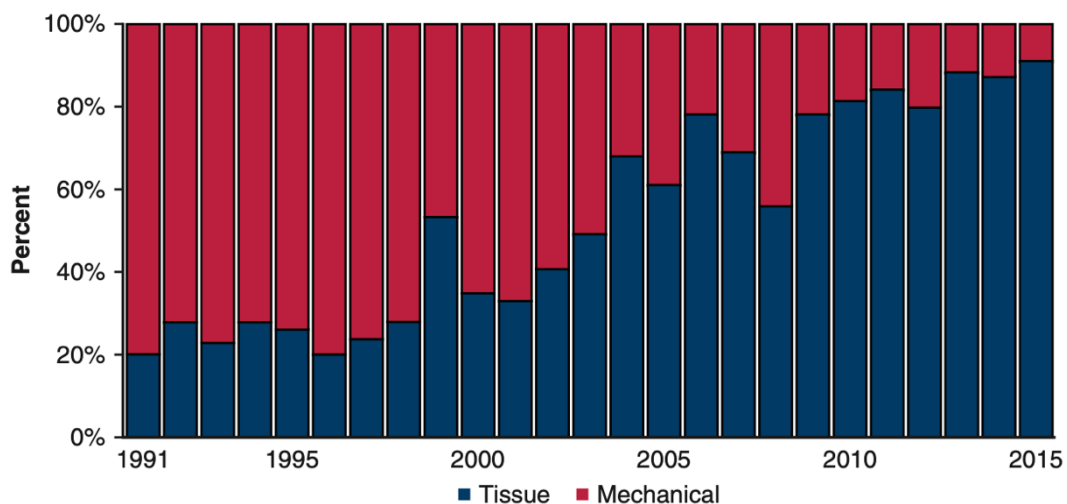
<b>OP-Indikation für Mechanische Klappenprothesen</b>	<b>Empfehlungsklasse</b>
Patienten mit ausdrücklichem Wunsch ohne Kontraindikationen für Langzeit-Antikoagulation	I
Patienten mit Risiko für beschleunigte strukturelle Klappendegeneration (a)	I
Patienten mit bereits bestehender Antikoagulation aufgrund einer weiteren mechanischen Klappenprothese	II a
Patienten mit einem Lebensalter < 60 Jahren	II a
Patienten mit angemessener Lebenserwartung und jene mit hohem OP-Risiko bei notwendiger Re-OP oder TAVI.	II a
Patienten mit bereits bestehender Langzeit-Antikoagulation aufgrund erhöhten Risikos für Thromboembolie	II b
<b>OP-Indikation für Biologische Klappenprothesen</b>	
Patienten mit ausdrücklichem Wunsch nach erfolgter Aufklärung.	I
Wenn eine Antikoagulation nicht umgesetzt wird (b), aufgrund erhöhtem Blutungsrisiko kontraindiziert ist (c) und bei Patienten bei denen die Lebenserwartung unter der zu erwartenden Durabilität der Prothese liegt (d).	I
Bei Reoperationen aufgrund Thrombose bei mechanischer Klappenprothese trotz adäquater Antikoagulation.	I
Patienten mit voraussichtlich niedrigem OP-Risiko für zukünftige Re-Operationen.	II a
Weibliche Patienten mit Schwangerschaftswunsch	II a
Patienten mit einem Lebensalter > 65 Jahren	II a
Patienten mit vorbestehender Langzeit-NOAC (e) aufgrund erhöhten Risikos für Thromboembolie.	II b

**Tab. 24: OP-Indikationen für mechanische und biologische Klappenprothesen.**

- (a) Alter < 40 Jahren, Hyperparathyreoidismus, Hämodialyse
- (b) Unwahrscheinliche Einhaltung der Therapie, Medikation nicht verfügbar
- (c) Komorbiditäten, Vorherige Blutungsvorfälle, Lifestyle, Mangelnde Compliance, Berufsbedingt
- (d) Die Lebenserwartung sollte >10 Jahre sein gemäß dem Geschlecht, Alter und Komorbiditäten
- (e) NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant

Der Einbau der mechanischen Aortenklappenprothesen bei jungen Patienten unter 60 Jahren ist weiterhin die Therapie der Wahl. In den vergangenen Jahren hat der Anteil biologischer Klappenprothesen bei Patienten mit Aortenklappenventrium jedoch deutlich zugenommen (Bartus et al., 2019b, Goldstone et al., 2017b).

Iribarne et al. (2019) veröffentlichten eine Studie, in der 9388 im „Northern New England Cardiovascular Disease Study Group“ (NNECDSG) registrierte Patienten berücksichtigt wurden, die zwischen 1991 und 2015 einen isolierten AKE bekamen. Hier konnte ein signifikanter Shift hin zu der Verwendung biologischer Klappenprothesen beobachtet werden. (1991: ca. 20% Bioprothesen vs. 2015: ca. 90% Bioprothesen) (Abb.9).



**Abb.9: Verteilung von im NNECDSG registrierten biologischen und mechanischen Aortenklappenprothesen zwischen 1991 und 2015. Abb. Von Iribarne, A., et al. (Iribarne et al., 2019)**

Laut der aktuellen Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) beträgt der Anteil des isolierten mechanischen Aortenklappenersatzes nur noch 10% (DGTHG, 2022).

Dies ist ein deutlicher Trend hin zu biologischen Aortenklappenprothesen, welcher unter anderen mit der zunehmenden Durabilität der biologischen Klappenprothesen und dem damit verminderten Risiko einer Re-Operation zu erklären ist (Bartus et al., 2019b). Patienten unter 60 Jahren entscheiden sich immer häufiger für die Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese, um u.a. die lebenslange Antikoagulation nach erfolgtem mechanischen AKE zu umgehen und damit einen aktiveren Lebensstil fortführen zu können (Weber et al., 2012).

Doch neben der Durabilität und Funktionalität der Klappe hat auch die subjektiv empfundene Lebensqualität des Patienten eine große Bedeutung und sollte daher in der Wahl der Klappenprothese miteinbezogen werden (Gökalp et al., 2019). Studien mit Langzeituntersuchungen unter Einbeziehung der Klappenfunktion und -durabilität als auch der postoperativen Lebensqualität nach erfolgtem mechanischen und biologischen Aortenklappenersatz bei jungen Patienten unter 60 Jahren gibt es bisher jedoch nur wenige.

### **5.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse**

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Langzeitverlauf und die Lebensqualität nach erfolgtem mechanischen und biologischem Aortenklappenersatz bei jungen Patienten mit einem Lebensalter zwischen 18 und 60 Jahren zu evaluieren. Vor diesem Hintergrund wurde die Klappenfunktion analysiert, die postoperative Komplikations- und Mortalitätsrate evaluiert und die Patienten über ihr subjektives Wohlbefinden befragt.

Dabei ließ sich kein signifikant relevanter Unterschied in der Mortalitäts- und Reoperationsrate zwischen dem mechanischen und biologischen AKE beobachten. Hinsichtlich der kardiovaskulären Todesrate sowie notwendiger Re-AKEs zeigte sich in der Gruppe der biologischen AKEs jedoch eine größere kumulative Inzidenz als in der Gruppe der mechanischen AKEs. Während Patienten mit mechanischen AKE signifikant häufiger an intrakranialen Blutungen und Apoplexien litten, waren biologische AKEs mit einem erhöhten Risiko für MACCE innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre assoziiert. Patienten mit mechanischen AKE erreichten postoperativ eine höhere mentale Lebensqualität (QoL) als Patienten mit biologischen AKE.

### 5.1.1. MACCE nach Aortenklappenersatz

Hinsichtlich aufgetretener schwerer kardiologischer und cerebrovaskulärer Komplikationen sowie schwerer klappenassoziierter kardiologischer Komplikationen konnte in dieser Studie zum Zeitpunkt des Follow-Ups kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit mechanischen und biologischen Aortenklappenersatz festgestellt werden. Das deckt sich mit der Studie von Hammermeister et al. (2000), in der 575 Patienten mit biologischen und mechanischen AKE eingeschlossen wurden und ein Follow-Up nach 10-15 Jahren erhoben.

Mit Blick auf das errechnete Risiko für ein wahrscheinliches Auftreten schwerer kardiologischer und cerebrovaskulärer Komplikationen (MACCE) nach fünf Jahren konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden, dass nach Wahl der biologischen Klappenprothese von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden muss. Eine mögliche Ursache für dieses erhöhte Risiko könnte das präoperativ signifikant häufigere Auftreten einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung in dieser Gruppe sein. Denn Faktoren wie eine präoperativ vorbestehende, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, eine Dialysepflichtigkeit und ein steigender EuroSCOREII Wert scheinen laut der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von MACCE innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre nach einem mechanischen oder biologischen Aortenklappenersatz zu haben. Eine Endokarditis konnte darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für MACCE in den ersten fünf als auch in den darauffolgenden fünf postoperativen Jahren in Verbindung gebracht werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit mechanischen und biologischen AKE im Hinblick auf MACCE konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Bei der Betrachtung individueller MACCE konnten in dieser Studie mehrere signifikante Unterschiede beobachtet werden. So litten Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese häufiger an intrakraniellen Blutungen, Apoplexien, Blutungen oder mussten reanimiert werden. Bei Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese bestand hingegen häufiger die Notwendigkeit für einen erneuten Aortenklappenersatz oder eine weitere Herzoperation. Diese Beobachtungen decken sich mit denen vorangegangener Studien. Bereits Hammermeister et al. (2000) (51% vs. 30%) und Sharma et al. (2017) (7,2% vs. 0,8%) beobachteten in ihren Studien häufiger Blutungskomplikationen bei Patienten mit

mechanischen AKE. Einen altersspezifischen Unterschied konnten Hammermeister et al. zudem bei der Funktionalität der Klappe beobachten. Während bei Patienten mit einem Lebensalter >65 Jahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer strukturellen Klappendegeneration registriert werden konnte, zeigte sich dies bei Patienten mit biologischen AKE und einem Lebensalter <65 Jahren vermehrt (Mech-AKE: 0% vs. Bio-AKE: 26%) (Hammermeister et al., 2000). Korteland et al. (2017) wiesen in ihrer Metaanalyse- und Mikrosimulationsstudie auf die postoperative Last hinsichtlich Thromboembolien, Klappenthrombosen und Blutungsereignissen bei jungen Patienten mit mechanischen AKE hin. Demnach würden 53% der Patienten < 25 Jahren sowie 30% der Patienten mit einem Alter von 55 Jahren (Alter zum Zeitpunkt des AKEs) eine Thromboembolie, Klappenthrombose oder Blutung im weiteren Leben erfahren. Patienten mit mechanischen AKE müssen demzufolge aufgrund der notwendigen Antikoagulation vermehrt mit blutungsbedingten Komplikationen rechnen. Die Wahl der biologischen Aortenklappenprothese ist hingegen aufgrund der noch immer verminderten Durabilität mit einer höheren Reoperationsrate verbunden.

### **5.1.2. Mortalität**

Die Mortalitätsrate nach erfolgreichem AKE ist, insbesondere mit Blick auf das junge Patientenkollektiv < 60 Jahren, ein wichtiger Faktor bei der Wahl der Klappenprothese. In unserer Studie zeigte sich nach Einbau einer mechanischer und biologischer Aortenklappenprothese zum Zeitpunkt des Follow-Ups kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalitätsrate von Patienten (Mech-AKE 14,3% vs. Bio-AKE 19,3%;  $p=0,309$ ). Diese Beobachtung deckt sich mit den Studienergebnissen von Iribarne et al. (2019), welche 9388 Patienten in eine retrospektive Multicenter-Studie zwischen 1991 und 2015 einschlossen. Auch Schnittman et al. (2018) berichten in ihrer retrospektiven Studie, in der 5111 Patienten mit biologischen und mechanischen AKE und einem Lebensalter von unter 50 Jahren analysiert wurden, von einer 15-jährigen Mortalitätsrate von 18,5% bei mechanischem AKE gegenüber 21% bei Patienten mit biologischem AKE. Perterseim et al. (1999) konnten ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der Mortalität nach 10 Jahren zwischen Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren mit mechanischer und biologischer Aortenklappenprothese beobachten (50% vs. 54%) . Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Sharma et al. (2017), welche 3254 Patienten mit einem Alter zwischen 45 und 60 Jahren in ihre Studie mit

einbezogen, die zwischen 1999 und 2014 einen mechanischen oder biologischen AKE erhielten. Weder konnte hier ein signifikanter Unterschied bezüglich der operativen Mortalität noch der Mortalität (nach 5 und 10 Jahren) beobachtet werden. Die Art der Prothese, ob mechanisch oder biologisch, hatte in den genannten Studien keinen Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten. Goldstone et al. (2017a) berichten in ihrer Studie hingegen über einen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate nach 15 Jahren bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren mit deutlich erhöhtem Sterberisiko bei Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese. Auch Weber et al. (2012) berichten in ihrer Studie von einer erhöhten Mortalitätsrate bei Patienten mit biologischen AKE. Probanden dieser Studie waren, wie in der vorliegenden Studie, jünger als 60 Jahre, wobei die Patienten mit biologischen AKE in beiden Studien ein höheres Durchschnittsalter hatten als die Patienten mit mechanischen AKE. Head et al. (2017) beschrieben in einer Metaanalyse eine fehlende signifikante Überlegenheit der biologischen Klappenprothese bei Patienten mit einem Alter zwischen 50 und 69 Jahren hinsichtlich der Überlebensrate. Sie fanden hingegen mehrfach Studien, in denen eine Überlegenheit der mechanischen Prothese gegenüber der biologischen Prothese bei Patienten dieser Altersgruppe beschrieben wurde. Als limitierender Faktor beim Vergleich dieser Studienergebnisse muss jedoch erwähnt werden, dass in den unterschiedlichen Studien unterschiedliche Prothesen verwendet wurden und unterschiedliche Populationen hinsichtlich Nationalität, Ethnizität und medizinischer Versorgung untersucht wurden. Bouhout et al. (2014b) verglichen in ihrer Studie die Überlebensrate von Patienten mit mechanischen AKE und einem Lebensalter < 65 Jahren mit der der Allgemeinbevölkerung. Dabei zeigte sich nach 10 postoperativen Jahren eine geringere Überlebensrate bei Patienten mit mechanischen AKE (87%) gegenüber der alters- und geschlechtsentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Ein Vergleich mit Patienten mit biologischen AKE fand dabei jedoch nicht statt. Hinsichtlich der Krankenhausmortalitätsrate konnten Isaacs et al. (2015) in ihrer Studie eine geringere Sterberate bei Patienten mit biologischen AKE beobachten. In der vorliegenden Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der frühen Mortalitätsrate (definiert als 30 Tage nach OP) erkennen. Von 371 Patienten mit isoliertem AKE verstarben 3 Patienten mit isoliertem Mech-AKE (4,3%) und 3 mit isoliertem Bio-AKE (1,0%) innerhalb des Krankenhausaufenthalts.

Zusammenfassend lässt sich mit Blick auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen biologischen und mechanischen Klappenprothesen in Aortenklappenposition erkennen. Dies deckt sich

mit einem Großteil der bereits publizierten Literatur, in denen junge Patientengruppen mit mechanischen und biologischen AKE analysiert wurden. In einigen Studien wird jedoch eine höhere Mortalitätsrate in Verbindung mit der Implantation der biologischen Klappenprothese beschrieben. Meist beziehen sich diese Beobachtungen jedoch auf Patientengruppen in denen das durchschnittliche Alter der Patienten mit biologischen AKE höher war als das der Patienten mit mechanischen AKE.

Ungeachtet der Art des Klappenersatzes ließ sich mit den Ergebnissen der aktuellen Studie zeigen, dass Patienten mit einer präoperativ bestehenden koronaren Herzerkrankung, einer Dialysepflichtigkeit, einem steigenden EuroSCORE II Wert oder einer vorangegangenen Endokarditis ein signifikant höheres Risiko hatten, innerhalb von 10 Jahren nach erfolgter Operation zu versterben. Bereits Bouhout et al. (2014b) beschrieben in ihrer Studie mit 450 Patienten mit mechanischen und biologischen AKE und einem Lebensalter unter 65 Jahren unabhängige Prädiktoren, welche ihren Beobachtungen nach mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht werden konnten. Dabei konnte eine präoperativ verringerte linksventrikuläre Auswurffraktion, eine verringerte GFR, Diabetes Mellitus, Adipositas, Hypothyreoidismus und Asthma als beeinflussende Faktoren identifiziert werden. In einer Studie von Stassano et al. (2009) wurde neben einer niedrigen präoperativen EF auch eine schlechte NYHA-Klassifikation als negativ beeinflussende Prädiktoren beschrieben.

Basierend auf den zuvor beschriebenen Beobachtungen sollte bei Patienten mit derartigen Vorerkrankungen daher eine ausführliche Abwägung erfolgen, um eine individuelle Entscheidungswahl zur korrekten Prothese treffen zu können.

### **5.1.3. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle**

Ein weiterer sekundärer Endpunkt in der vorliegenden Studie war die Identifizierung der kardial bedingten Mortalitätsrate. Zwischen der Gruppe der biologischen AKE und der mechanischen AKE zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der kardial bedingten Mortalitätsrate nach 10 Jahren. Gleiche Beobachtungen werden in der Studie von Stassano et al. (2009) beschrieben, welche in ihrer Gegenüberstellung von Patienten mit mechanischen und biologischen AKEs im Follow-Up nach 13 Jahren sowohl in der Gesamtmortalitätsrate als auch in der kardial-bedingten Mortalität keinen Unterschied erkennen konnten. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine deutlich

höhere Inzidenz kardiovaskulär bedingter Todesfälle in der Gruppe der biologischen AKE. Bouhout et al. (2014b) erwähnen in ihrer Studie einen geringen, 17-prozentigen Anteil kardial bedingter Todesfälle. Dabei wurden junge Patienten mit einem Lebensalter < 65 Jahren, welche einen isolierten mechanischen AKE erhielten, nach  $9,1 \pm 3,5$  Jahren reevaluiert. In unser Studie fiel der Anteil kardial bedingter Todesfällen bei den Patienten mit mechanischem AKE mit 6,8% sogar noch kleiner aus. Das kann mit dem geringeren Altersdurchschnitt der Mech-AKE Patienten in unser Studie zu tun haben. Während die Patienten mit mechanischer AKE in der Studie von Bouhout et al. ein durchschnittliches Lebensalter von  $53 \pm 9$  Jahren besaßen, hatten die Patienten mit mechanischem AKE in der vorliegenden Studie ein Durchschnittsalter von  $43,4 \pm 10,4$  Jahren. Ein Vergleich mit Patienten mit biologischen AKE fand in der Studie von Bouhout et al. nicht statt. Ähnliche Ergebnisse werden in der 20-jährigen Follow-Up-Studie von Minikata et al. (2015) beschrieben. Diese evaluiert 801 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $58,3 \pm 11,7$  Jahren, welche zuvor eine St. Jude Medical Mechanical Valve implantiert bekommen hatten. Auch hier wurden lediglich 10,9% aller Todesfälle als kardial-bedingt eingestuft.

#### **5.1.4. Apoplexie**

Patienten mit einem mechanischen AKE erlitten im Vergleich zu den Patienten mit biologischem AKE in der vorliegenden Studie deskriptiv relevant häufiger einen postoperativen Apoplex. Diese Beobachtungen unterscheiden sich von denen aus der Studie von Chiang et al. (2014), welche in ihrer retrospektiven Kohortenanalyse 4253 Patienten einbezogen, die zuvor einen mechanischen oder biologischen AKE erhalten hatten. Bei Betrachtung der Apoplex-Rate konnte kein Unterschied festgestellt werden und auch die kumulative Inzidenz unterschied sich zwischen der Gruppe der mechanischen und biologischen AKE nur geringfügig (8,6% vs. 7,7%). Letzteres unterschied sich in der vorliegenden Studie deutlich. Nach 10 Jahren betrug die Inzidenz bei Patienten mit mechanischem AKE 11,5%. Bei Patienten mit biologischen AKE lediglich 3,1%. Auch Stassano et al. (2009) konnten in ihrer Studie keinen Unterschied hinsichtlich thrombembolischer Komplikationen zwischen Patienten mit mechanischen und biologischen AKE entdecken. Bouhout et al. (2014b) hingegen machten vergleichbare Entdeckungen wie in der vorliegenden Studie. Dabei bildeten thrombembolische Ereignisse neben antikoagulationsbedingten Blutungen den

größten Anteil klappenassoziierter Komplikationen. Trotz widersprüchlicher Beobachtungen vorangegangener Studien darf das Risiko für thrombembolische Komplikationen nach einem operativen AKE unserer Beobachtungen nach nicht unterschätzt werden. Besonders Patienten mit mechanischen AKE sollten über das erhöhte Risiko aufgeklärt werden.

### **5.1.5. Aortenklappenreintervention**

Bereits im Jahr 2000 publizierten Hammermeister et al. (2000) eine retrospektiv-randomisierte Studie, in der sie Follow-Up Ergebnisse nach mechanischen und biologischen AKE verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Überlegenheit des mechanischen AKE gegenüber dem biologischen AKE hinsichtlich primären Klappenversagen und der Reoperationsrate. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein deskriptiv relevanter Unterschied in der Reoperationsrate der beiden Gruppen. Die kumulative Inzidenz einer notwendigen Re-AKE innerhalb von 10 Jahren nach Klappenersatz erwies sich in der Gruppe der biologischen AKE hingegen deutlich höher (Mech-AKE: 4,5% vs. Bio-AKE: 15,9%). Diese Beobachtungen decken sich mit denen der Studie von Iribarne et al. (2019), in der sie über 9000 Patienten mit mechanischen und biologischen AKE in einer retrospektiven Analyse verglichen. Dabei konnte eine deutlich höheren Reoperationsrate bei Patienten mit biologischer Klappenprothese nach 10 und 15 Jahren (1,75% bzw. 1,82% nach Mech-AKE vs. 10,5% bzw. 21,4% nach Bio-AKE) beobachtet werden, was mit einem deutlich höheren und über die Zeit zunehmenden Reoperationsrisiko bei Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese assoziiert wurde (Mech-AKE: 3,0% vs. Bio-AKE: 19,1%). Auch Chiang et al. (2014) machten derartige Beobachtungen. Hier konnten biologische Aortenklappenprothesen mit einer signifikant höheren Reoperationsrate assoziiert werden als mechanische Prothesen. Während die kumulative Inzidenz einer notwendigen Reoperation nach 15 Jahren in der Gruppe der biologischen AKE 12,1% war, betrug sie in der Gruppe der mechanische AKE lediglich 6,9%. Langzeit-Follow-Up Studien zeigen sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Reoperationsrate bei mechanischen Klappenprothesen nach erfolgtem AKE mit Raten von 2% - 6% (Bouhout et al., 2014b, Minakata et al., 2015). Die aktuelle Studienlage ist jedoch kontrovers. So beschreiben verschiedene Studien ein verringertes Risiko für früh notwendige Reoperationen für biologische Klappenprothesen und berichten über

neuartige Methoden wie der Valve-in-Valve TAVI, welche die Operationsrate für biologische AKEs nicht verringern, jedoch zukünftige Operationsergebnisse weiter verbessern und perioperative Risiken verringern könnten (Kaneko et al., 2013, Sharma et al., 2017).

### 5.1.6. Antikoagulation

Die lebenslange orale Antikoagulation ist eine der Hauptgründe, weshalb sich junge Patienten gegen eine mechanische Klappenprothese entscheiden (Weber et al., 2012). Wird diese nicht konsequent durchgeführt und gemonitort, steigt das Risiko für eine Thrombose bei niedrigen INR-Wert (INR-Wert < 2,0) stark an (Head et al., 2017). Bei einer Überdosierung (INR-Wert > 3,0) steigt hingegen das Risiko für spontane oder traumatische Blutungskomplikationen und damit verbundenerer Morbidität und Mortalität deutlich (Head et al., 2017). Kvidal et al. (2000) unterstreichen in ihrer Studie, in der von 424 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 59,5 Jahren die postoperativen Langzeitkomplikationen nach erfolgtem mechanischem AKE erfasst wurden, ein deutlich erhöhtes Risiko für thrombembolische und blutungsbezogene Ereignisse. Über einem Follow-Up Zeitraum von 10 Jahren litten 21 % der Probanden der genannten Studie an einer thrombembolischen oder hämorrhagischen Komplikation. Weiterentwicklungen im Design mechanischer Klappenprothesen können jedoch zukünftig zu einer verringerten Thrombogenität führen. Gepaart mit niedrigeren INR-Richtwerten sollen diese das Risiko für thromboembolische oder blutungsrelevante Ereignisse für Patienten mit mechanischen AKE senken (Korteland et al., 2017, Puskas et al., 2014). So berichten Studien über die Prothese `On-x valve`, welche mit ihrer Silikonbeschichtung und modifizierten, flussoptimierten Design für weniger Thrombogenität sorgen soll (Whitlock et al., 2018, Puskas et al., 2014). Es werden verschiedene Studien beschrieben, in denen modifizierte mechanische Klappen wie die `On-x valve` zusammen mit dualer Plättchenhemmung (Aspirin und Clopidogrel), low-dose Antikoagulation (Aspirin und Warfarin mit INR-Zielwert zwischen 1,5 und 2,0) und standard-dose Antikoagulation (Aspirin und Warfarin mit INR-Zielwert zwischen 2,0 und 3,0) in Patientengruppen mit mechanischen AKE und niedrigem bis hohem Risiko für Thrombogenität miteinander verglichen wurden (Puskas et al., 2014, Schlitt et al., 2003, Healey et al., 2008, Torella et al., 2010). Bei Patienten mit reduzierter Warfarin Dosis zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit einer

Warfarin Standarddosis eine deutliche Risikoreduktion für Blutungskomplikationen ohne Zunahme thromboembolischer Komplikationen. Eine reine duale Plättchenhemmung erwies sich hingegen als unterlegen gegenüber der Kombination von Vitamin K Antagonisten (Warfarin) und Aspirin. Hier wurde eine Zunahme an thromboembolischen Komplikationen beobachtet ohne Reduktion von Blutungsereignissen (Puskas et al., 2014, Schlitt et al., 2003).

Neben modifizierten Klappen und reduzierten INR-Zielwerten kann auch das konsequentere Einhalten des vorgegebenen INR-Richtwertes zur Senkung von Blutungskomplikationen führen. Korteland et al. und Koertke et al. (2017, 2007a) beschrieben in ihren Studien ein Abweichen vom INR-Richtwert bei 25% der untersuchten Patienten mit Langzeit-Antikoagulantientherapie. Ein zu hoher INR-Wert erhöht das Risiko für Blutungskomplikationen, weshalb neben ausreichend qualifizierter ärztlicher Betreuung und dessen Erreichbarkeit auch eine ausreichende Compliance des Patienten zur Einhaltung und Kontrolle dieses INR-Wertes notwendig ist. Wenn korrekt durchgeführt, kann eine eigenkontrollierte Antikoagulantientherapie (eigenständiges Messen des INR-Wertes) laut Heneghan et al. (2017) und dem 'Early Self-controlled Anticoagulation Trial' (ESCAT) I sogar zu einem strikteren Einhalten des INR-Wertes und somit zur Reduktion thromboembolischer Ereignisse und einer höheren Überlebensrate führen (Körtke et al., 2001, Koertke et al., 2007b). Darüber hinaus wird in Studien wie der von Pozzi et al. (2016) über eine Steigerung der Lebensqualität von Patienten berichtet, die anstatt einer ärztlich geführten INR-Kontrolle eine eigenkontrollierte Antikoagulantientherapie durchführen. Patienten berichteten über eine gesteigerte Gewissheit hinsichtlich einer akuten Blutungsneigung und empfinden damit eine größere Gelassenheit. In der vorliegenden Studie wurde nicht zwischen eigenständigem INR-Monitoring und INR-Monitoring durch einen behandelnden Arzt unterschieden. Weder wurde der angestrebte INR-Zielwert der aktuellen Antikoagulantientherapie erfasst noch wurde untersucht, ob dieser konsequent eingehalten wurde.

Eine weitere Frage, die in zukünftigen Studien beantwortet werden muss, ist, ob es nach erfolgtem biologischen AKE hinsichtlich auftretender Thrombosen und Blutungskomplikationen signifikante Unterschiede gibt zwischen einer postoperativ lebenslangen Monotherapie mit ASS, einer ASS-Therapie gepaart mit einer dreimonatigen Antikoagulation und einer ASS-Therapie gepaart mit einer Antikoagulation über drei Monate hinaus. Head et al. (2017) berichten in ihrer Metaanalyse bereits über verschiedene Studien, die sich dieser Frage annahmen.

Darunter eine dänische Studie, welche 4075 Patienten erfasste, die zwischen 1997 und 2009 einen biologischen AKE erhielten und die eine Antikoagulation mit Warfarin über drei Monate hinaus weiterführten. Es konnte eine reduzierte Rate an Thrombosen und kardiovaskulären Todesfällen beobachtet werden. Die Studie gibt jedoch nicht an, wie lange die Patienten die orale Antikoagulation weiterführten. Daher sollten die Ergebnisse in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

### **5.1.7. Postoperative Echokardiographie**

In der vorliegenden Studie wurde zur Beurteilung der Funktionalität der Prothese die zuletzt durchgeführte Echokardiographie ausgewertet. Dabei konnte bei den Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese ein signifikant höheres Aufkommen an mittel- und hochgradigen Aortenklappenstenosen beobachtet werden. Die biologischen Prothesen wiesen dabei im Vergleich zur mechanischen AKE einen durchschnittlich höheren Mittelwert des mittleren (Mech-AKE: 13,0 mmHg vs. Bio-AKE: 17,6 mmHg) und maximalen (Mech-AKE: 23,7 mmHg vs. Bio-AKE: 30,4 mmHg) Druckgradienten über der Aortenklappenprothese auf. Dies kann mit der stärkeren Degeneration der biologischen Klappenprothesen erklärt werden. Bereits in der von Weber et al. (2012) publizierten Studie konnten im Follow-Up nach durchschnittlich 22 Monaten höhere Mittelwerte des mittleren Druckgradienten (Mech-AKE: 10,5 mmHg vs. Bio-AKE: 11,2 mmHg;  $p=0,05$ ) und des maximalen Druckgradienten (Mech-AKE: 16,7 mmHg vs. Bio-AKE: 19,9 mmHg;  $p=0,03$ ) bei Patienten mit biologischen AKE gemessen werden. Auch Bartus et al. (2019a) konnten in ihrer Studie über die biologische Prothese RESILIA™ ähnliche echokardiographische Ergebnisse messen (KÖF: 1,6 cm<sup>2</sup>; Mittelwert mittlerer Druckgradient: 14,5 mmHg). Dies hängt mit dem Progress der Degeneration der biologische Klappenprothese zusammen. In den ESC/EACTS Leitlinien wird diese Schädigung als "Structural Valve Deterioration" (SVD) beschrieben und als permanente, intrinsische Veränderungen der Klappe (z.B. durch Klappeneinrisse, Kalzifizierung, Pannus Ablagerungen oder fibrotische Ablagerungen) definiert. Diese führen zu Degeneration und Dysfunktion der biologischen Klappe (Baumgartner et al., 2017). Mehrere Studien veröffentlichten ausführliche Untersuchungen, in denen bei Bioprothesen von einer SVD-Rate von <25% nach den ersten 10 Jahren berichtet wird (Rodriguez-Gabella et al., 2017, David et al., 2008, Bach and Kon, 2014, Repossini et al., 2016, Christ et al., 2015). Nach 10 Jahren nimmt

der Grad an SVD und das damit verbundene, klinisch relevante Klappenversagen laut Studien wie denen von Baldwin et al. und Bourguignon et al. jedoch rasant zu. So litten in der Studie von Bourguignon et al. (2015) nach 20 Jahren bereits über 50% der knapp 3000 untersuchten Patienten an einer klinisch relevanten SVD. Die in dieser Studie verwendete Bioprothese „Carpentier-Edwards Perimount“ entspricht der Bioprothese, die in mehr als 50% der Patienten mit biologischen AKE der vorliegenden Studie verwendet wurde (siehe Tab. 10 im Anhang). In der retrospektiven Studie von Christ et al. (2015), in der Langzeitergebnisse bei Patienten mit Bioprothesen und einem Alter <60 Jahren ausgewertet wurden, konnte nach 10 Jahren eine Reoperationsrate von 24% und nach 15 Jahren von 56% beobachtet werden. Erste Reoperationen mussten aufgrund von auftretenden SVD bereits nach 4,4 Jahren nach erfolgtem AKE durchgeführt werden. In der vorliegenden Studie gab es hinsichtlich der Reoperationsrate zum Zeitpunkt des Follow-Ups keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der mechanischen AKE und biologischen AKE (Mech: 4,3% vs. Bio: 8,0%;  $p=0,103$ ).

Bei Betrachtung der weiteren Klappen konnte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit biologischen Aortenklappenersatz signifikant häufiger ( $p=0,034$ ) eine Mitralklappeninsuffizienz entdeckt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass diese Patienten aufgrund der bestehenden Aortenklappenstenose an einer verstärkten Linksherzbelastung litten und sich resultierend hieraus eine Mitralklappeninsuffizienz entwickelte. Neben einem geringeren Lebensalter des Patienten werden auch Prädiktoren wie zum Beispiel Diabetes Mellitus und Hyperlipoproteinämie mit verstärkter SVD (wie zum Beispiel durch Klappenkalzifizierung) in Verbindung gebracht (Baldwin and Tolis, 2019, Le Tourneau et al., 2007, Chiang et al., 2014). Junge Patienten mit derartigen Vorerkrankungen haben somit ein deutlich erhöhtes Risiko für frühzeitig eintretende SVD, welches im weiteren Verlauf zu einer Reoperation führen kann. In der vorliegenden Studie hatten die Patienten mit biologischen AKE ein durchschnittlich höheres Lebensalter als die Patienten mit mechanischen AKE und litten signifikant häufiger an den kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes Mellitus und Hyperlipoproteinämie. Patienten mit den genannten Risikofaktoren sollten daher gegebenenfalls trotz erhöhtem Alter eher einen mechanischen AKE erhalten.

### **5.1.8. Patient Reported Outcome**

Mit Hilfe eines modifizierten Fragebogens wurden die Patienten nach kardialen Beschwerden und auftretender Luftnot befragt. Dabei gaben 27,5% mehr an Patienten mit mechanischen Aortenklappenersatz an, noch an herzspezifischen Problemen zu leiden. Darunter zählte u.a. postoperative Leistungsminderung, konstant oder intermittierend bestehende Ödeme, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris und Wundheilungsstörungen. Bei Patienten mit biologischen Aortenklappenersatz konnte lediglich Orthopnoe als noch bestehendes, signifikant häufigeres Leiden verzeichnet werden. Hinsichtlich des NYHA-Stadiums konnte kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden.

Das vermehrt beobachtete Auftreten herzspezifischer Probleme bei Patienten mit mechanischem AKE ist überraschend, da Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese in dieser Studie ein höheres Durchschnittsalter ( $43,4 \pm 11,0$  Jahre vs.  $52,0 \pm 7,2$  Jahre) und präoperativ häufiger ein erhöhtes NYHA-Stadium (NYHA-Stadium II = 41,7% vs. NYHA-Stadium III = 43,4%) angaben. Auch die postoperativen, echokardiographischen Ergebnisse belegten häufiger bestehende AS und MI bei Patienten mit biologischen Aortenklappenprothese. Dies würde eine höhere herzspezifische Beschwerdebelastung in dieser Studiengruppe vermuten.

Ein möglicher Grund für diese Ergebnisse könnte sein, dass Patienten mit mechanischer Klappenprothese durch die Wahrnehmung von Klappengeräuschen oder die regelmäßige Messung des INR-Wertes konstant an die Prothese erinnert werden und sie somit auch physische Beschwerden schneller wahrnehmen und schneller mit der Klappe in Verbindung setzen.

#### **5.1.8.1. Lebensqualität**

In der vorliegenden Dissertation wurde die körperliche und mentale Lebensqualität anhand des Short Form Health Survey (SF-12) erfasst. Die Ergebnisse beider Studiengruppen (mechanischer AKE und biologischer AKE) wurden anschließend miteinander verglichen.

In bereits vorangegangenen Studien wie der von Gökalp et al. (2019) und Zacek et al. (2016) wird von einer höheren Lebensqualität nach erfolgtem biologischen AKE und einem schlechteren Allgemeinzustand, niedriger physischer und mentaler

Lebensqualität und vermehrter kardiologisch begründeter Besorgnis bei Patienten mit mechanischen AKE berichtet. Korteland et al. (2016) hingegen konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit mechanischen und biologischen AKE entdecken. Sie hatten 497 niederländische Patienten mit einem Alter zwischen 18 und 60 Jahren einbezogen und die Lebensqualität in einem Zeitraum von 1 bis 10 Jahren nach erfolgtem AKE mittels SF-36 erhoben. Im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung zeigten Patienten mit einem AKE eine verminderte körperliche, aber bessere mentale Lebensqualität. Einen klappenspezifischen Unterschied gab es dabei nicht.

In der vorliegenden Studie ließ sich in der körperlichen Lebensqualität kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit mechanischen ( $48,7 \pm 9,4$ ) und biologischen AKE ( $47,3 \pm 10,5$ ) feststellen. Es muss dabei erwähnt werden, dass die Patienten mit biologischen AKE im Vergleich zur Gruppe mit mechanischen AKE ein deutlich höheres durchschnittliches Lebensalter besaßen ( $43,4 \pm 11$  Jahre vs.  $52 \pm 7,2$  Jahre). Patienten mit mechanischen AKE hatten hingegen einen höheren EuroSCORE II und litten öfter an präoperativer Herzinsuffizienz, Aortenektasie und chronischer Niereninsuffizienz. Dies muss in die Beurteilung der körperlichen Gesundheit der Patienten berücksichtigt werden. Die mentale Lebensqualität war, entgegen der oben genannten Studien, in der vorliegenden Studie signifikant geringer bei Patienten mit biologischen AKE ( $55,0 \pm 9,8$ ) im Vergleich zu Mech-AKE Patienten ( $59,7 \pm 6,5$ ).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Tendenz hin zu mechanischen Klappenprothesen mit größerer mentaler Lebensqualität im Langzeit Follow-Up. In der Studie von Sedrakyan et al. (Sedrakyan et al., 2004), welche als erste Studie eine größere Probandenanzahl (73 Bio-AKE vs. 53 Mech-AKE) zur Untersuchung der Lebensqualität nach mechanischen und biologischen AKE einschloss, konnte noch kein Unterschied in mentaler und körperlicher Lebensqualität festgestellt werden. Die Lebensqualität beider Studiengruppen zeigte sich nach 18 postoperativen Monaten zudem vergleichbar mit der der altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung. Die Probandenanzahl war jedoch deutlich kleiner und der Altersdurchschnitt in beiden Gruppen (Mech-AKE: 58 Jahre vs. Bio-AKE: 73 Jahre) deutlich höher als in der vorliegenden Studie. Zudem besaßen die Patienten mit biologischen AKE mehr Komorbiditäten, was ebenfalls nicht unserer Studie entspricht.

### 5.1.8.2. Krankheits- und klappenspezifische Umstände

Bei der Evaluierung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich vermuten, dass Faktoren wie die subjektive Wahrnehmung der Klappengeräusche bei einer künstlichen Aortenklappenprothese zu einem ständigen Auseinandersetzen mit der gesundheitlichen Einschränkung führen. So gaben in der vorliegenden Studie neun Mal mehr Patienten mit einem mechanischen AKE an, ein störendes Geräusch der implantierten Herzklappe wahrzunehmen. Besonders in Situationen in ruhiger Umgebung kann dies zu Unbehagen führen. In vorherigen Studien, wie der von Limb et al. (1992) wurde bereits davon berichtet, dass Menschen mit mechanischer Herzklappenprothese Situationen in Gesellschaft meiden, da sie sich aufgrund des hörbaren Klappengeräusches unwohl oder ausgegrenzt fühlen.

Neben dem Klappengeräusch gibt es weitere Faktoren, die den Patienten dazu zwingen, sich stetig mit der Prothese auseinander zu setzen. Dazu zählt die lebenslange orale Antikoagulantientherapie. Dabei ist eine regelmäßige Bestimmung des INR-Wertes von Nöten. Während Patienten mit hoher Compliance und der nötigen Kenntnis die Möglichkeit haben, den INR-Wert eigenständig zuhause zu bestimmen, müssen viele Patienten in regelmäßigen zeitlichen Abständen zum behandelnden Kardiologen oder Hausarzt, um die INR-Wert Bestimmung durchführen zu lassen. Korteland et al. (2016) konnten in ihrer Studie beobachten, dass sich Patienten mit mechanischen AKE und damit verbundener Antikoagulation über die regelmäßigen und häufigen Arztbesuche und Blutentnahmen mehr gestört fühlen als Patienten mit biologischen AKE. Auch wenn es in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit biologischen und mechanischen AKE bezüglich störenden Arztbesuche gab, so gaben signifikant mehr Patienten mit mechanischen AKE an, sich aufgrund der oralen Antikoagulation selten bis ständig Sorgen um mögliche Blutungen zu machen. Diese unterschwellige Besorgnis kann zu einer deutlichen Einschränkung der Aktivität und damit verbundenen Lebensqualität des Patienten führen. Bereits Perchinsky et al. (1998) untersuchten die Lebensqualität bei Patienten mit mechanischen und biologischen AKE. Auch hier wurden Tools wie der SF-12 und klappenspezifische Fragebögen benutzt. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Patienten mit mechanischer Aortenklappenprothese sich häufiger von Klappengeräuschen und regelmäßig notwendigen Arztbesuchen und Blutuntersuchungen gestört fühlen. Auch die Angst vor blutungsbedingten Komplikationen war, wie in unserer Studie, häufiger bei Patienten mit mechanischer

AKE zu beobachten. Gleiches ergab die zuvor erwähnte Studie von Korteland et al. (2016). Patienten mit biologischen AKE sorgten sich in beiden Studien jedoch häufiger um notwendigen Reoperationen. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen hinsichtlich bestehender Ängste aufgrund möglicher Re-Operationen erkannt werden. Das kann womöglich mit der zunehmenden Durabilität und dem damit verbundenen Vertrauen der Patienten in die biologische Aortenklappenprothese assoziiert sein. Bourguignon et al. (2015) berichten in ihrer Langzeit Follow-Up Studie über die Carpentier-Edwards Perimount Bioprothese über eine zu erwartende Klappendurabilität von 19,7 Jahren. Sie weisen jedoch auch auf die verkürzte Durabilität und größere Rate an SVD und SVD bedingten Reoperation bei Patienten unter 60 Jahren gegenüber Patienten zwischen und 60-70 Jahren und Patienten über 70 Jahren hin. Bei jungen Patienten (Lebensalter < 40 Jahren) ist das Risiko für strukturelle Klappendegeneration aufgrund erhöhter immunologischer Aktivität und schnellerer Klappenkalzifizierung erhöht und die Durabilität somit verkürzt (Vahanian et al., 2022). Rodriguez-Gabella et al. (2017) berichten ihrer Studie von einem dreifach erhöhten Rate an struktureller Klappendegeneration biologischer Klappenprothesen bei Patienten <40 Jahren im Vergleich zu Patienten >65 Jahren. Diese Beobachtungen müssen daher besonders bei jungen Patienten mit bedacht und im präoperativen Aufklärungsgespräch erwähnt werden. Eine fundamentale Voraussetzung für eine hohe Lebensqualität ist das Vertrauen in die implantierte Klappenprothese. Die Angst vor einem Klappenversagen kann die Aktivität und den Glauben an die eigene körperliche Belastbarkeit stark einschränken. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich bestehender Ängste vor dem Versagen der Klappe beobachtet werden. Auch Perchinsky et al. (1998) machten diese Beobachtung und beschrieben eine gleichwertigen Lebensqualität zwischen den zwei untersuchten Studiengruppen sowie eine äquivalente Lebensqualität im Vergleich zur altersgleichen Allgemeinbevölkerung.

Zur Vermeidung oben beschriebener Ängste und ggfs. besserer Adressierung dieser kann eine individuelle präoperative Entscheidungsfindung mit Einbeziehung der individuellen Persönlichkeitsstruktur des Patienten helfen. Dazu können Fragebögen benutzt werden, die es ermöglichen, Persönlichkeitsmerkmale besser zu objektivieren und Persönlichkeitsstrukturen besser abzuschätzen. Ein solcher Fragebogen ist zum Beispiel der Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI), welcher spezielle

Persönlichkeitsmerkmale beleuchtet (Goldberg, 1993, McCrae and Costa Jr, 1997). Patienten mit Neigung zur Ängstlichkeit oder emotionalen Labilität können zum Beispiel dazu neigen, postoperative Angststörungen zu entwickeln. Permanente Klickgeräusche oder das ständige Messen des INR-Wertes und regelmäßige Arztbesuche können die Aufmerksamkeit gegenüber der mechanischen Klappenprothese steigern und als bedrohlich wahrgenommen werden. Auch Compliance-Probleme könnten präoperativ besser abgeschätzt werden, um postoperative antikoagulationsbezogene Komplikationen wie Blutungen und Thromboembolien ggfs. zu vermeiden.

Zum Schluss wurden die Patienten der vorliegenden Studie dazu befragt, ob Sie im Nachhinein erneut den bei ihnen durchgeführten AKE oder eine Aortenklappenrekonstruktion (AKR) bevorzugen würden. Ein 13,6% größerer Anteil an Patienten mit biologischen AKE gab dabei an, eine AKR zu bevorzugen. Das widerspricht den Beobachtungen von Perchinsky et al. (1998) , welche keinen Unterschied zwischen Patienten mit mechanischen und biologische AKE erkennen konnten. Ein großer Anteil an Patienten gab in der vorliegenden Studie zudem an, sich bei der Beantwortung dieser Frage nicht sicher zu sein und über die Möglichkeit einer AKR nicht Bescheid gewusst zu haben. Ein plausibler Grund hierfür ist, dass Patienten oft nicht das nötige Hintergrundwissen über möglich Therapieoptionen ihrer Erkrankung haben oder nicht ausreichend über die Option einer AKR aufgeklärt wurden. Studien wie der von Aicher et al. (2010) nach zu urteilen, besitzen rekonstruktive Operationen der Aortenklappe eine niedrige Mortalitätsrate und zeigen deutlich weniger klappenassoziierte Komplikationen als der klassische Aortenklappenersatz. Daher sollte die Möglichkeit einer Klappenrekonstruktion bei jedem Patienten individuell beurteilt und prinzipiell in Betracht gezogen werden.

## **5.2. Limitation der Studie**

Die vorliegende Dissertationsarbeit hat verschiedene Limitationen. Durch den retrospektiven Charakter der Arbeit stellte die Datenerfassung aufgrund lückenhafter elektronischer Patientenakten sowie unvollständig dokumentierter präoperativer Echokardiografien eine große Herausforderung dar und konnte daher teilweise nicht vollständig beendet werden. Wichtige Faktoren wie kardiovaskuläre Risikofaktoren

oder Patientencharakteristika konnten nur aus der elektronischen Patientenakte retrospektiv erhoben werden.

Um die postoperative Lebensqualität bestmöglich erfassen und vergleichen zu können, wurden drei Fragebögen verwendet. Ein limitierender Faktor ist, dass kein präoperativer Ausgangswert der Lebensqualität erfragt wurde und anschließend verglichen werden konnte.

Eine weitere Einschränkung war das lost-in Follow-Up von 6,9%, was im Vergleich zu Langzeit-Follow-Up Studien über mechanischen und biologischen AKE wie der von Attia et al. (Attia et al., 2022) mit 90% nach 10 Jahren oder der von Bouhout et al. (Bouhout et al., 2014a) mit 7% nach 10 Jahren als gutes Ergebnis eingeordnet werden kann. Von 68,4% konnte ein Follow-Up hinsichtlich postoperativer Lebensqualität und von 60,5% ein aktuelles echokardiographisches Follow-Up durchgeführt werden. Hieraus ergibt sich eine limitierte Aussagekraft über die Gesamtkohorte.

Als weitere Limitation muss der Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen hinsichtlich des Zeitpunkts der letzten Echokardiografie gesehen werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Bioprothesen zum späteren Zeitpunkt aufgrund fortschreitender SVD schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Funktionalität und somit potenziell schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität und Mortalität erzielt hätten.

### 5.3. Schlussfolgerung

Der mechanische Aortenklappenersatz hat als Therapieoption bei bestehender Aortenklappenstenose oder -insuffizienz bei Patienten unter 60 Jahren eine gute Langzeitprognose. Dabei überzeugt der mechanische AKE mit einer niedrigen Mortalitätsrate von 14,3% nach durchschnittlich 6,9 Jahren, welche sich mit 19,3% nicht signifikant zur biologischen AKE unterschied. Im Gegensatz dazu zeigte sich hinsichtlich der kardiovaskulären Todesrate in der Gruppe der biologischen AKEs eine größere kumulative Inzidenz als in der Gruppe der mechanischen AKEs. Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten hatte die Wahl zwischen mechanischer und biologischer Prothese in der vorliegenden Studie nicht. Mit Blick auf die Reoperationsrate ließ sich deskriptiv kein relevanter Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen feststellen, wobei die kumulative Inzidenz einer notwendigen Re-AKE in der Gruppe der biologischen AKEs jedoch deutlich höher war (4,5% vs. 15,9%). Hinsichtlich des Auftretens schwerer kardiologischer und cerebrovaskulärer Komplikationen (MACCE) innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre erwies die vorliegende Studie, dass die biologische Aortenklappenprothese mit einem erhöhten Risiko assoziiert war und nach 10 Jahren MACCE häufiger bei Patienten mit biologischen AKE auftraten (26,2% vs. 43,9%). Auch wenn sich Patienten mit mechanischen AKE häufiger durch das Klappengeräusch der Klappenprothese gestört fühlten oder Besorgnis hinsichtlich antikoagulationsbedingten Blutungskomplikationen angaben, besaßen sie in dieser Studie postoperativ eine signifikant bessere mentale Lebensqualität als Patienten mit biologischen AKE.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der mechanische AKE bei Patienten mit einem Alter <60 Jahren eine gute Langzeitprognose mit niedriger Mortalitäts- und Reoperationsrate und einer hohen mentalen Lebensqualität hat. Nichtsdestotrotz muss das erhöhte Risiko für thromboembolische und blutungsbedingte Komplikationen in der Entscheidungsfindung mit dem informierten Patienten berücksichtigt werden

## VI. Zusammenfassung

**Hintergrund der Studie:** Der chirurgische AKE ist heutzutage die Therapie der Wahl zur Behandlung von Aortenklappenventilen bei jungen Erwachsenen. Während der mechanische AKE einer lebenslangen Antikoagulation bedarf und ein erhöhtes Risiko für thromboembolische und blutungsbedingte Komplikationen mit sich bringt, ist der biologische AKE einer kontinuierlicher strukturellen Klappendegeneration ausgesetzt. Obwohl der mechanische AKE für junge Patienten <60 Jahren noch immer Gold Standard ist, hat sich die Implantation des biologischen AKE in den letzten Jahren zunehmend in jüngeren Patientengruppen etabliert. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Langzeitverlauf und die Lebensqualität nach mechanischen und biologischen AKE bei jungen Patienten unter 60 Jahren zu evaluieren.

**Methoden:** In der vorliegenden Studie wurden 721 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren eingeschlossen, die zwischen 2005 und 2018 aufgrund eines Aortenklappenventiliums im UHZ einen chirurgischen AKE erhielten. 161 Patienten wurde ein mechanischer AKE, 560 Patienten ein biologischer AKE implantiert. Das mittlere Follow-Up betrug 5,7 Jahre (Intervall 0 - 14,6 Jahre). Durch die Analyse der zuletzt durchgeführten Echokardiografie wurde die Klappenfunktionalität erfasst. Ferner wurde die Mortalitäts- und MACCE-Rate im Langzeitverlauf erfasst. Die Lebensqualität wurde mit Hilfe von drei Fragebögen ((1)SF-12, (2) Herzspezifische Beschwerden, (3) Krankheits- und klappenspezifische Umstände) evaluiert.

**Ergebnisse:** Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate (14,3% vs. 19,3%;  $p=0,309$ ) oder Reoperationsrate (4,3% vs. 8,2%;  $p=0,123$ ) nach 5,7 Jahren zwischen dem mechanischen und biologischen AKE beobachten.

Mit Blick auf die kardiovaskuläre Todesrate (6,8% vs. 16,5%) und notwendigen Re-AKEs (4,5% vs. 15,9%) zeigte sich in der Gruppe der biologischen AKEs eine größere kumulative Inzidenz als in der Gruppe der mechanischen AKEs. Patienten mit mechanischen AKE litten signifikant häufiger an intrakraniellen Blutungen (3% vs. 0,2%;  $p=0,002$ ) und Apoplexien (6,7% vs. 1,9%;  $p=0,004$ ). Der biologische AKE kann im Vergleich zum mechanischen AKE mit einem erhöhten Risiko für MACCE innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre verbunden werden ( $p=0,006$ ) und zeigte zum Zeitpunkt des Follow-Ups eine signifikant höhere Rate an Aortenklappenstenosen ( $p<0,001$ ). Obwohl Patienten mit mechanischen AKE postoperativ häufiger

herzspezifische Probleme berichteten ( $p < 0,001$ ), erreichten sie postoperativ eine höhere mentale Lebensqualität (QoL) als Patienten mit biologischen AKE ( $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass der mechanische AKE bei Patienten mit einem Alter  $< 60$  Jahren eine gute Langzeitprognose mit niedriger Mortalitäts- und Reoperationsrate hat. Im Vergleich zum biologischen AKE ließ sich zudem ein niedrigeres Risiko für Auftreten von postoperativen MACCE und eine höhere mentale Lebensqualität nachweisen. Nichtsdestotrotz muss das erhöhte Risiko für thromboembolische und blutungsbedingte Komplikationen in der Entscheidungsfindung mit dem informierten Patienten berücksichtigt werden.

## Summary

**Background of the study:** Surgical AVR is the First Line-Therapy for the treatment of aortic valve disease nowadays in young adults. While mechanical AVR requires lifelong anticoagulation and carries an increased risk of thromboembolic and bleeding-related complications, biological AVR is exposed to continuous SVD. Although the mechanical AVR is still the gold standard for young patients <60 years of age, the implantation of the biological AVR has become increasingly established in younger patient groups in recent years. The aim of the present study was to evaluate the long-term course and quality of life after mechanical and biological AVR in young patients und 60 years of age.

**Methods:** The present study included 721 patients aged 18 to 60 years who underwent surgical AVR due to aortic valve disease in the University Center of Heart and Vessel Surgery (UHZ) in Hamburg between 2005 and 2018. 161 patients were implanted with a mechanical AVR and 560 patients with a biological AVR. The mean follow-up was 5,7 years ( $\pm$  3,7 years; interval 0-14,6 years). The valve functionality was recorded by analyzing the most recently performed echocardiography. Furthermore, the mortality rate and MACCE rate were recorded over the long term. As part of the follow-up, the quality of life was evaluated using three questionnaires ((1) SF-12, (2) 'Heart-specific complaints', (3) 'Illness and valve-specific circumstances').

**Results:** There was no significantly relevant difference in the mortality rate (14,3% vs. 19,3%;  $p=0,309$ ) or reoperation rate (4,3% vs. 8,0%;  $p=0,103$ ) after 5,7 years between mechanical and biological AVR.

Regarding the cardiovascular death rate (6,8% vs. 16,5%) and necessary re-AVRs (4,5% vs. 15,9%), there was a greater cumulative incidence in the biological AVR group than in the mechanical AVR group. Patients with mechanical AVR suffered significantly more frequently from intracranial hemorrhage (3% vs. 0,2%;  $p=0,002$ ) and apoplexy (6,7% vs. 1,9%;  $p=0,004$ ). Biological AVR on the other hand can be associated with an increased risk of MACCE within the first five postoperative years compared to mechanical AVR ( $p=0,006$ ) and showed a significantly higher rate of aortic valve stenosis after 5 years ( $p<0,001$ ). Patients with mechanical AVR reported more cardiac-specific problems postoperatively ( $p<0,001$ ) but achieved a higher mental quality of life (QoL) postoperatively than patients with biological AVR ( $p<0,001$ ).

**Conclusion:** In summary the results show that mechanical AVR has a good long-term prognosis with a low mortality and reoperation rate in patients <60 years of age. Compared to the biological AVR the study also demonstrated a lower risk of postoperative MACCE and a higher mental quality of life in patients with mechanical AVR. Nevertheless, the increased risk of thromboembolic and bleeding-related complications still must be considered in the decision-making.

## VII. Anhang

Prothesentyp	N = 560
Carpentier-Edwards Perimount	282 (50,4%)
Medtronic Hancock Ultra	111 (19,8%)
Sorin Mitroflow	38 (6,8%)
Edwards Perimount Magna Ease	36 (6,4%)
Medtronic Hancock II Ultra	24 (4,3%)
Edwards Inspiris	17 (3,0%)
Sorin Freedom Solo	16 (2,9%)
St. Jude Trifecta	8 (1,4%)
Medtronic Hancock II	5 (0,9%)
Medtronic Freestyle	5 (0,9%)
Shelhigh Stentless	4 (0,7%)
Perceval Sutureless	3 (0,5%)
ATS Sutureless	2 (0,4%)
Bio-Integral Conduit	1 (0,2%)
LivaNova Perceval Plus	1 (0,2%)

Supl. Tab. 1: Auflistung aller im biologischen Aortenklappenersatz verwendete Prothesenmodelle

Prothesentyp	N = 161
CarboMedics® Standard	75 (45,6%)
CarboMedics® Carbo-Seal Vasalva	26 (16,2%)
ON-X® Herzklappenprothese	15 (9,3%)
SJM® Regent™ Mechanical Valve	13 (8,1%)
CarboMedics® Reduced	9 (5,6%)
SJM® Masters™ HP Valved Graft	6 (3,7%)
CarboMedics® Carbo-Seal	6 (3,7%)
SJM® Masters™ Mechanical Valve	2 (1,2%)
CarboMedics® Bicarbon	1 (0,6%)

Supl. Tab. 2: Auflistung aller im mechanischen Aortenklappenersatz verwendete Prothesenmodelle

## VIII. Literaturverzeichnis

1995. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 41, 1403-9.
- AICHER, D., FRIES, R., RODIONICHEVA, S., SCHMIDT, K., LANGER, F. & SCHAFERS, H. J. 2010. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37, 127-32.
- AICHER, D., KUNIHARA, T., ABOU ISSA, O., BRITTNER, B., GRÄBER, S. & SCHÄFERS, H. J. 2011. Valve configuration determines long-term results after repair of the bicuspid aortic valve. *Circulation*, 123, 178-85.
- AICHER, D. & SCHÄFERS, H. J. 2012. Aortic valve repair--current status, indications, and outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 24, 195-201.
- AICHER, D., SCHNEIDER, U., SCHMIED, W., KUNIHARA, T., TOCHII, M. & SCHÄFERS, H. J. 2013. Early results with annular support in reconstruction of the bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145, S30-4.
- ALIAHMED, H. M. A., KARALIUS, R., VALAIKA, A., GREBELIS, A., SEMENIENE, P. & CYPPIENE, R. 2018. Efficacy of Aortic Valve Replacement through Full Sternotomy and Minimal Invasion (Ministernotomy). *Medicina (Kaunas)*, 54.
- ALPERI, A., HERNANDEZ-VAQUERO, D., PASCUAL, I., DIAZ, R., SILVA, I., ALVAREZ-CABO, R., AVANZAS, P. & MORIS, C. 2018. Aortic valve replacement in young patients: should the biological prosthesis be recommended over the mechanical? *Ann Transl Med*, 6, 183.
- ATTIA, T., YANG, Y., SVENSSON, L. G., TOTH, A. J., RAJESWARAN, J., BLACKSTONE, E. H., JOHNSTON, D. R., MAHBOUBI, R., KAKAVAND, M., SOLTESZ, E. G., ROSELLI, E. E., KAPADIA, S., DESAI, M. Y., BAKAEEN, F. G., KARAMLOU, T., NAJM, H., PETTERSSON, G. B., SMEDIRA, N. G. & GILLINOV, A. M. 2022. Similar long-term survival after isolated bioprosthetic versus mechanical aortic valve replacement: A propensity-matched analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 164, 1444-1455.e4.
- BACH, D. S. & KON, N. D. 2014. Long-Term Clinical Outcomes 15 Years After Aortic Valve Replacement With the Freestyle Stentless Aortic Bioprosthesis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 97, 544-551.
- BALDWIN, A. C. W. & TOLIS, G. 2019. Tissue Valve Degeneration and Mechanical Valve Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 21, 33.
- BARTUS, K., LITWINOWICZ, R., BILEWSKA, A., STAPOR, M., BOCHENEK, M., ROZANSKI, J., SADOWSKI, J., FILIP, G., KAPELAK, B. & KUSMIERCZYK, M. 2019a. Intermediate-term outcomes after aortic valve replacement with a novel RESILIA(TM) tissue bioprosthesis. *J Thorac Dis*, 11, 3039-3046.
- BARTUS, K., SADOWSKI, J., LITWINOWICZ, R., FILIP, G., JASINSKI, M., DEJA, M., KUSMIERCZYK, M., PAWLAK, S., JEMIELITY, M., JAGIELAK, D., HENDZEL, P., SUWALSKI, P., TOBOTA, Z., MARUSZEWSKI, B. & KAPELAK, B. 2019b.

Changing trends in aortic valve procedures over the past ten years—from mechanical prosthesis via stented bioprosthesis to TAVI procedures—analysis of 50,846 aortic valve cases based on a Polish National Cardiac Surgery Database. *J Thorac Dis*, 11, 2340-2349.

- BAUMGARTNER, H., FALK, V., BAX, J. J., DE BONIS, M., HAMM, C., HOLM, P. J., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., LANSAC, E., RODRIGUEZ MUNOZ, D., ROSENHEK, R., SJOGREN, J., TORNOS MAS, P., VAHANIAN, A., WALTHER, T., WENDLER, O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & GROUP, E. S. C. S. D. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38, 2739-2791.
- BAZYLEV, V. V., ROSSEYKIN, E. V., MIKULYAK, A. I., BEREZINA, E. G., CHUMBAEVA, E. A., CHUVILINA, K. G. & SOLOVYOVA, K. V. 2018. [Dynamics of Quality of Life in Patients With Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement With a Biological or Mechanical Prosthesis]. *Kardiologiia*, 58, 31-36.
- BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., CHATTERJEE, K., DE LEON, A. C., JR., FAXON, D. P., FREED, M. D., GAASCH, W. H., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R. A., O'GARA, P. T., O'ROURKE, R. A., OTTO, C. M., SHAH, P. M. & SHANEWISE, J. S. 2008. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 52, e1-142.
- BOUHOUT, I., STEVENS, L.-M., MAZINE, A., POIRIER, N., CARTIER, R., DEMERS, P. & EL-HAMAMSY, I. 2014a. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148, 1341-1346.e1.
- BOUHOUT, I., STEVENS, L. M., MAZINE, A., POIRIER, N., CARTIER, R., DEMERS, P. & EL-HAMAMSY, I. 2014b. Long-term outcomes after elective isolated mechanical aortic valve replacement in young adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 1341-1346.e1.
- BOURGUIGNON, T., BOUQUIAUX-STABLO, A.-L., CANDOLFI, P., MIRZA, A., LOARDI, C., MAY, M.-A., EL-KHOURY, R., MARCHAND, M. & AUPART, M. 2015. Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Valve in Aortic Position. *The Annals of Thoracic Surgery*, 99, 831-837.
- BOWLING, A., BOND, M., JENKINSON, C. & LAMPING, D. L. 1999. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and the Oxford Healthy Life Survey. *J Public Health Med*, 21, 255-70.
- BROWN, M. L., SCHAFF, H. V., LAHR, B. D., MULLANY, C. J., SUNDT, T. M., DEARANI, J. A., MCGREGOR, C. G. & ORSZULAK, T. A. 2008. Aortic valve replacement in patients aged 50 to 70 years: improved outcome with mechanical versus biologic prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135, 878-84; discussion 884.

- CHIANG, Y. P., CHIKWE, J., MOSKOWITZ, A. J., ITAGAKI, S., ADAMS, D. H. & EGOROVA, N. N. 2014. Survival and Long-term Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 69 Years. *JAMA*, 312, 1323-1329.
- CHRIST, T., CLAUS, B., BORCK, R., KONERTZ, W. & GRUBITZSCH, H. The St. Jude Toronto stentless bioprosthesis: up to 20 years follow-up in younger patients. *Heart Surg Forum*, 2015. E129-133.
- D. LIMB\*, P. H. K., AND A. J. MURDAY 1992. Problems associated with mechanical heart valve sounds. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 6, 618-620.
- DAVID, T. E., DAVID, C., WOO, A. & MANLHIOT, C. 2014. The Ross procedure: Outcomes at 20 years. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 147, 85-94.
- DAVID, T. E., FEINDEL, C. M., BOS, J., IVANOV, J. & ARMSTRONG, S. 2008. Aortic valve replacement with Toronto SPV bioprosthesis: Optimal patient survival but suboptimal valve durability. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135, 19-24.
- DE HEER, F., GÖKALP, A. L., KLUIN, J. & TAKKENBERG, J. J. M. 2019. Measuring what matters to the patient: health related quality of life after aortic valve and thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 67, 37-43.
- DGTHG 2022. AL-DGTHG Leistungsstatistik 2022. DGTHG.
- DOENST T DIAB M, S. C., BAUER M, FÄRBER G 2017. The opportunities and limitations of minimally invasive cardiac surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2017, 777-84.
- DWECK, M. R., BOON, N. A. & NEWBY, D. E. 2012. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1854-63.
- EL-HAMAMSY, I., ERYIGIT, Z., STEVENS, L.-M., SARANG, Z., GEORGE, R., CLARK, L., MELINA, G., TAKKENBERG, J. J. M. & YACOUB, M. H. 2010. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 376, 524-531.
- F. ROQUES\*, S. A. M. N., P. MICHEL, E. GAUDUCHEAU, C. DE VINCENTIIS, E. BAUDET, J. CORTINA, M. DAVID, A. FAICHNEY, F. GABRIELLE, E. GAMS, A. HARJULA, M.T. JONES, P. PINNA PINTOR, & R. SALAMON, L. T. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 15, 816-823.
- FREY, P. D. M. N. & FRANK, D. M. D. 2014. *Herzklappenerkrankungen XXS pocket*, Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
- FRITSCH, H. & KÜHNEL, W. 2009. *Taschenatlas Anatomie in 3 Bänden, Band 2 Innere Organe*, Thieme.
- G. DANIEL, W., BAUMGARTNER, H., GOHLKE-BÄRWOLF, C., HANRATH, P., HORSTKOTTE, D., C. KOCH, K., MÜGGE, A., SCHÄFERS, H.-J. & A. FLACHSKAMPF, F. 2006. *Klappenvitien im Erwachsenenalter*.

- GANDEK, B., WARE, J. E., AARONSON, N. K., APOLONE, G., BJORNER, J. B., BRAZIER, J. E., BULLINGER, M., KAASA, S., LEPLEGE, A., PRIETO, L. & SULLIVAN, M. 1998. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol*, 51, 1171-8.
- GIRDAUSKAS, E., PETERSEN, J., DETTER, C. ET AL. 2018. Minimal-invasive Aortenklappenrekonstruktion - Standardtherapie für junge Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz? *Kardiologie* 2018, 12, 194-208.
- GÖKALP, A. L., DE HEER, F., ETNEL, J. R. G., KLUIN, J. & TAKKENBERG, J. J. M. 2019. Clinical and quality of life outcomes after aortic valve replacement and aortic root surgery in adult patients <65 years old. *Ann Cardiothorac Surg*, 8, 372-382.
- GOLDBERG, L. R. 1993. The structure of phenotypic personality traits. *American psychologist*, 48, 26.
- GOLDSTONE, A. B., CHIU, P., BAIOCCHI, M., LINGALA, B., PATRICK, W. L., FISCHBEIN, M. P. & WOO, Y. J. 2017a. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*, 377, 1847-1857.
- GOLDSTONE, A. B., CHIU, P., BAIOCCHI, M., LINGALA, B., PATRICK, W. L., FISCHBEIN, M. P. & WOO, Y. J. 2017b. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med*, 377, 1847-1857.
- GRIMARD, B. H., SAFFORD, R. E. & BURNS, E. L. 2016. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 93, 371-8.
- HAMMERMEISTER, K., SETHI, G. K., HENDERSON, W. G., GROVER, F. L., OPRIAN, C. & RAHIMTOOLA, S. H. 2000. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 1152-1158.
- HEAD, S. J., ÇELIK, M. & KAPPETEIN, A. P. 2017. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *European Heart Journal*, 38, 2183-2191.
- HEALEY, J. S., HART, R. G., POGUE, J., PFEFFER, M. A., HOHNLOSER, S. H., CATERINA, R. D., FLAKER, G., YUSUF, S. & CONNOLLY, S. J. 2008. Risks and Benefits of Oral Anticoagulation Compared With Clopidogrel Plus Aspirin in Patients With Atrial Fibrillation According to Stroke Risk. *Stroke*, 39, 1482-1486.
- HENEGHAN, C. J., SPENCER, E. A. & MAHTANI, K. R. 2017. Cochrane corner: self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Heart*, 103, 895-896.
- HEROLD, G. 2016. *Innere Medizin*, Köln.
- HIRJI, S. A., KOLKAILAH, A. A., RAMIREZ-DEL VAL, F., LEE, J., MCGURK, S., PELLETIER, M., SINGH, S., MALLIDI, H. R., ARANKI, S., SHEKAR, P. & KANEKO, T. 2018. Mechanical Versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 Years and Younger. *The Annals of Thoracic Surgery*, 106, 1113-1120.

- HOFFMANN, C. T., HEINER, J. A. & NGUYEN, T. C. 2017. Review of minimal access versus transcatheter aortic valve replacement for patients with severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg*, 6, 498-503.
- HOFFMANN, G., LUTTER, G. & CREMER, J. 2008. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 143-8.
- IRIBARNE, A., LEAVITT, B. J., ROBICH, M. P., SARDELLA, G. L., GELB, D. J., BARIBEAU, Y. R., MCCULLOUGH, J. N., WELDNER, P. W., CLOUGH, R. A., ROSS, C. S., MALENKA, D. J. & DISCIPIO, A. W. 2019. Tissue versus mechanical aortic valve replacement in younger patients: A multicenter analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 158, 1529-1538.e2.
- ISAACS, A. J., SHUHAIBER, J., SALEMI, A., ISOM, O. W. & SEDRAKYAN, A. 2015. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149, 1262-9.e3.
- JEROEN J. BAX (THE NETHERLANDS), M. D. B. I., CHRISTIAN HAMM (GERMANY), PER JOHAN HOLM (SWEDEN), BERNARD IUNG (FRANCE), PATRIZIO LANCELLOTTI (BELGIUM), EMMANUEL LANSAC1 (FRANCE), DANIEL RODRIGUEZ MUÑOZ (SPAIN), RAPHAEL ROSENHEK (AUSTRIA), JOHAN SJÖGREN1 (SWEDEN), PILAR TORNOS MAS (SPAIN), ALEC VAHANIAN (FRANCE), THOMAS WALTHER1 (GERMANY), OLAF WENDLER1 (UK), STEPHAN WINDECKER (SWITZERLAND), JOSE LUIS ZAMORANO (SPAIN), VICTOR ABOYANS (CPG SUPERVISOR) (FRANCE) 2018. <2018\_Pocket\_Leitlinien\_Herzklappenerkrankung\_Version\_2017.pdf>. In: (DGK), D. G. F. K. H.-U. K. E. V. & DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR THORAX-, H.-U. G.-F. E. V. D. (eds.). Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
- KANEKO, T., COHN, L. H. & ARANKI, S. F. 2013. Tissue Valve Is the Preferred Option for Patients Aged 60 and Older. *Circulation*, 128, 1365-1371.
- KOERTKE, H., ZITTERMANN, A., TENDERICH, G., WAGNER, O., EL-AROUSY, M., KRIAN, A., ENNKER, J., TABORSKI, U., KLÖVEKORN, W. P., MOOSDORF, R., SAGGAU, W. & KOERFER, R. 2007a. Low-dose oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve prostheses: final report from the early self-management anticoagulation trial II. *European Heart Journal*, 28, 2479-2484.
- KOERTKE, H., ZITTERMANN, A., WAGNER, O. & KOERFER, R. 2007b. Self-Management of Oral Anticoagulation Therapy Improves Long-Term Survival in Patients With Mechanical Heart Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*, 83, 24-29.
- KORTELAND, N. M., ETNEL, J. R. G., ARABKHANI, B., MOKHLES, M. M., MOHAMAD, A., ROOS-HESELINK, J. W., BOGERS, A. J. J. C. & TAKKENBERG, J. J. M. 2017. Mechanical aortic valve replacement in non-elderly adults: meta-analysis and microsimulation. *European Heart Journal*, 38, 3370-3377.
- KORTELAND, N. M., TOP, D., BORSBOOM, G. J. J. M., ROOS-HESELINK, J. W., BOGERS, A. J. J. C. & TAKKENBERG, J. J. M. 2016. Quality of life and prosthetic aortic valve selection in non-elderly adult patients. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 22, 723-728.

- KÖRTKE, H., MINAMI, K., BREYMAN, T., SEIFERT, D., BARAKTARIS, A., WAGNER, O., KLEIKAMP, G., EL-BANAYOSY, A., MIROW, N. & KÖRFER, R. 2001. [INR Self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial)]. *Zeitschrift für Kardiologie*, 90, 118-124.
- KUNIHARA, T., AICHER, D., RODIONICHEVA, S., GROESDONK, H. V., LANGER, F., SATA, F. & SCHÄFERS, H. J. 2012. Preoperative aortic root geometry and postoperative cusp configuration primarily determine long-term outcome after valve-preserving aortic root repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 1389-95.
- KVIDAL, P., BERGSTRÖM, R., MALM, T. & STÅHLE, E. 2000. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *European Heart Journal*, 21, 1099-1111.
- LA CANNA, G., MAISANO, F., DE MICHELE, L., GRIMALDI, A., GRASSI, F., CAPRITTI, E., DE BONIS, M. & ALFIERI, O. 2009. Determinants of the degree of functional aortic regurgitation in patients with anatomically normal aortic valve and ascending thoracic aorta aneurysm. Transoesophageal Doppler echocardiography study. *Heart*, 95, 130-6.
- LANSAC, E., DI CENTA, I., BONNET, N., LEPRINCE, P., RAMA, A., ACAR, C., PAVIE, A. & GANDJBAKHCH, I. 2006. Aortic prosthetic ring annuloplasty: a useful adjunct to a standardized aortic valve-sparing procedure? *Eur J Cardiothorac Surg*, 29, 537-44.
- LE TOURNEAU, T., MARECHAUX, S., VINCENNELLI, A., ENNEZAT, P. V., MODINE, T., POLGE, A., FAYAD, G., PRAT, A., WAREMBOURG, H. & DEKLUNDER, G. 2007. Cardiovascular risk factors as predictors of early and late survival after bioprosthetic valve replacement for aortic stenosis. *JOURNAL OF HEART VALVE DISEASE*, 16, 483.
- LEHMANN, S., MERK, D. R., ETZ, C. D., SEEBURGER, J., SCHROETER, T., OBERBACH, A., UHLEMANN, M., HOELLRIEGEL, R., HAENSIG, M., LEONTYEV, S., GARBADE, J., MISFELD, M. & MOHR, F. W. 2015. Minimally invasive aortic valve replacement: the Leipzig experience. *Ann Cardiothorac Surg*, 4, 49-56.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M. J., MAKKAR, R. R., SVENSSON, L. G., KODALI, S. K., THOURANI, V. H., TUZCU, E. M., MILLER, D. C., HERRMANN, H. C., DOSHI, D., COHEN, D. J., PICHARD, A. D., KAPADIA, S., DEWEY, T., BABALIAROS, V., SZETO, W. Y., WILLIAMS, M. R., KEREIAKES, D., ZAJARIAS, A., GREASON, K. L., WHISENANT, B. K., HODSON, R. W., MOSES, J. W., TRENTO, A., BROWN, D. L., FEARON, W. F., PIBAROT, P., HAHN, R. T., JABER, W. A., ANDERSON, W. N., ALU, M. C. & WEBB, J. G. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374, 1609-20.
- LUCIANI, G. B. & LUCCHESI, G. 2013. Minimal-access median sternotomy for aortic valve replacement. *J Thorac Dis*, 5 Suppl 6, S650-3.
- MARCO RUSSOA, M. T., ANDREA GUIDOTTIA, ALBERTO POZZOLIA, FABIAN NIETILSPACHA, -LUDWIG K. VON SEGESSERB, FRANCESCO MAISANO 2017. <The evolution of surgical valves.pdf>. *Cardiovascular Medicine*.
- MAURER, G. 2006. Aortic regurgitation. *Heart*, 92, 994-1000.
- MAZINE, A. & OUZOUNIAN, M. 2017. Aortic valve replacement in young and middle-aged adults: looking beyond the tree that hides the forest. *Ann Transl Med*, 5, 92.

- MCCRAE, R. R. & COSTA JR, P. T. 1997. Personality trait structure as a human universal. *American psychologist*, 52, 509.
- MEDICINE, I. O. 1990. *Effectiveness and Outcomes in Health Care: Proceedings of an Invitational Conference*, Washington, DC, The National Academies Press.
- MINAKATA, K., TANAKA, S., OKAWA, Y., KANEKO, T., OKONOJI, S., USUI, A., ABE, T., TAMURA, N., YANAGI, S. & SAKATA, R. 2015. Twenty-year outcome of aortic valve replacement with St. Jude Medical mechanical valves in Japanese patients. *Circ J*, 79, 2380-8.
- MM. ROZEIK, D. W., T. GOURLAY <The Aortic Valve- Structure, Complications and Implications for Transcatheter Aortic Valve Replacement.pdf>.
- NGUYEN, T. C., TERWELP, M. D., THOURANI, V. H., ZHAO, Y., GANIM, N., HOFFMANN, C., JUSTO, M., ESTRERA, A. L., SMALLING, R. W., BALAN, P. & LAMELAS, J. 2017. Clinical trends in surgical, minimally invasive and transcatheter aortic valve replacement†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 51, 1086-1092.
- NISTRI, S., SORBO, M. D., MARIN, M., PALISI, M., SCOGNAMIGLIO, R. & THIENE, G. 1999. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart*, 82, 19-22.
- OVERBECK, P. 2018. TAVI bei Aortenstenose: Bald auch präferierte Option bei niedrigem Operationsrisiko? *DGK Herztage 2018*.
- OZAKI, S., KAWASE, I., YAMASHITA, H., NOZAWA, Y., TAKATOH, M., HAGIWARA, S. & KIYOHARA, N. 2014a. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for patients aged less than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 934-8.
- OZAKI, S., KAWASE, I., YAMASHITA, H., UCHIDA, S., NOZAWA, Y., TAKATOH, M. & HAGIWARA, S. 2014b. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147, 301-6.
- PERCHINSKY, M., HENDERSON, C., JAMIESON, W. R., ANDERSON, W. N., LAMY, A., LOWE, N. & DE GUZMAN, S. 1998. Quality of life in patients with bioprostheses and mechanical prostheses. Evaluation of cohorts of patients aged 51 to 65 years at implantation. *Circulation*, 98, II81-6; discussion II86-7.
- PETERSEIM, D. S., CEN, Y. Y., CHERUVU, S., LANDOLFO, K., BASHORE, T. M., LOWE, J. E., WOLFE, W. G. & GLOWER, D. D. 1999. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117, 890-7.
- PETERSEN, J., KROGMANN, H., REICHENSPURNER, H. & GIRDAUSKAS, E. 2021. Long-Term Outcome and Quality of Life After Biological Aortic Valve Replacement in Nonelderly Adults. *Ann Thorac Surg*, 111, 142-149.
- POZZI, M., MITCHELL, J., HENAINE, A. M., HANNA, N., SAFI, O. & HENAINE, R. 2016. International normalized ratio self-testing and self-management: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag*, 12, 387-392.

- PUSKAS, J., GERDISCH, M., NICHOLS, D., QUINN, R., ANDERSON, C., RHENMAN, B., FERMIN, L., MCGRATH, M., KONG, B., HUGHES, C., SETHI, G., WAIT, M., MARTIN, T. & GRAEVE, A. 2014. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: Interim results from the Prospective Randomized On-X Valve Anticoagulation Clinical Trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 147, 1202-1211.e2.
- PUSKAS, J. D., GERDISCH, M., NICHOLS, D., FERMIN, L., RHENMAN, B., KAPOOR, D., COPELAND, J., QUINN, R., HUGHES, G. C., AZAR, H., MCGRATH, M., WAIT, M., KONG, B., MARTIN, T., DOUVILLE, E. C., MEYER, S., YE, J., JAMIESON, W. R. E., LANDVATER, L., HAGBERG, R., TROTTER, T., ARMITAGE, J., ASKEW, J., ACCOLA, K., LEVY, P., DUNCAN, D., YANAGAWA, B., ELY, J. & GRAEVE, A. 2018. Anticoagulation and Antiplatelet Strategies After On-X Mechanical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 71, 2717-2726.
- REPOSSINI, A., FISCHLEIN, T., SANTARPINO, G., SCHÄFER, C., CLAUS, B., PASSARETTI, B., DI BACCO, L., GIROLETTI, L., BISLERI, G., MUNERETTO, C. & GRUBITZSCH, H. 2016. Pericardial Stentless Valve for Aortic Valve Replacement: Long-Term Results. *The Annals of Thoracic Surgery*, 102, 1956-1965.
- ROBERT O. BONOW, D. M., DOUGLAS ZIPES, PETER LIBBY 2012. *Braunwald's Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine*.
- RODRIGUEZ-GABELLA, T., VOISINE, P., PURI, R., PIBAROT, P. & RODÉS-CABAU, J. 2017. Aortic Bioprosthetic Valve Durability. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 1013-1028.
- ROSATO, S., SANTINI, F., BARBANTI, M., BIANCARI, F., D'ERRIGO, P., ONORATI, F., TAMBURINO, C., RANUCCI, M., COVELLO, R. D., SANTORO, G., GROSSI, C., VENTURA, M., FUSCO, D. & SECCARECCIA, F. 2016. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 9, e003326.
- RUEL, M., CHAN, V., BÉDARD, P., KULIK, A., RESSLER, L., LAM, B. K., RUBENS, F. D., GOLDSTEIN, W., HENDRY, P. J., MASTERS, R. G. & MESANA, T. G. 2007. Very Long-Term Survival Implications of Heart Valve Replacement With Tissue Versus Mechanical Prostheses in Adults <60 Years of Age. *Circulation*, 116, I-294-I-300.
- S.A.M. NASHEF\*, F. R., P. MICHEL, E. GAUDUCHEAU, S. LEMESHOW, R. SALAMON, & GROUP, T. E. S. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 19, 9-13.
- SCHÄFER, A., CONRADI, L. & SCHÄFER, U. 2016. Die Therapie der Aortenklappenstenose mit TAVI-Systemen der nächsten Generation. *Aktuelle Kardiologie*, 5, 52-58.
- SCHAFERS, H. J. 2015. Aortic valve repair: easy and reproducible? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149, 129-30.
- SCHLITT, A., VON BARDELEBEN, R. S., EHRLICH, A., EIMERMACHER, A., PEETZ, D., DAHM, M. & RUPPRECHT, H. J. 2003. Clopidogrel and aspirin in the prevention of thromboembolic complications after mechanical aortic valve replacement (CAPTA). *Thrombosis Research*, 109, 131-135.

- SCHNITTMAN, S. R., ADAMS, D. H., ITAGAKI, S., TOYODA, N., EGOROVA, N. N. & CHIKWE, J. 2018. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 155, 539-547.e9.
- SEDRAKYAN, A., HEBERT, P., VACCARINO, V., PALTIEL, A. D., ELEFTERIADES, J. A., MATTERA, J., LIN, Z., ROUMANIS, S. A. & KRUMHOLZ, H. M. 2004. Quality of life after aortic valve replacement with tissue and mechanical implants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 128, 266-272.
- SHARABIANI, M. T., DOROBANTU, D. M., MAHANI, A. S., TURNER, M., PETER TOMETZKI, A. J., ANGELINI, G. D., PARRY, A. J., CAPUTO, M. & STOICA, S. C. 2016. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2858-70.
- SHARMA, D., SISODIA, A., DEVGARHA, S. & MATHUR, R. 2017. Midterm outcomes of mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients: An Indian scenario. *Heart India*, 5, 17-23.
- SIEVERS, H.-H. S., ULRICH; HANKE, THORSTEN; BECHTEL, MATTHIAS; GRAF, BERNHARD; REIN, JOACHIM-GERD; HEMMER, WOLFGANG; BOTHA, CORNELIUS A.; BÖHM, JÜRGEN O. 2005. Die Ross-Operation – eine Therapieoption bei Aortenklappenerkrankungen: Ergebnisse des Deutschen Ross-Registers. *Deutsches Ärzteblatt*, Heft 30, Dtsch Arztebl 2005; 102(30): A-2090 / B-1763 / C-1667.
- SKILLINGTON, P. D., MOKHLES, M. M., TAKKENBERG, J. J. M., LAROBINA, M., O'KEEFE, M., WYNNE, R. & TATOULIS, J. 2015. The Ross procedure using autologous support of the pulmonary autograft: Techniques and late results. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149, S46-S52.
- STASSANO, P., DI TOMMASO, L., MONACO, M., IORIO, F., PEPINO, P., SPAMPINATO, N. & VOSA, C. 2009. Aortic Valve Replacement: A Prospective Randomized Evaluation of Mechanical Versus Biological Valves in Patients Ages 55 to 70 Years. *Journal of the American College of Cardiology*, 54, 1862-1868.
- STRITZKE, J., LINSEL-NITSCHKE, P., MARKUS, M. R., MAYER, B., LIEB, W., LUCHNER, A., DORING, A., KOENIG, W., KEIL, U., HENSE, H. W. & SCHUNKERT, H. 2009. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J*, 30, 2044-53.
- SVERDLOV, A. L., NGO, D. T., CHAPMAN, M. J., ALI, O. A., CHIRKOV, Y. Y. & HOROWITZ, J. D. 2011. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis*, 1, 185-99.
- TARANTINI, G., NAI FOVINO, L. & GERSH, B. J. 2017. Transcatheter aortic valve implantation in lower-risk patients: what is the perspective? *European Heart Journal*, 39, 658-666.
- TORELLA, M., TORELLA, D., CHIODINI, P., FRANCIULLI, M., ROMANO, G., DE SANTO, L., DE FEO, M., AMARELLI, C., SASSO, F. C., SALVATORE, T., ELLISON, G. M., INDOLFI, C., COTRUFO, M. & NAPPI, G. 2010. LOWERing the INTensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic

- valve replacement: Results from the “LOWERING-IT” Trial. *American Heart Journal*, 160, 171-178.
- VAHANIAN, A., ALFIERI, O., ANDREOTTI, F., ANTUNES, M. J., BARÓN-ESQUIVIAS, G., BAUMGARTNER, H., BORGER, M. A., CARREL, T. P., DE BONIS, M., EVANGELISTA, A., FALK, V., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., PIERARD, L., PRICE, S., SCHÄFERS, H. J., SCHULER, G., STEPINSKA, J., SWEDBERG, K., TAKKENBERG, J., VON OPPELL, U. O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & ZEMBALA, M. 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 33, 2451-96.
- 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., JEPSSON, A., JÜNI, P., PIERARD, L., PRENDERGAST, B. D., SÁDABA, J. R., TRIBOUILLOY, C. & WOJAKOWSKI, W. 2022. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 43, 561-632.
- VOIGTLANDER, L. & SEIFFERT, M. 2018. Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients. *Front Cardiovasc Med*, 5, 92.
- WARE, J. E., JR., KOSINSKI, M., GANDEK, B., AARONSON, N. K., APOLONE, G., BECH, P., BRAZIER, J., BULLINGER, M., KAASA, S., LEPLEGE, A., PRIETO, L. & SULLIVAN, M. 1998. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*, 51, 1159-65.
- WARE, J. E., JR. & SHERBOURNE, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30, 473-83.
- WEBER, A., NOUREDDINE, H., ENGLBERGER, L., DICK, F., GAHL, B., AYMARD, T., CZERNY, M., TEVAEARAI, H., STALDER, M. & 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, 1075-83.
- WHITLOCK, R. P., BHATT, D. L. & EIKELBOOM, J. W. 2018. Reduced-Intensity Anticoagulation for Mechanical Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol*, 71, 2727-2730.
- ZACEK, P., HOLUBEC, T., VOBORNIK, M., DOMINIK, J., TAKKENBERG, J., HARRER, J. & VOJACEK, J. 2016. Quality of life after aortic valve repair is similar to Ross patients and superior to mechanical valve replacement: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 16, 63.

## IX. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACB</b>	Aortokoronarer Bypass (engl. aorto-coronary bypass)
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>AE</b>	Aortenektasie
<b>AHTN</b>	Arterieller Hypertonus
<b>AI</b>	Aortenklappeninsuffizienz
<b>AK</b>	Aortenklappe
<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz
<b>AP</b>	Angina Pectoris
<b>AS</b>	Aortenklappenstenose
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CI</b>	Kumulative Inzidenz
<b>CNI</b>	Chronische Niereninsuffizienz
<b>CPB</b>	Kardiopulmonaler Bypass (engl. Cardiopulmonary bypass)
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>ECHO</b>	Echokardiogramm
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EKZ</b>	Extrakorporaler Zyklus
<b>EROA</b>	Effektive Regurgitationsöffnung (engl. effective regurgitation orifice area)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>HI</b>	Herzinsuffizienz
<b>HLM</b>	Herzlungenmaschine
<b>HLP</b>	Hyperlipoproteinämie
<b>HRS</b>	Herzrhythmusstörungen
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>IMC</b>	Überwachungsstation (engl. Intermediate Care Unit)
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KÖF</b>	Klappenöffnungsfläche
<b>LMWH</b>	Niedermolekulares Heparin
<b>LVEDD</b>	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVESD</b>	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
<b>LVOT</b>	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (engl. Left-Ventricular Outflow-Tract)
<b>MACE</b>	Schwere kardiologische Komplikationen (engl. Major Adverse Cardiac events)
<b>MKE</b>	Mitralklappenersatz
<b>MKR</b>	Mitralklappen Rekonstruktion
<b>MiniAVR</b>	Minimalinvasiver Aortenklappenersatz (engl. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement)
<b>NI</b>	Niereninsuffizienz
<b>NNECDSG</b>	Northern New England Cardiovascular Disease Study Group
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OP</b>	Operation
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>pHT</b>	Pulmonale Hypertonie
<b>QoL</b>	Quality of Life = Lebensqualität
<b>SAVR</b>	Surgical aortic valve replacement
<b>SF-12</b>	Short Form Health Survey -12
<b>SJM</b>	St. Jude Medical®
<b>SVD</b>	Structural Valve deterioration
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TAVI</b>	Transkatheter-Aortenklappenersatz (engl. transcatheter aortic valve implantation)
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke
<b>TKR</b>	Trikuspidalklappen Rekonstruktion
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>UFH</b>	Unfraktioniertem Heparin
<b>UHZ</b>	Universitäres Herzzentrum Hamburg
<b>USA</b>	United States of America
<b>Vhf</b>	Vorhofflimmern
<b>VKA</b>	Vitamin K Antagonisten
<b>Vmax</b>	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

## X. Abbildungsverzeichnis

- Abb.1:** Altersstufen im 10-Jahresintervall mit Anzahl der Patienten.
- Abb.2:** Klappenmorphologische Verteilung zwischen der biologischen und mechanischen Kohorte
- Abb.3:** Ereigniszeitanalyse mit Hazard Ratio für primären Endpunkt MACCE bis (blau) und nach (rot) 5 Jahren.
- Abb.4:** Ereigniszeitanalyse für primären Endpunkt MACCE innerhalb von 10 Jahre nach erfolgter AKE.
- Abb.5:** Kumulative Inzidenz der Mortalitätsrate von Patienten mit mechanischen und biologischen AKE innerhalb von 10 Jahren nach OP.
- Abb.6:** Kumulative Inzidenz kardiovaskulär bedingter Todesfälle innerhalb von 10 Jahren nach erfolgtem mechanischen und biologischen AKE.
- Abb.7:** Kumulative Inzidenz für das Auftreten eines Apoplex innerhalb von 10 Jahren nach erfolgtem mechanischen und biologischen AKE.
- Abb.8:** Kumulative Inzidenz einer Re-AKE innerhalb von 10 Jahren nach OP.
- Abb.9:** Verteilung von im NNECDSG registrierten biologischen und mechanischen Aortenklappenprothesen zwischen 1991 und 2015. Abb. Von Iribarne, A., et al. (**Iribarne et al., 2019**)

## **XI. Tabellenverzeichnis**

- Tab.1:** Gesundheitskategorien mit dazugehörigen Dimensionen des SF-12 mit Inhalt.
- Tab.2:** Präoperativ dokumentierte Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Patienten. (Anzahl n mit Prozentangabe in %)
- Tab.3:** Einteilung des Patientenkollektives nach NYHA-Stadien (Anzahl n mit Prozentangabe in % mit Bezug zur Anzahl der erfassten Fälle)
- Tab. 4:** Postoperatives Mortalitätsrisiko der Patientengruppen Bio-AKE und Mech-AKE nach Berechnung des EuroSCORE II.
- Tab.5:** Schweregrad der präoperativen Aortenklappenstenose (AS) und Aortenklappeninsuffizienz (AI) (Anzahl n mit Prozentangabe in % mit Bezug zur Anzahl der erfassten Fälle)
- Tab.6:** Führendes Vitium zur OP-Indikation in der Gruppe der biologischen AKE und mechanischen AKE.
- Tab.7:** Auflistung aller simultanen Eingriffe bei erfolgter AKE.
- Tab.8:** Anzahl (n) und prozentualer Anteil (%) der Patienten mit Komplikationen innerhalb des postoperativen Krankenhausaufenthalts.
- Tab.9:** Angepasstes Cox-Modell für den primären Endpunkt MACCE nach erfolgtem biologischen und mechanischen AKE.
- Tab.10:** Kumulative Inzidenz für MACCE nach fünf und zehn Jahren.
- Tab.11:** Schwere kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Komplikationen (MACCE) bei Patienten mit biologischen und mechanischen AKE.

- Tab.12:** Angepasstes Cox-Modell für den sekundären Endpunkt Mortalität nach erfolgtem biologischen und mechanischen AKE.
- Tab.13:** Kumulative Inzidenz für das Auftreten ein Apoplex nach fünf und zehn Jahren.
- Tab.14:** Kumulative Inzidenz einer Re-AKE nach fünf und zehn 10 Jahren nach OP.
- Tab.15:** Schweregrad der postoperativ bestehenden Stenosen und Insuffizienzen der eingebauten mechanischen und biologischen Aortenklappenprothese.
- Tab.16:** Vergleich der postoperativen linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) sowie der maximalen und mittleren Gradienten über der eingesetzten Aortenklappenprothese m Zeitpunkt des Follow-Ups.
- Tab.17:** Anzahl und prozentualer Anteil (%) von Patienten zum Zeitpunkt des Follow-Ups mit herzspezifischer Beschwerdesymptomatik nach zuvor erfolgtem biologischen oder mechanischen AKE.
- Tab.18:** Einteilung der Patienten bezüglich der postoperativen Belastungsfähigkeit im Sinne der NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt des Follow-Ups.
- Tab.19:** Mittelwerte und Standardabweichungen der körperlichen und mentalen Lebensqualität der SF-12-Skalen.
- Tab.20:** Patienten, die ein störendes Geräusch der Klappenprothese wahrnehmen.
- Tab.21:** Anteil an Patienten mit Sorgen um Blutungen bei bestehender oraler Antikoagulation (OAK).

**Tab.22:** Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung Angst vor einem möglichen Versagen der Klappe haben.

**Tab.23:** Anteil an Patienten, die eine Aortenklappenrekonstruktion gegenüber einer AKE bevorzugen würden.

**Tab. 24:** OP-Indikationen für mechanische und biologische Klappenprothesen.

**Supl.Tab.1:** Auflistung aller im biologischen Aortenklappenersatz verwendete Prothesenmodelle.

**Supl.Tab.2:** Auflistung aller im mechanischen Aortenklappenersatz verwendete Prothesenmodelle.

## **XII. Erklärung des Eigenanteils**

### **Steffen Lür:**

Planung der wissenschaftlichen Arbeit. Datenerhebung von Patienten mit mechanischem und biologischen Aortenklappenersatz. Erstellen der verwendeten Fragebögen. Durchführung des Follow-Ups. Datenanalyse und statistischen Auswertung der Daten. Interpretation und Diskussion der Ergebnisse. Schreiben - Originalentwurf.

### **Dr. med. Johannes Petersen:**

Planung, Aufsicht und Überprüfen der wissenschaftlichen Arbeit. Erstellen der verwendeten Fragebögen.

### **Henry Krogmann:**

Datenerhebung der Patienten mit biologischen Aortenklappenersatz.

### **Anna Suhling:**

Statistische Auswertung der Daten sowie Erstellung von Abbildungen und Tabellen.

### **Prof. Dr. med. Herrmann Reichenspurner:**

Aufsicht der wissenschaftlichen Arbeit.

### **Prof. Dr. med. Evaldas Girdauskas:**

Aufsicht der wissenschaftlichen Arbeit.

### **XIII. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## **XIV. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Herrmann Reichenspurner, dem Klinikdirektor und stellvertretenden ärztlichen Leiter des Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit durchführen zu können.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Evaldas Girdauskas für die Annahme dieser Arbeit sowie Dr. med. Johannes Petersen für die kontinuierliche Betreuung, konstruktive Kritik und die fachliche Unterstützung, welche für das erfolgreiche Abschließen meiner Dissertation bedeutend waren.

Außerdem gilt mein Dank den Patienten des Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburgs, deren Bereitschaft zur Teilnahme an Follow-Up Gesprächen und Rücksendung von Fragebögen eine Datenerhebung und die damit verbundene Promotionsarbeit erst möglich machten.