

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl



Klinische Ergebnisse und Langzeitverlauf von Patienten nach konventionellem Re-Aortenklappenersatz und Valve in Valve transkatheter Aortenklappenimplantation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr. med. univ. Philipp Schnackenburg

aus
Augsburg

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Priv. Doz. Dr. med. Dominik Joskowiak

Zweites Gutachten: Prof. Dr. med. Konstantinos Rizas

Drittes Gutachten: Prof. Dr. med. Georg Nollert

Promovierter Mitbetreuer: Prof. Dr. med. Christian Hagl

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2024

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract (English)	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis	10
1 Einleitung	11
1.1 Die Pathologie der Aortenklappe	11
1.2 Der Aortenklappenersatz	11
1.2.1 Der mechanische Aortenklappenersatz	11
1.2.2 Der biologische Aortenklappenersatz	13
1.2.3 Der transkatheter Aortenklappenersatz.....	14
1.3 Aortenklappenprothesendysfunktion	17
1.3.1 Haltbarkeit von Aortenklappenprothesen.....	17
1.3.2 Strukturelle Herzklappendegeneration	19
1.3.2.1 Kalzifikation und mechanische Degeneration	20
1.3.2.2 Immunologisch assoziierte Degeneration	21
1.3.2.3 Inflammatorisch assoziierte Degeneration	21
1.3.2.4 Klassifikation struktureller Herzklappendegeneration.....	21
1.3.3 Nicht strukturelle Herzklappendegeneration	22
1.3.4 Prothesenendokarditis	22
1.3.5 Klappenthrombose, Embolien, Blutungen	23
1.3.6 Indikation zum Re-Aortenklappenersatz	23
1.4 Therapieoptionen bei Bioprothesendysfunktion	25
1.4.1 Erneuter chirurgischer Aortenklappenersatz	25
1.4.2 Valve in Valve transkatheter Aortenklappenersatz	26
2 Methodik	29
2.1 Patientenpopulation	29
2.2 Ziel der Studie	30
2.3 Studiendesign	30
2.3.1 Rekrutierungswege und Rekrutierungsmaßnahmen	31
2.3.2 Erhobene Parameter.....	31
2.4 Statistische Auswertung	34
3 Resultate	35
3.1 Patientencharakteristika	35
3.2 Komorbiditäten	37
3.3 Präoperative echokardiographische Befunde	39
3.4 Operative Daten	40
3.5 Postoperative echokardiographische Befunde	43

3.6	Postoperativer Verlauf und Komplikationen.....	47
3.7	Aufenthaltsdauer, Entlassung und 30 Tage Outcome	49
3.8	Langzeit Outcome.....	50
3.9	Multivariate Analyse: Auswahl des Therapieverfahrens.....	52
3.10	Univariate Analyse: Risikofaktoren Mortalität.....	53
3.11	Multivariate Analyse: Risikofaktoren Mortalität.....	54
3.12	Subgruppenanalyse	55
3.12.1	Patientencharakteristika und Komorbiditäten	55
3.12.2	Operative Daten und echokardiographisches Outcome	56
3.12.3	Postoperativer Verlauf, Komplikationen und 30 Tages Outcome.....	56
4	Diskussion.....	58
4.1	Patientenpopulation	59
4.2	Mortalität	59
4.3	Unerwünschte Ereignisse.....	61
4.4	Hämodynamisches Outcome	64
5	Fazit.....	68
6	Limitation	70
	Literaturverzeichnis	71
	Anhang: Datentabellen der Subgruppenanalyse	79
	Affidavit.....	82

Zusammenfassung

Ziele: Analyse von Patientencharakteristika, Ergebnissen und der Rolle des Heart-Teams bei der Behandlung degenerierter Aortenklappenprothesen nach chirurgischem Aortenklappenersatz (Index-SAVR).

Methoden: Patienten, die sich zwischen 01/2015 und 03/2021 nach Index-SAVR einem erneuten operativen Aortenklappenersatz (Re-SAVR) (n = 53) oder einem Valve in Valve transkatheter Aortenklappenersatz (ViV-TAVI) (n = 103) unterzogen, wurden retrospektiv eingeschlossen. Patienten mit Endokarditis bei Index-SAVR und/oder Re-SAVR wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Daten werden als Mediane und 25.-75. Perzentile oder absolute Zahlen und Prozentsätze dargestellt.

Ergebnisse: Patienten der ViV-TAVI Kohorte waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Median signifikant älter (79 (75-83) Jahre vs. 68 (59-77) Jahre, $p < 0.001$) und zeigten einen signifikant höheren EuroScore II (9.2 (5.4-13.6) vs. 5.7 (3.5-8.5), $p < 0.001$) und STS-PROM (4.1 (2.6-6.8) vs. (2.0 (1.3-2.8), $p < 0.001$). Patienten der Re-SAVR Kohorte erhielten häufiger einen Kombinationseingriff (33 (62.2 %) vs. 16 (15.5 %). Patienten nach Re-SAVR benötigten signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate (38 (71.6 %) vs. 5 (4.8 %), $p < 0.001$), Nierenersatzverfahren (7 (13.2 %) vs. 2 (1.9 %), $p = 0.008$) und hatten eine längere Intensiv- und Gesamtaufenthaltsdauer (3 (3-5) vs. 1 (1-3) Tage, $p < 0.001$) (15 (13-20) vs. 11 (8-14) Tage, $p < 0.001$). Bei Patienten nach ViV-TAVI zeigte sich im Median ein signifikant höherer maximaler (26 (19-38) mmHg vs. 18 (10-30) mmHg, $p < 0.001$) und mittlerer (15 (9-21) mmHg vs. 9 (6-15) mmHg, $p < 0.001$) Gradient, sowie eine höhere Rate an paravalvulärer Leckage (1 (1.9 %) vs. 23 (22.3 %), $p = 0.013$). Die Überlebensrate bis zur Entlassung betrug 94.3 % in der Re-SAVR Kohorte und 97.1 % in der ViV-TAVI Kohorte, $p = 0.409$. Die Überlebensrate nach dem 5. Jahr betrug 36 % in der ViV-TAVI Kohorte und 77 % in der Re-SAVR Kohorte.

Schlussfolgerung: Re-SAVR ist mit geringer Morbidität und Mortalität assoziiert und gilt daher als Goldstandard in der Behandlung degenerierter Aortenklappenprothesen. Für ältere oder Patienten im intermediären Risikobereich bietet die ViV-TAVI eine akzeptable Behandlungsalternative mit vergleichbarer Morbidität und Mortalität. Allerdings ist diese Therapie mit erhöhten transvalvulären Druckgradienten und einer hohen Prävalenz paravalvulärer Leckagen verbunden. Die Entscheidung des Herzteams sollte von zentraler Bedeutung sein, um die optimale und individuelle Behandlung der betroffenen Patienten zu ermöglichen.

Abstract (English)

Objectives: To analyze patient characteristics, outcomes, and role of the Heart-Team in the treatment of structural prosthesis degeneration (SPD) following surgical aortic valve replacement (SAVR).

Methods: Patients undergoing redo surgery (n = 53) following index SAVR (RS) and those undergoing Valve in Valve Transcatheter Aortic Valve replacement (ViV-TAVR) (n = 103) between 01/2015 and 03/2021 were retrospectively identified and included in this study. Patients who underwent index SAVR and/or Re-SAVR for endocarditis were excluded from this study. Data are presented as medians and 25th-75th percentiles, or absolute numbers and percentages.

Results: At the time of surgery, patients in the ViV-TAVR group were significantly older (79 (75-83) years vs. 68 (59-77) years, $p < 0.001$) and showed significantly higher EuroScore II (9.2 (5.4-13.6) vs. 5.7 (3.5-8.5), $p < 0.001$) and STS-PROM score (4.1 (2.6-6.8) vs. (2.0 (1.3-2.8), $p < 0.001$). Patients in the Re-SAVR group were more likely to receive concomitant procedure (33 (62.2 %) vs. 16 (15.5 %). Patients after Re-SAVR were significantly more likely to require red blood cells (38 (71.6 %) vs. 5 (4.8 %), $p < 0.001$) and renal replacement therapy (7 (13.2 %) vs. 2 (1.9 %), $p = 0.008$), length of hospital and ICU stay was longer in the Re-SAVR group (15 (13-20) days vs. 11 (8-14) days, $p < 0.001$) (3 (3-5) days vs. 1 (1-3) days, $p < 0.001$). The PGmax and PGmean was lower in the Re-SAVR group as compared to the ViV-TAVR group (18 (10-30) mmHg vs. 26 (19-38) mmHg, $p < 0.001$) (9 (6-15) mmHg vs. 15 (9-21) mmHg, $p < 0.001$). Furthermore, a higher rate of paravalvular leakage was seen in the ViV-TAVR group (1 (1.9) vs. 23 (22.3), $p = 0.013$). Survival to discharge was 94.3 % in the Re-SAVR group and 97.1 % in the ViV-TAVR group, $p = 0.409$. Survival after 5 years was 36 % in the ViV-TAVR group and 77 % in the Re-SAVR group, respectively.

Conclusion: Re-SAVR is associated with low morbidity and mortality and is therefore considered the gold standard in the treatment of prosthetic aortic valve degeneration. For elderly patients or patients with an intermediate risk profile, ViV-TAVR offers an acceptable treatment alternative with comparable morbidity and mortality. However, this therapy is associated with increased pressure gradients and a high prevalence of paravalvular leakage. A decision by the heart team should be central in determining the optimal and individualized treatment for these patients.

Abkürzungsverzeichnis

ACSD	Adult Cardiac Surgery Database
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKP	Aortenklappenprothese
AKP PGmax	Maximaler Gradient über Aortenklappenprothese
AKP PGmean	Mittlerer Gradient über Aortenklappenprothese
AS	Aortenklappenstenose
AV-Block	Atrioventrikularer Block
BMI	Body Mass Index
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
EACTS	European Association of Cardiothoracic Surgery
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EOA	Effektive Klappenöffnungsfläche
ESC	European Society of Cardiology
EuroScore II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
IADM	Insulinabhängiger Diabetes mellitus
ICU	Intensive Care Unit
KAKV	Kombiniertes Aortenklappenvitium
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfunktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MI	Myokardinfarkt
NOAK	Neue Antikoagulanzen
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPM	Patient Prosthesis Mismatch
PTCA	Perkutane Koronarangioplastie
PVL	Paravalvuläre Leckage
Re-SAVR	Erneuter chirurgischer Aortenklappenersatz
SAPT	Singuläre antithrombozytäre Therapie

SAVR	Chirurgischer Aortenklappenersatz
STS	Society of Thoracic Surgeons
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
SVD	Strukturelle Klappendegeneration
TAVI	Transkatheter Aortenklappenersatz
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VARC	Valve Academic Research Consortium
ViV-TAVI	Valve in Valve transkatheter Aortenklappenersatz
VKA	Vitamin K Antagonist
Z.n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien zur Langzeithaltbarkeit von chirurgischen Aortenklappenprothesen	18
Tabelle 2: ESC/EACTS 2021 Guidelines zum Management von Herzklappenerkrankungen. Empfehlungen für das geeignete Vorgehen bei Dysfunktion der Klappenprothese	24
Tabelle 3: Patientencharakteristika	36
Tabelle 4: Komorbiditäten.....	38
Tabelle 5: Präoperative echokardiographische Befunde	39
Tabelle 6: Operative Daten	41
Tabelle 7: Echokardiographische Ergebnisse der Re-SAVR Kohorte	44
Tabelle 8: Echokardiographische Ergebnisse der ViV-TAVI Kohorte.....	44
Tabelle 9: Postoperative echokardiographische Ergebnisse im Vergleich	45
Tabelle 10: Postoperativer Verlauf und Komplikationen	48
Tabelle 11: Aufenthaltsdauer, Entlassung und 30 Tage Outcome	49
Tabelle 12: Langzeit Outcome	50
Tabelle 13: Multivariate Analyse: Auswahl des Therapieverfahrens.....	52
Tabelle 14: Univariate Analyse: Risikofaktoren Mortalität	53
Tabelle 15: Multivaririate Analyse: Risikofaktoren Mortalität.....	54
Tabelle 16: Patientencharakteristika und Komorbiditäten.....	79
Tabelle 17: Operative Daten und echokardiographisches Outcome	80
Tabelle 18: Postoperativer Verlauf, Komplikationen und 30 Tages Outcome.....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel einer mechanischen Aortenklappenprothese.....	12
Abbildung 2: Beispiel eine biologischen Aortenklappenprothese	14
Abbildung 3: Beispiel einer TAVI-Prothese	16
Abbildung 4: Aortenklappenprothesendysfunktion	19
Abbildung 5: Beispiel einer degenerierten Aortenklappenprothese.....	20
Abbildung 6: Beispiel einer ViV-TAVI Implantation.....	28
Abbildung 7: Studiendesign.....	30
Abbildung 8: Verwendete Prothesentypen.....	42
Abbildung 9: Postoperative Gradienten in Abhängigkeit der SAVR Prothesengröße.....	46
Abbildung 10: Kaplan-Mayer Überlebenskurven.....	51

1 Einleitung

1.1 Die Pathologie der Aortenklappe

Die defekte Aortenklappe ist das häufigste Herzklappenvitium im Erwachsenenalter, die Inzidenz steigt aufgrund höherer Lebenserwartung und demographischem Wandel in den letzten Jahren stetig an. So benötigen allein in Deutschland jährlich über 30000 Menschen einen Ersatz der defekten Klappe (1). Die Ursachen sind vielfältig. Generell unterscheidet man zwischen angeborenen, strukturell/degenerativen und infektiösen Entstehungsmechanismen (2,3). Die gängigste Klassifikation erfolgt nach der zugrundeliegenden Pathophysiologie. Der mit Abstand häufigste Defekt ist die Aortenklappenstenose, gefolgt von der Aortenklappeninsuffizienz und der Kombination aus beidem, dem kombinierten Aortenklappenvitium (2,3). Muss die defekte Klappe ersetzt werden, steht zum einen die Möglichkeit eines operativen Verfahrens mittels Ersatzes durch mechanische oder biologische Prothese, zum anderen das interventionelle Verfahren mittels Transkatheterersatz zur Verfügung. Details zu Indikation, Schweregradeinteilung und Wahl des geeigneten Therapieverfahrens können den entsprechenden Guidelines der European Society of Cardiology und der European Association for Cardiothoracic Surgery entnommen werden (3).

1.2 Der Aortenklappenersatz

Der operative Ersatz von Herzklappen blickt auf eine lange Tradition zurück. Die erste erfolgreiche Implantation einer Kunstklappe in Aortenposition gelang 1960 Dwight Harken und markierte den Beginn der modernen Herzklappenchirurgie (4). Die Erfindung der Doppelkippsscheibenklappen im Jahre 1965 geht auf Clarence Lillehei zurück, die 1977 von St. Jude Medical entwickelte Aortenklappe ist in ähnlicher Form noch immer in Verwendung (4).

1.2.1 Der mechanische Aortenklappenersatz

Die heutzutage verwendeten mechanische Doppelflügelklappen aus Pyrolytcarbon zeichnen sich durch günstige Hämodynamik, niedrige Komplikationsraten und hohe Lebensdauer aus. So konnte in Studien gezeigt werden, dass 10 Jahre postoperativ in 95 % und nach 15 Jahren in 84-94 % der Fälle keine Reoperation notwendig geworden war (5,6). Aufgrund erhöhter Thrombogenität der verwendeten Materialien, Scherstress entlang der Klappenflügel und Spühljets um die Gelenkpunkte die zu Hämolyse und Aktivierung der Blutgerinnung führen, benötigen die Patienten eine lebenslange Antikoagulationstherapie mit Vitamin K

Antagonisten um die Bildung von Blutgerinnseln zu vermeiden (6,7). Das mit einem Ziel INR von 2-3 einhergehende erhöhte Risiko für Blutungsereignisse von 37-51 % innerhalb der ersten 15 Jahre nach Implantation trägt zu einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität bei und ist trotz der potenziell unbegrenzten Lebensdauer der Herzklappen ein häufiger Grund für die Entscheidung gegen eine mechanischen Klappenprothese (6,7). Auch das Risiko von thromboembolischen Ereignissen von 2.7 bis 3.7 % liegt deutlich über dem von biologischen Prothesen (7). Aus diesen Gründen wird heutzutage häufig auf Wunsch vergleichsweise junger und gut informierter Patienten die Implantation einer biologischen Klappe in der Annahme diskutiert, dass bei erneuter Degeneration der Klappenprothese eine ViV-TAVI mit einem im Vergleich zu einer Reoperation niedrigeren perioperativen Risiko möglich ist. Dieser Trend spiegelt sich auch in Zahlen des Deutschen Herzberichts nieder. So wurden in Deutschland im Jahr 2020 für weniger als 10 % aller chirurgischen Aortenklappenimplantationen mechanische Klappenprothesen verwendet. Die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Entscheidung zugunsten einer mechanischen Klappenprothese können den aktuellen ESC/EACTS Guidelines für das Management von Herzklappenerkrankungen entnommen werden (3).

Abbildung 1: Beispiel einer mechanischen Aortenklappenprothese



Mechanische Aortenklappenprothese SJM Regent von Abbott. Mit freundlicher Genehmigung von Abbott Laboratories.

1.2.2 Der biologische Aortenklappenersatz

Die Entwicklung biologischer Herzklappen geht auf den Herzchirurgen Donald Ross zurück, der ab 1962 Aortenklappen Verstorbener, sogenannte Homografts in der Annahme implantierte, dass über Jahrtausende entwickelte menschliche Klappen bessere biologische und hämodynamische Eigenschaften besitzen als künstliche Klappenprothesen (4). Da Homografts für eine große Zahl an Patienten schwer zu bekommen waren und sich die Konservierung als sehr aufwendig herausstellte, wurde mit der Verwendung von tierischen Klappen begonnen (4). Neben der Verwendung nativer Schweineklappen begann man Anfang der 70er Jahre damit Rinderperikard aufgrund seiner biomechanischen Eigenschaften als potenzielles Klappenmaterial zu identifizieren, um mithilfe eines Kunststoffgerüsts eine anatomisch möglichst korrekt konstruierte Klappenprothese zu designen (4). An diesem Konzept wird seit den 1980er Jahren mit vielen biochemischen und biomechanischen Innovationen bis heute weitergearbeitet, immer mit dem Ziel, die Klappenhaltbarkeit weiter zu verbessern (4). Neben konventionellen Bioprothesen, die mit mehreren Einzelnähten im Aortenklappenannulus fixiert werden, gewinnen seit einigen Jahren sogenannte Rapid-Deployment Aortenklappenprothesen zunehmend an Beliebtheit (8). Prinzipiell stehen zwei Klappentypen zur Verfügung. Die nahtlosen, selbstexpandierenden Bioprothesen Perceval und Perceval Plus sowie die konventionelle Bioprothese Edwards Intuity, die mit einem subvalvulären mittels Ballon expandierbaren Stentrahmen kombiniert ist und zusätzlich mit drei Fixiernähten verankert wird (8). Rapid-Deployment Prothesen ermöglichen kürzere Operations- und Implantationszeiten sowie minimalinvasive Zugänge. Sie sollen die Vorteile der konventionellen Chirurgie, also einer kontrollierten und vollständigen Entfernung der degenerierten Klappe, die Sicherheit und Kontrolle über mögliche Komplikationen und die lange Lebensdauer der Prothesen aus Rinderperikard mit denen der schnelleren und weniger invasiven transkatheter Klappenimplantation kombinieren (8). Ein Nachteil der Rapid-Deployment Prothesen gegenüber konventionellen Bioprothesen ist eine höhere Rate an postoperativer Schrittmacherabhängigkeit (3.7 % versus 8.8 %). Zudem konnte kein positiver Einfluss auf die Krankenhausmortalität nachgewiesen werden (8,9). Eine Überlegenheit gegenüber konventionellen Bioprothesen bestätigte sich bislang nur in einer Metaanalyse hinsichtlich des Auftretens von postoperativem Nierenversagen, des intraoperativen Bedarfs an Blutprodukten und des postoperativen transvalvulären Gradienten (8,10). Auf Basis der aktuellen Datenlage sind weitere große randomisierte Studien für eine generelle

Behandlungsempfehlung erforderlich. Die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Entscheidung zugunsten einer biologischen Klappenprothese können den aktuellen ESC/EACTS Guidelines für das Management von Herzklappenerkrankungen entnommen werden (3).

Abbildung 2: Beispiel eine biologischen Aortenklappenprothese



Links: Biologische Aortenklappenprothese Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease. Rechts: Biologische rapid-deployment Aortenklappenprothese Edwards Intuity Elite. Mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences.

1.2.3 Der transkatheter Aortenklappenersatz

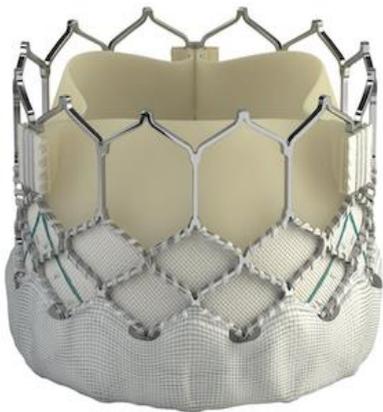
Die Transkatheter-Klappenoperation ist der bislang letzte Schritt in der Evolution des Herzklappenersatzes und wurde erstmalig im Jahr 2000 von Philipp Bonhoeffer in Form eines Pulmonalklappenersatz bei einem Kind durchgeführt. Die erste transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) erfolgte 2 Jahre später durch Alain Cribier (4). Durch einen Zugang in der Leistenarterie wird die gefaltete (gecrimte) Herzklappe mittels Katheter über die Aorta an die Stelle der defekten Aortenklappe vorgeschoben und dort aufgedehnt, sodass die native Klappe an die Aortenwand gedrückt und die Klappenprothese im linksventrikulären Ausflusstrakt aufgespannt und verankert wird. Alternativ kann bei ungeeigneter Gefäßsituation die Implantation über die Herzspitze mittels einem wenige Zentimeter langen Schnitt im Bereich der linken Thoraxwand erfolgen. Auf Narkose, Sternotomie, Kardioplegie sowie den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kann verzichtet werden, sodass die TAVI im Vergleich zum SAVR das wesentlich schonendere Verfahren darstellt (4,8,11). Trotz der genannten Vorteile weist auch die TAVI ein relevantes eingriffsspezifisches Risiko- und

Komplikationsprofil auf. Da die native Klappe nicht exzidiert, sondern verdrängt wird ergeben sich Risiken wie ausgeprägte paravalvuläre Leckage, Schlaganfall durch Embolisation von Kalk oder Klappenbestandteilen, Dislokation der nativen Klappensegel mit Verlegung der Koronarostien, Anulusruptur und Klappendislokation. Neben den klappenassoziierten Komplikationen kann es aufgrund des arteriellen Zugangs in der Leiste zu Gefäßkomplikationen und Blutungen kommen (8,11). Zudem erhalten Patienten nach TAVI aufgrund des Stentgerüsts und einem damit in Verbindung gesehenen vermehrten Auftreten von meist asymptomatischen Klappenthrombosen (bis zu 23 %) im Gegensatz zu Patienten nach SAVR, eine sechsmonatige duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (8,12).

Zunächst als letzte Therapieoption für ältere, inoperable oder Hochrisikopatienten angewendet, konnte unter anderem in der PARTNER 2 und SURTAVI Studie gezeigt werden, dass die TAVI gegenüber dem SAVR bei Patienten mit hohem bis mittlerem Risikoprofil überlegen ist (13–15). Somit wird in den 2021 ESC/EACTS Guidelines für das Management von Herzklappenerkrankungen aufgrund geringerer Komplikationsraten, Invasivität und kürzerer postoperativer Erholungszeit bei Patienten mit hohem Risikoprofil (Alter > 75 Jahre, EuroScore II/STS-PROM > 8 %) die Implantation einer TAVI empfohlen. Bei Patienten mit mittleren Risikoprofil (EuroScore II/STS-PROM > 4 %) soll die Entscheidung anhand patientenindividueller klinischer, anatomischer und technischer Gegebenheiten im Heart Team getroffen werden (3). Dies spiegelt sich auch in den Operationszahlen wider. So werden in Deutschland jährlich inzwischen mehr als doppelt so viele TAVI Interventionen als konventionell chirurgische Aortenklappenersätze durchgeführt (1). Die 2019 veröffentlichte PARTNER 3 Studie zeigte, dass die TAVI dem konventionell chirurgischen Klappenersatz im kurzen Nachbeobachtungszeitraum auch bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil (Alter < 75, EuroScore II/STS-PROM < 4 %) zumindest ebenbürtig ist (14). Dreißig Tage nach TAVI zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate an Schlaganfällen, neuauftretendem Vorhofflimmern, eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer sowie eine niedrigere Mortalität. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in Bezug auf schwere vaskuläre Komplikationen, die Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation sowie mittelschwerer als auch schwerer paravalvulärer Insuffizienz (14). Trotz der positiven Ergebnisse im kurzen Nachbeobachtungszeitraum betonen Kritiker, dass bei niedrigem Risikoprofil und damit oft deutlich jüngeren Patienten von einer höheren Lebenserwartung auszugehen ist, sodass

Haltbarkeit und Langzeitergebnisse von entscheidender Bedeutung sind und stärker in den Fokus gerückt werden sollten. So sind die Auswirkungen von Material, dünneren Klappensegeln zur Minimierung des Implantationsdurchmessers und Crimping auf die Haltbarkeit der Prothese bislang nicht ausreichend untersucht (8,11). Auch eine möglicherweise eingeschränkte Haltbarkeit der Klappenprothese bei unvollständiger oder asymmetrischer Entfaltung des Klappenrahmens und damit einhergehender zusätzlicher mechanischer Belastung der Klappensegel wird diskutiert (8,16). Die Frage nach dem für den einzelnen Patienten geeigneten Verfahren wird somit häufig Gegenstand kontroverser Diskussion im Heart Team. Entsprechende Handlungsempfehlungen können den zuletzt 2021 veröffentlichten ESC/EACTS Guidelines zum Management von Herzklappenerkrankungen entnommen werden (3).

Abbildung 3: Beispiel einer TAVI – Prothese



Links: Transkatheter Aortenklappenprothese Edwards SAPIEN 3. Rechts: Transkatheter Aortenklappenprothese Edwards SAPIEN ultra. Mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences.

1.3 Aortenklappenprothesendysfunktion

1.3.1 Haltbarkeit von Aortenklappenprothesen

In den letzten Jahren wird aufgrund von erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse, einer lebenslang notwendigen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten und dem damit erhöhten Blutungsrisiko nach Implantation einer mechanischer Klappenprothese zunehmend auch bei jüngeren Patienten insbesondere in Aortenposition auf biologische Klappenprothesen gesetzt, obwohl Reoperationen bei Patienten mit biologischen Klappenprothesen bereits bei 60-jährigen Patienten etwa achtmal häufiger sind als bei denjenigen mit mechanischen Klappenprothesen (25 % versus 3 %) (6). Bei einer Vielzahl unterschiedlicher biologischer Prothesenmodelle, die einer ständigen Weiterentwicklung unterliegen, sind Nachverfolgungszeiträume kurz, Langzeitprognosen kaum möglich und werden oft ausschließlich anhand der Notwendigkeit von Reinterventionen erstellt. Informationen über Beginn und Progress einer Prothesendegeneration bleiben meist verborgen, das Wissen um Ursachen und therapeutische Möglichkeiten begrenzt (17). Es sollte jedoch beachtet werden, dass die alleinige Betrachtung der Notwendigkeit eines erneuten Klappenersatzes, die tatsächliche Inzidenz der Klappendegeneration erheblich unterschätzen kann (17). So konnten in Studien anhand von Reoperationsdaten zwar akzeptable Klappendegenerationsraten von 2-10 % nach 10 Jahren, 10-20 % nach 15 Jahren und ca. 40 % nach 20 Jahren gezeigt werden (16,18–20). Echokardiographische Daten zeigen jedoch wesentlich höhere Inzidenzen struktureller Klappendegeneration von 10-30 % nach 5-10 Jahren (19,21–24). Eine Metaanalyse von 12 Studien zeigte bei insgesamt 7603 Patienten mit einer echokardiographisch als schwere Stenose oder Insuffizienz definierten Prothesendegeneration eine kumulative Inzidenz von 6.0 % nach 10 Jahren, 19.3 % nach 15 Jahren und 48.0 % nach 20 Jahren (25,26). Eine Übersicht über weitere Studien zur Langzeithaltbarkeit von chirurgischen Aortenklappenprothesen ist in Tabelle 1 dargestellt (17). Eine frühe Degeneration der Klappenprothese macht die Notwendigkeit eines erneuten Klappenersatzes insbesondere bei jüngeren Patienten wahrscheinlich. So beträgt das kumulative Reoperationsrisiko nach Implantation einer konventionellen biologischen Aortenklappe ca. 45 % für Patienten im Alter von 50 Jahren, 25 % für Patienten im Alter von 60 Jahren und 10 % für Patienten im Alter von 70 Jahren (6). Zu beachten ist, dass die genannten Zahlen nicht zwischen unterschiedlichen Klappenprothesen unterscheiden, die sich in ihrer Haltbarkeit zum Teil erheblich unterscheiden. Die Ursachen der

Prothesendysfunktion sind vielfältig und werden in der Literatur oft nicht einheitlich definiert und kategorisiert. Hilfe bietet die von der American Association for Thoracic Surgery (AATS), der Society of Thoracic Surgeons (STS) und der EACTS veröffentlichten Leitlinie zur Definition und Dokumentation von Morbidität und Mortalität nach Herzklappeneingriffen. Unterteilt wird hier in strukturelle Klappendegeneration, nicht strukturelle Klappendegeneration, Prothesenendokarditis sowie andere Ursachen wie Klappenthrombosen, Embolien und Blutungen (siehe Abbildung 4) (27).

Tabelle 1: Studien zur Langzeithaltbarkeit von chirurgischen Aortenklappenprothesen

Autor	Jahr	Patienten	Prothese	Resultate
David et al. (28)	2010	1134	Hancock II	Überleben: 19±2 %/7±3 % nach 20/25 Jahren Ohne SVD ^a : 63±4 % nach 20 Jahren Ohne ReOp: 65±4 % nach 20 Jahren
Mohammadi et al. (29)	2012	430	Freestyle	Überleben: 60 %/35 % nach 10/15 Jahren Ohne ReOp: 91 %/75 % nach 10/15 Jahren Ohne ReOp bei SVD ^b : 95.9%/82.3 % nach 10/15 Jahren
Forcillo et al. (30)	2013	2405	Carpentier Edwards	Überleben: 28±2 %/55±2 %/34±2 %/16±2 % nach 5/10/15/ 20 Jahren Ohne ReOp: 98±0.2 %/96±1 %/67±4 % nach 5/10/20 Jahren
Senage et al. (24)	2014	617	Mitroflow	Überleben: 70 % nach 20 Jahren Ohne SVD ^c : 92 % nach 5 Jahren
Bourguignon et al. (19)	2015	2758	Carpentier Edwards	Überleben: 14±2 % nach 20 Jahren Prothesenbezogenes Überleben: 64±4 % nach 20 Jahren Ohne SVD ^d : 79±2 %/49±5 % nach 15/20 Jahren Ohne ReOP bei SVD ^d : 84±2 %/54±5 % nach 15/20 Jahren
Johnstone et al. (18)	2015	12569	Carpentier Edwards	Ohne ReOp bei SVD ^a : 2 %/15 % nach 10/20 Jahren

SVD: Strukturelle Klappendegeneration

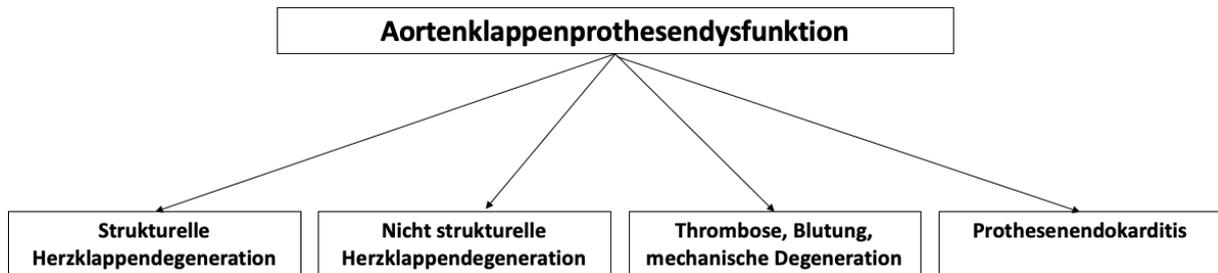
^aUndefiniert.

^bDefiniert als jede Funktionsstörung der Klappenprothese, ausgenommen Infektion oder Thrombose.

^cDefiniert als Progression des Protheseninsuffizienz > 30 mmHg in Verbindung mit einer verringerten effektiven Öffnungsfläche < 1 cm² oder einer Protheseninsuffizienz > 2/4.

^dDefiniert als schwere Aortenstenose (mittlerer transvalvulärer Gradient > 40 mmHg) oder schwere Aorteninsuffizienz (effektive regurgitierende Öffnungsfläche > 0,30 cm², Vena contracta > 0,6 cm). Übersetzung aus dem Englischen aus "Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)" (17)

Abbildung 4: Aortenklappenprothesendysfunktion

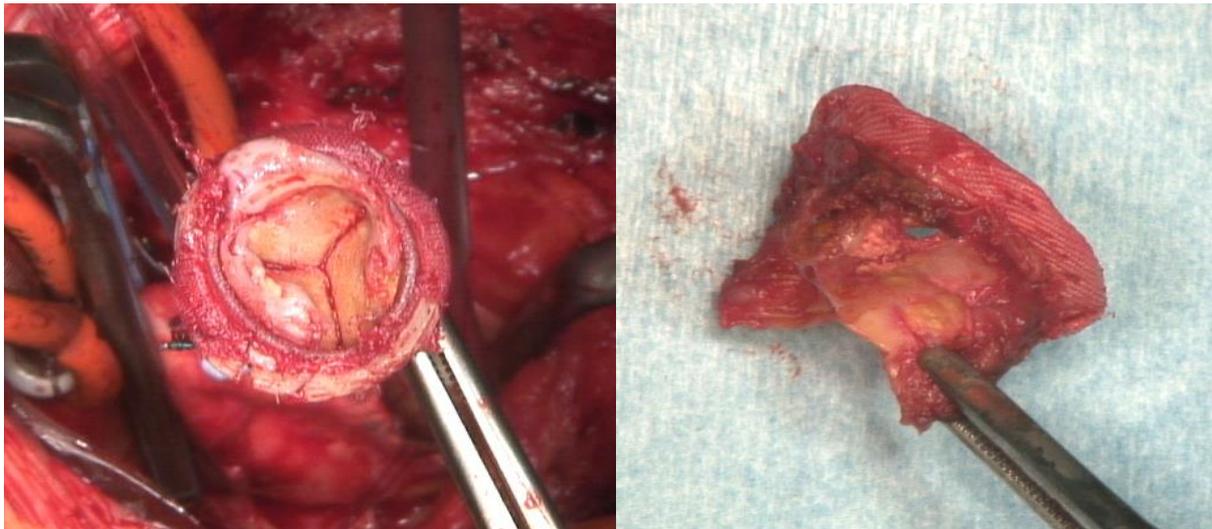


Ursachen für die Entstehung einer Aortenklappenprothesendysfunktion (17).

1.3.2 Strukturelle Herzklappendegeneration

Die strukturelle Prothesendegeneration umfasst eine Funktionsstörung oder strukturelle Veränderung der Klappenprothese selbst (mit Ausnahme von Infektionen oder Thrombosen), die durch klinische oder bildgebende Untersuchung, erneute Operation oder Autopsie festgestellt wird. Hierzu zählen beispielsweise Verschleiß oder Fraktur des Klappenrings, Verkalkung oder Einreißen der Klappensegel sowie Defekt der Klappennähte (21). Zu den Risikofaktoren zählen junges Patientenalter, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, erhöhtes Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-Verhältnis im Plasma, erhöhte lipoproteinassoziierte Phospholipase A2 und Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin 9 Serumspiegel, Niereninsuffizienz, erhöhtes Calcium-Phosphor-Produkt und Hyperparathyreoidismus (16,22,23,31–33). Zu den prothesenbezogenen Faktoren, die eine strukturelle Klappendegeneration beschleunigen können, gehören eine kleine Prothesengröße, Patient-Prosthesis Mismatch (PPM), fehlende Antimineralisierungsbehandlung sowie Klappenmodelle früher Generationen (16,22,24,32,34,35).

Abbildung 5: Beispiel einer degenerierten Aortenklappenprothese



Links: Destruierte biologische Aortenklappenprothese nach Explantation. Zu erkennen sind strukturelle Veränderungen im Bereich des Klappenrings sowie der Klappensegel. Rechts: Seitliche Ansicht einer destruierten Aortenklappenprothese. Zu erkennen sind strukturelle Veränderungen ausgehend vom Klappenring sowie ein Defekt im Bereich eines Klappensegels.

1.3.2.1 Kalzifikation und mechanische Degeneration

Zu den häufigsten Ursachen der strukturellen Klappendegeneration zählt eine Kombination aus kalzifizierenden Degenerationsprozessen und wiederholter mechanischer Belastung (21). Ursache für kalzifizierende Prozesse sind häufig Entzündungsreaktionen im Bereich der Klappenkomponenten beispielsweise aufgrund einer thrombotischen Ablagerung, oxidierten Lipiden oder einer geschwächten Immunabwehr (21). Hinzu kommt, dass biologische Klappenprothesen heutzutage mit Glutaraldehyd behandelt werden, um die Antigenität des Xenografts zu verringern und eine chemische Stabilisierung der Klappensegel durch Quervernetzung der Kollagenmoleküle zu erreichen (21). Die hierbei induzierte Membranbeschädigung führt jedoch zu einem vermehrten Calciumeinstrom in die Zellen der Klappensegel, wodurch in der Kombination mit Phospholipiden der Zellmembran die Entstehung von Calciumkristallen begünstigt wird. Folglich kommt es zu einer Verdickung und Versteifung der Klappensegel, was wiederum zu Koaptationsstörung und bei anhaltender mechanischer Belastung zu Rissbildung oder Perforation der Segel führen kann (21,36). Eine erhöhte mechanischen Belastung aufgrund von Hypertonie oder einem ausgeprägten PPM können dies, genauso wie ein gestörter Kalzium/Phosphat Haushalt aufgrund von Nierenfunktionsstörung, Hyperparathyreoidismus oder Osteoporose zusätzlich beschleunigen (21,22,31,34).

1.3.2.2 Immunologisch assoziierte Degeneration

Trotz der Behandlung mit Glutaraldehyd sind Bioprothesenklappen möglicherweise nicht vollständig immunologisch inert. Xenogene Restantigene könnten humorale und zelluläre Immunantworten auslösen, die zu einer Gewebemineralisierung oder Destruktion führen. Ein kompetentes Immunsystem könnte somit auch die höhere Inzidenz an struktureller Degeneration in jüngeren Patientenpopulationen erklären (21,37).

1.3.2.3 Inflammatorisch assoziierte Degeneration

Nicht nur native Aortenklappen können von atherosklerotischen Umbauprozessen betroffen sein. Auch in biologischen Klappensegeln kann es aufgrund Lipidvermittelter Entzündungsreaktionen zur Freisetzung von Metalloproteasen kommen, die einen Abbau der Kollagenfasern und damit Destruktion des Prothesenmaterials verursachen können (21,38). Studien deuten darauf hin, dass bei bis zu 15 % der Patienten eine Klappenthrombose auftritt. Obwohl die Thrombose der Bioprothesenklappe in den meisten Fällen mittels adäquater Antikoagulation vollständig reversibel ist, kann es zu einer Entzündungsreaktion am Segelgewebe mit anschließender Fibrosierung und Verkalkung kommen (21,39). In ähnlicher Weise könnte eine infektiöse Endokarditis, selbst wenn sie erfolgreich mit einer Antibiotikatherapie behandelt wird, zu einer beschleunigten strukturellen Degeneration führen. Primär nicht strukturelle Degenerationsprozesse wie Klappenthrombose oder Endokarditis können also eine strukturelle Degeneration hervorrufen oder zumindest beschleunigen (21,39).

1.3.2.4 Klassifikation struktureller Herzklappendegeneration

Hilfe bei der Klassifikation der strukturellen Klappendegeneration bietet das Konsensuspapier der European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (17). Der Einfachheit halber wird in zwei Schweregrade unterteilt. Zum einen die moderate SVD mit erstens einem mittleren Klappengradienten zwischen 20 mmHg und 40 mmHg, zweitens einer Erhöhung des mittleren Gradienten zwischen 10 mmHg und 20 mmHg von der Baseline nach Implantation oder drittens einer neu aufgetretenen Aortenklappeninsuffizienz bzw. Verschlechterung um 1/4 Schweregrad (17). Die schwere SVD ist definiert als erstens einem mittleren Gradient über 40 mmHg oder zweitens einer Erhöhung

über 20 mmHg von der Baseline, oder drittens einer hochgradigen Klappeninsuffizienz über 2/4 Schweregraden (17).

1.3.3 Nicht strukturelle Herzklappendegeneration

Als nicht strukturelle Prothesendegeneration werden jene Funktionsstörungen bezeichnet, die zu einer Stenose/Insuffizienz der betroffenen Prothese oder einer klinisch bedeutsamen intravasalen Hämolyse führen, deren Ursachen jedoch nicht auf das Prothesenmaterial selbst zurückzuführen sind (17). Beispiele für eine nichtstrukturelle Klappendegeneration sind Stenosierung oder Blockierung der Klappensegel durch Pannus, Gewebe oder Naht, paravalvuläre Leckage, PPM sowie fehlerhafte Positionierung oder Implantation (17). Die paravalvuläre Leckage tritt bei 1 bis 3 % der Patienten nach Aortenklappenersatz auf und stellt eine Verbindung von Ausflusstrakt und proximaler Aorta zwischen Klappenprothesenring und nativem Aortenannulus dar, sodass es abhängig von der Größe zu einer hämodynamisch relevanten Insuffizienz an der Klappenprothese vorbei kommt (17). Ein PPM tritt auf, wenn dem betroffenen Patienten eine für seine Körpergröße zu kleine Klappenprothese implantiert wird. Basierend auf klinischen Beobachtungsstudien besteht ein schweres PPM bei einer indexierten effektiven Öffnungsfläche (iEOA) $< 0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (40). Die Inzidenz der PPM nach SAVR unterliegt starken Schwankungen. Bei einer Metaanalyse von 34 Beobachtungsstudien an insgesamt 27186 Patienten konnte eine Gesamtprävalenz von 44 % berechnet werden, mit einer ausgeprägten Variabilität des schweren PPM von 0.5 % bis 62 %. Die genauen Gründe für diese großen Abweichungen sind unklar, Ursachen werden in einer deutlich differierenden Patientenselektion und Variabilität in der Diagnosestellung vermutet (17,40).

1.3.4 Prothesenendokarditis

Die Prothesenendokarditis tritt bei 3-4 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der Primäroperation auf und betrifft mechanische und bioprothetische Klappen gleichermaßen. Die frühe Form der Prothesenendokarditis tritt im 1. Jahr und vor allem in den ersten 2 Monaten nach der Operation auf, sie ist in den meisten Fällen auf Koagulase negative Staphylokokken oder Staphylokokkus aureus zurückzuführen (41). Danach entspricht das Erregerspektrum dem nativer Klappen (41). Die Diagnose einer Klappenendokarditis wird anhand von 3 Kriterien gestellt. Erstens: Reoperation mit Anzeichen von Abszess, paravalvulärer Leckage, Eiter oder Vegetation, die durch histologische oder bakteriologische

Untersuchungen als Folge einer Infektion bestätigt wurden. Zweitens: Autopsiebefunde von Abszessen, Eiter oder Vegetation, die eine reparierte oder ersetzte Klappe betreffen. Drittens: bei fehlender Reoperation oder Autopsie, die Erfüllung der Duke-Kriterien für Endokarditis (41). In der Regel ist eine technisch anspruchsvolle und risikoreiche Reoperation notwendig, zudem besteht eine hohe Rezidivrate zwischen 6-15 %. Die Mortalität der Prothesenendokarditis ist hoch, insbesondere im Falle einer S. aureus Infektion, bei der die 1-Jahres-Mortalität bei knapp 50 % liegt (27,41).

1.3.5 Klappenthrombose, Embolien, Blutungen

Die Klappenthrombose ist definiert durch einen nicht durch Infektion verursachten Thrombus an oder in der Nähe der operierten Klappe, der die Klappenfunktion beeinträchtigt, den Blutfluss durch die Klappe behindert, oder groß genug ist, um eine Behandlung zu rechtfertigen (27). Die Inzidenz von bioprothetischen Klappenthrombosen ist wenig untersucht. Analysen zu Folge tritt sie in 0.3 % der Fälle nach Bioprothesenimplantation auf und liegt damit deutlich unter der Inzidenz nach mechanischem Aortenklappenersatz (42). Als potenziell prothesenassoziierte Embolie wird jedes embolische Ereignis bezeichnet, das unmittelbar nach der perioperativen Phase auftritt, sich in Form einer transienten ischämischen Attacke, Schlaganfall oder eines nicht zerebralen embolischen Ereignisses manifestiert und nicht auf eine andere Ursache wie einen akuten thrombotischen Verschluss, Atheroembolie oder Dissektion zurückzuführen ist (27). Als Blutungsereignis nach Aortenklappenersatz wird jede größere innere oder äußere Blutung gewertet, die Bluttransfusion, Krankenhausaufenthalt oder bleibende Schädigungen bzw. Tod zur Folge hat, unabhängig davon, ob die betroffenen Patienten Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen (27). Studien zufolge beträgt die Inzidenz bei Patienten nach Aortenklappenersatz bis zu 32 % (7).

1.3.6 Indikation zum Re-Aortenklappenersatz

Empfehlungen zur Therapie der Bioprothesendysfunktion bietet die zuletzt 2021 aktualisierten Leitlinie zum Management von Herzklappenerkrankungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association für Cardio Thoracic Surgery (EACTS) (3). Innerhalb der Empfehlung wird unterschieden in Klappenthrombose, Hämolyse und

paravalvuläre Leckage sowie Prothesendysfunktion. Entsprechende Empfehlungen und Empfehlungsgrade sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (3).

Tabelle 2: ESC/EACTS 2021 Guidelines zum Management von Herzklappenerkrankungen. Empfehlungen für das geeignete Vorgehen bei Dysfunktion der Klappenprothese

Thrombose einer Bioprothese		
Bei Thrombose einer bioprothetischen Klappe wird eine Antikoagulation mit einem VKA und/oder UFH empfohlen, bevor eine erneute Intervention erwogen wird.	I	C
Bei Patienten mit einer Verdickung der Klappensegel und einer eingeschränkten Bewegung der Klappensegel, die zu erhöhten Gradienten führt, sollte eine Antikoagulation erwogen werden, zumindest bis zur Rückbildung.	Ila	B
Hämolyse und paravalvuläre Leckage		
Eine Reoperation wird empfohlen, wenn eine paravalvuläre Leckage mit einer Endokarditis zusammenhängt oder eine Hämolyse verursacht, die wiederholte Bluttransfusionen erfordert oder zu schweren Symptomen einer Herzinsuffizienz führt.	I	C
Ein Transkatheterverschluss sollte bei geeigneten paravalvulären Leckagen mit klinisch signifikanter Insuffizienz und/oder Hämolyse bei Patienten mit hohem oder exorbitantem Operationsrisiko erwogen werden.	Ila	B
Die Entscheidung über einen Transkatheter- oder chirurgischen Verschluss klinisch signifikanter paravalvulärer Leckagen sollte auf der Grundlage des Risikostatus des Patienten, der Leckagemorphologie und der lokalen Expertise erwogen werden.	Ila	C
Bioprothesen-Versagen		
Eine Reoperation wird bei symptomatischen Patienten mit signifikantem Anstieg des transprothetischen Gradienten (nach Ausschluss einer Klappenthrombose) oder einer hochgradigen Insuffizienz empfohlen.	I	C
Die transfemorale Transkatheter-valve-in-valve-Implantation in Aortenposition sollte vom Herzteam in Abhängigkeit von anatomischen Überlegungen, Eigenschaften der Prothese und bei Patienten mit hohem Operationsrisiko oder inoperablen Patienten erwogen werden.	Ila	B
Eine Transkatheter-valve-in-valve-Implantation in Mitral- und Trikuspidalstellung kann bei ausgewählten Patienten mit hohem Risiko für eine chirurgische Reintervention erwogen werden.	Ilb	B
Bei asymptomatischen Patienten mit erheblicher Prothesenfehlfunktion sollte eine Reoperation erwogen werden, wenn das Operationsrisiko gering ist.	Ila	C

***Empfehlungsgrade: Grad I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist; Grad II: Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer*

diagnostischen Maßnahme (Grad IIa: Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen/Effektivität einer Maßnahme, Grad IIb: Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenz/Meinung belegt); Grad III: Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann.

****Evidenzgrade: Grad A: Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen. Grad B: Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien. Grad C: Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.*

Übersetzung der „2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“ durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (3).

1.4 Therapieoptionen bei Bioprothesendysfunktion

1.4.1 Erneuter chirurgischer Aortenklappenersatz

Der erneute chirurgische Klappenersatz gilt als Standardtherapie im Falle einer Prothesendysfunktion. Bei weltweit mehr als 200.000 implantierten Herzklappenprothesen allein in Aortenposition machen Reoperationen aufgrund einer Prothesendysfunktion heutzutage einen nicht unerheblichen Teil herzchirurgischer Eingriffe aus (43). Ein erneuter chirurgischer Aortenklappenersatz als Reoperation ist technisch anspruchsvoll, betrifft häufig ältere Patienten und ist daher mit einem höheren perioperativen Risiko verbunden als der primäre Klappenersatz. Dies bestätigen Daten der Society of Thoracic Surgeons (STS) Adult Cardiac Surgery Database (ACSD) aus den Jahren 2011 bis 2013. Hier zeigt sich eine mit knapp 4.6 % in etwa doppelt so hohe Sterblichkeit nach Re-SAVR gegenüber 2.2 % beim primären Ersatz (43). Zudem zeigt sich ein kombiniertes Ergebnis aus operativer Sterblichkeit und schwerer Morbidität von 21.6 % gegenüber 11.8 % beim primären Ersatz. Dies lässt sich anhand von Zahlen aus der multizentrischen RECORD Studie aus 7 europäischen Zentren mit einer Mortalität von 5.2 % bestätigen (43).

Zusammengefasst zeigen die postoperativen Ergebnisse der ACSD Studie des Re-SAVR im Vergleich zum primären SAVR folgende Ergebnisse: Patienten nach Re-SAVR hatten eine höhere Inzidenz aller sekundären Endpunkte wie Schlaganfall (1.9 % vs. 1.4 %), Nierenversagen (4.2 % vs. 2.5 %), Schrittmacherpflicht (11.0 % vs. 4.3 %) und Reoperation aufgrund von Blutung/Tamponade (3.9 % vs. 3.2 %) (43). Die Inzidenz vaskulärer Komplikationen war insgesamt eher gering, in der Re-SAVR-Gruppe jedoch höher (0.06% vs. 0.01 %, $p = 0.037$) (43). Die Re-SAVR-Gruppe hatte auch eine höhere Inzidenz postoperativer Bluttransfusionen (53.7 % vs. 38.2 %) und eine längere postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer (Median 7 vs. 6 Tage) (43). Das auch ein vergleichsweise

etabliertes Verfahren noch immer Verbesserungspotential hat, zeigen Daten aus der ACSD Studie. So berichteten Brown und Kollegen über Ergebnisse nach primärem SAVR im Zeitraum von 1997 bis 2006, in dem sich die Mortalität von 3.4 %, im Jahr 1997 auf 2.6 % im Jahr 2006 reduzierte (43). Ein Trend der sich in den Daten aus dem Zeitraum 2011 bis 2013 auf eine Mortalität von 2.2 % fortsetzte. Eine positive Entwicklung, die auf weitere Fortschritte in Operationstechnik und postoperativen Management hoffen lässt (43).

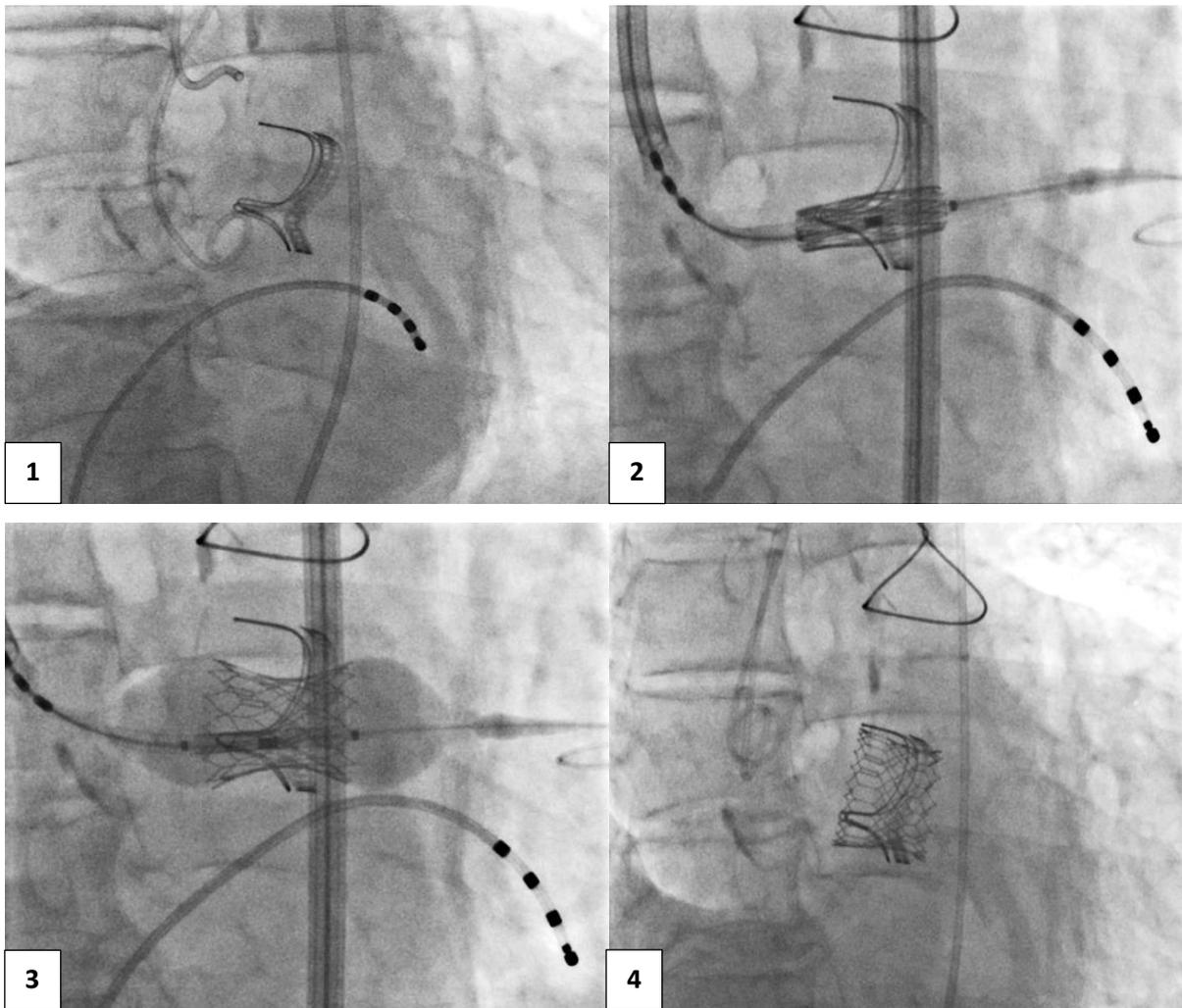
1.4.2 Valve in Valve transkatheter Aortenklappenersatz

Die ViV-TAVI ist im Vergleich zum Re-SAVR ein deutlich weniger invasives Verfahren und hat sich in den letzten Jahren bei erneuter Degeneration der Klappenprothese nach initialem herzchirurgischem Aortenklappenersatz als alternativer Ansatz zum erneuten konventionellen herzchirurgischen Aortenklappenersatz etabliert (44–46). Auch deswegen zeigt sich in den letzten Jahren zunehmend der Trend, bei einem primär konventionellen herzchirurgischen Aortenklappenersatz auch bei jüngeren Patientengruppen unter 55 Jahren biologische Herzklappen mit der Annahme zu implantieren, dass bei erneuter Degeneration der Klappenprothese eine ViV-TAVI im Vergleich zu einer Reoperation mit einem niedrigen perioperativen Risiko möglich ist und damit auf mechanische Herzklappen mit erhöhtem thromboembolischem Risiko und lebenslanger Einnahme von Vitamin K Antagonisten verzichtet werden kann (44–46).

Auch wenn das perioperative Risiko geringer und die kurzfristigen Ergebnisse der TAVI mit denen der konventionellen chirurgischen Therapie vergleichbar erscheinen, existieren bei den von Medtronic und Edwards seit 2015 bzw. 2017 von der FDA zugelassenen Klappenprothesen nur vereinzelt Daten zu perioperativem Risiko, Komplikationen, Funktionalität und insbesondere Langlebigkeit (44,47–49). In Ermangelung randomisierter Kontrollstudien, die die ViV-TAVI mit einem Re-SAVR vergleichen, basieren die meisten Erkenntnisse bisher auf Daten und Metaanalysen aus Beobachtungsstudien, die sich in ihren Ergebnissen zum Teil deutlich unterscheiden. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von Adham Ahmed und Kollegen zeigte sich eine mit 3.1 % geringere 30 Tage Mortalität in der ViV-TAVI Gruppe im Vergleich zu 5.3 % in der Re-SAVR Gruppe (50). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Schlaganfällen, akuter Niereninsuffizienz, Gefäßkomplikationen und Schrittmacherimplantation (50). Patienten, die einen chirurgischen Ersatz erhielten, hatten

ein höheres Risiko für Blutungen. Patienten nach ViV-TAVI hatten ein höheres Risiko für paravalvuläre Leckagen, PPM und zeigten postoperativ deutlich höhere Klappengradienten (50). Prinzipiell unterliegen die bei der ViV-TAVI verwendeten Klappenprothesen den gleichen degenerativen Pathomechanismen wie konventionelle SAVR und TAVI Prothesen, also strukturelle und nicht strukturelle Degeneration, Klappenthrombose und Endokarditis (51,52). Im Vergleich zur TAVR in eine native Aortenklappe zeigten sich erhöhte Inzidenzen für periinterventionelle Komplikationen wie Verlegung der Koronarostien durch dislozierte Segel der degenerierten Klappenprothese und Klappendislokation sowie postinterventionelle Komplikationen wie thrombembolische Ereignisse und erhöhte Gradienten über der Klappenprothese (51,52). Aufgrund dessen sollte insbesondere der Trend hin zur Implantation von biologischen Klappenprothesen in jüngere Patientenpopulationen kritisch hinterfragt werden und eine kontinuierliche Nachverfolgung von Langzeitergebnissen erfolgen (51,52).

Abbildung 6: Beispiel einer ViV-TAVI Implantation



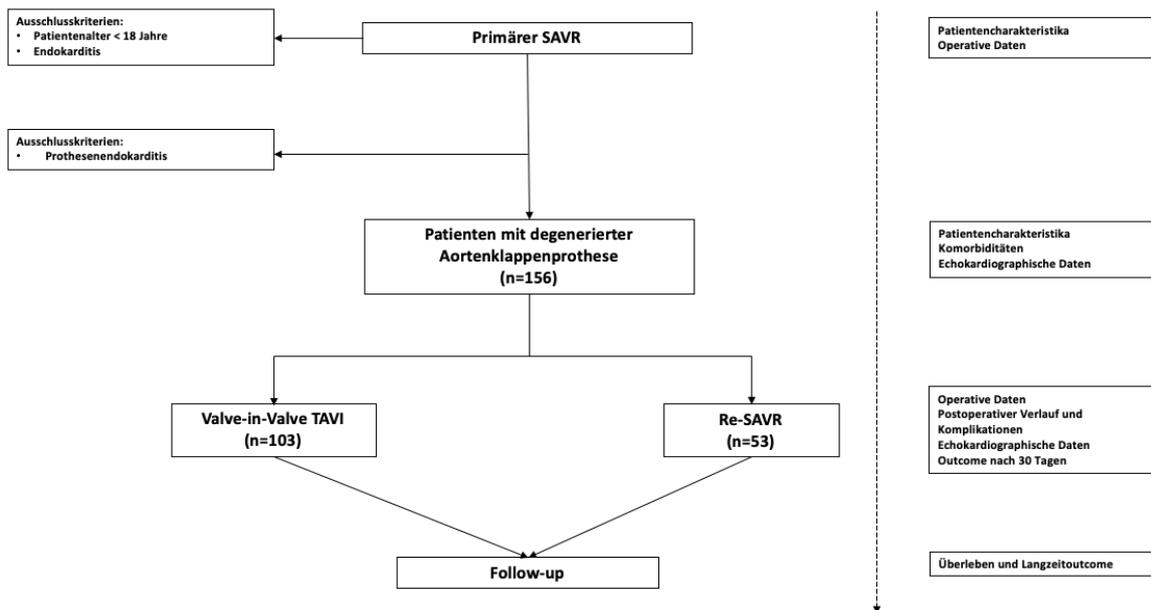
Die Abbildung zeigt die Valve in Valve Implantation einer Edwards SAPIEN Ultra transkatheter Aortenklappenprothese in eine destruierte Carpentier-Edwards PERIMOUNT biologische Aortenklappenprothese in 4 Schritten. Bild 1 zeigt die im Zuge des primären Aortenklappenersatzes implantierte und nun degenerierte biologische Aortenklappenprothese Carpentier-Edwards PERIMOUNT. Bild 2 zeigt, wie die gecrimpte transkatheter Aortenklappenprothese Edwards SAPIEN ultra mittels Katheter in die alte Klappenprothese geschoben wird. Bild 3 zeigt das Aufdehnen der transkatheter Prothese. Bild 4 zeigt die vollständig entfaltete und in der alten biologischen Aortenklappenprothese verankerte transkatheter Prothese.

2 Methodik

2.1 Patientenpopulation

Gegenstand der Studie sind 156 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2015 bis März 2021 an der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie und der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Kardiologie) nach einem primär konventionellen herzchirurgischen Aortenklappenersatz mit anschließender Prothesendysfunktion entweder einem erneuten konventionellen herzchirurgischen Aortenklappenersatz (Re-SAVR) (n = 53) oder einer Valve in Valve transkatheter Aortenklappenimplantation (ViV-TAVI) (n = 103) unterzogen haben. Patienten die sich im Zuge des Aortenklappenersatzes zusätzlichen Eingriffen beispielsweise an der Aorta, weiteren Herzklappen oder einer Myokardrevaskularisation im Sinne eines Kombinationseingriffes unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit nativer Klappenendokarditis als Indikation für den primären Aortenklappenersatz sowie Patienten mit Prothesenendokarditis als Indikation für den Re-Aortenklappenersatz, da sich in beiden Fällen in der Vergangenheit eine 4 bis 6 mal höhere Wahrscheinlichkeit für eine schnelle Klappendegeneration und ein hohes perioperatives Risiko nachweisen ließ (53,54). Weitere Ausschlusskriterien waren Patientenalter < 18 Jahre sowie Schwangerschaft. Um das Patientenkollektiv isoliert hinsichtlich des Aortenklappenersatzes zu betrachten, erfolgte eine Subgruppenanalyse mit Ausschluss von Patienten die einen Kombinationseingriff im Sinne eines zusätzlichen Aortenwurzelersatzes, einer zusätzlichen aortokoronaren Bypassoperation, einer zusätzlichen Mitralklappenrekonstruktion, eines zusätzlichen Mitralklappenersatzes oder eines zusätzlichen Trikuspidalklappenersatzes erhielten. Die vorliegende Studie erhielt unter der Projektnummer 21-0423 ein positives Ethikvotum. Das Studiendesign ist in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

Abbildung 7: Studiendesign



2.2 Ziel der Studie

Ziel dieser retrospektiven Beobachtungsstudie ist es, unsere institutionellen Erfahrungen mit Patienten, die sich nach einem primär konventionellen herzchirurgischen Aortenklappenersatz aufgrund einer Klappenprothesendegeneration entweder einer ViV-TAVI oder einem Re-SAVR unterzogen haben zu überprüfen und die zugrunde liegenden Ursachen sowie die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsstrategien zu analysieren und miteinander zu vergleichen. Die Studie soll uns dabei unterstützen, die Indikationsstellung, das klinische Outcome und die Langzeitprognose dieser Patienten zu verbessern.

2.3 Studiendesign

Bei der vorliegenden Datenanalyse handelt es sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie. Die klinischen Daten der eingeschlossenen Patienten wurden sowohl retrospektiv aus Krankenakten, OP-Berichten, Anästhesieprotokollen, intensivmedizinischen Verlaufsprotokollen, Arztbriefen und klinikinternen Dokumentationssystemen wie auch prospektiv im Rahmen eines telefonischen Follow-up Gesprächs erfasst. Alle dokumentierten Daten wurden vor der Auswertung irreversibel anonymisiert.

2.3.1 Rekrutierungswege und Rekrutierungsmaßnahmen

- Prä-, peri- und postoperativ im Rahmen der Routineversorgung erhobene Daten wurden in pseudonymisierter Form hinzugezogen und retrospektiv betrachtet.
- Bei fehlenden Überlebens- oder klinischen Follow-up Daten erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Patienten. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten wurde eingeholt.

2.3.2 Erhobene Parameter

Patientencharakteristika

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI), EuroScore II, STS-PROM, Daten zur Primär-OP wie Prothesentyp (biologisch vs. mechanisch) und Anzahl von Kombinationseingriffen, Zeit bis zur Sekundär-OP sowie Indikation zur Sekundär-OP (AS, AI, PVL).

Komorbiditäten

- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, insulinabhängiger Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie.
- Kardiovaskuläre Erkrankungen: Vorhofflimmern, Koronare Herzkrankheit (KHK), Z.n. perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA)/Stenting, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage, Z.n. Herzschrittmacherimplantation.
- Sonstige Erkrankungen: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK), Z.n. Schlaganfall, chronische Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) präoperativ.
- Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung: Vitamin K Antagonisten (VKA), neue orale Antikoagulanzen (NOAK), singuläre Thrombozytenaggregationshemmung (SAPT), duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT).

Echokardiographische Befunde

- Vor Sekundäreingriff: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Art und Schweregrad von Herzklappenvitien, Pulmonale Hypertonie, maximaler und mittlerer Gradient über der Aortenklappenprothese, Klappenöffnungsfläche (EOA), paravalvuläre Leckage (PVL).
- Nach Sekundäreingriff: Maximaler und mittlerer Gradient über der Aortenklappenprothese, paravalvuläre Leckage (PVL).

Operative Daten

Bypasszeit, Aortenklemmzeit, Art und Häufigkeit von Kombinationseingriffen, Prothesentyp (biologisch, mechanisch, selbstexpandierend, ballonexpandierend), verwendete Prothesengrößen.

Postoperativer Verlauf und Komplikationen

- Kardiovaskuläre Komplikationen: Reanimation, Verlegung von Koronarostien, neu aufgetretener Myokardinfarkt, neu aufgetretenes Vorhofflimmern.
- Herzrhythmusstörungen: neu aufgetretenes Vorhofflimmern, neu aufgetretener AV-Block/ Schenkelblock, Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation.
- Allgemeine Komplikationen: Blutung, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, sekundäre Thorakotomie, Schlaganfall, Sepsis, Pneumonie, Wundheilungsstörung im OP-Gebiet, Leistenkomplikationen (Wundheilungsstörung oder Nachblutung).
- Organersatzverfahren: neue Notwendigkeit einer Dialyse, IABP, ECMO.

Aufenthaltsdauer, Entlassung und 30 Tages Outcome

Aufenthaltsdauer (Intensivstation, Krankenhausaufenthaltsdauer), Entlassung (Rehabilitationseinrichtung, anderes Krankenhaus, nach Hause), VARC-2 Early Safety, 30 Tage Mortalität.

Langzeitoutcome

Mittleres Follow-up, New York Heart Association Stadium, nach Entlassung neu aufgetretener Herzinfarkt, Schrittmacherimplantation, Krankenhausaufenthalt kardialer Ursache, erneuter Aortenklappeneingriff, schweres Blutungsereignis, neu aufgetretener Schlaganfall, Mortalität.

Berechnung von Patientencharakteristika und Scores

- Body-Surface-Area: $BSA = \sqrt{\text{Größe [cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600}$
- EuroScore II und STS Short Term Risk Calculator: EuroScore II (European System of cardiac operative risk evaluation) und STS-PROM (The Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality) berechnet durch deren offiziellen Onlinekalkulator.
- VARC-2 Early Safety: Berechnet nach Vorgaben des Valve Academic Research Consortium-2. Bewertet werden Mortalität, Schlaganfall, lebensbedrohliche Blutung, akute Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, interventionspflichtige Koronarobstruktion, schwere vaskuläre Komplikationen, Klappenprothesenassoziierte Komplikationen.

2.4 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit Microsoft Excel akquiriert, pseudonymisiert erfasst und unmittelbar nach Abschluss der Datenerhebung vollständig anonymisiert. Anschließend wurden die Daten mit IBM SPSS Version 25 (statistical package for the social sciences) (IBM-SPSS Inc., Armonk, NY, USA) analysiert. Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Verfahren und der exakten Methode von Fisher ausgewertet, kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Überlebensanalyse wurde mit der Kaplan-Meier-Kurve durchgeführt. Die multivariate Analyse zur Erarbeitung von Variablen, die zu einer Präferenz eines Therapieverfahrens führen, wurde mit einer binären logistischen Regression durchgeführt. Uni- und multivariate Analysen zur Identifikation von Risikofaktoren hinsichtlich der Mortalität erfolgten durch eine Cox Regression. Die Daten werden sofern nicht anders angegeben als Mediane mit 1. (25 %) und 3. (75 %) Quartil oder absolute Werte (Prozentsätze) dargestellt. Das Signifikanzniveau wird mit p -Wert kleiner 0.05 definiert. Die Illustrationen wurden mit GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., CA, USA) erstellt.

3 Resultate

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 156 Patienten, die am LMU Klinikum im Zeitraum von Januar 2015 bis März 2021 nach primärem SAVR einen erneuten Ersatz der Aortenklappe entweder als Re-SAVR (n = 53) oder als ViV-TAVI (n = 103) erhalten haben, in die Studie eingeschlossen. Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulation werden in Tabelle 3 dargestellt. Patienten in der ViV-TAVI Kohorte waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Median signifikant älter als diejenigen der Re-SAVR Kohorte (79 (75-83) Jahre vs. 68 (59-77) Jahre, $p < 0.001$). Hinsichtlich des Geschlechts und des Body Mass Index (BMI) ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der ViV-TAVI Kohorte zeigte sich im Median ein signifikant höherer EuroScore II (9.2 (5.4-13.6) vs. 5.7 (3.5-8.5), $p < 0.001$) und STS-PROM Score (4.1 (2.6-6.8) vs. (2.0 (1.3-2.8), $p < 0.001$). In der Re-SAVR Kohorte erfolgte beim Primäreingriff zu 81.1 % ein biologischer, zu 18.8 % ein mechanischer Klappenersatz. In 33.9 % der Fälle erfolgten Kombinationseingriffe wie zusätzliche Aorten-, Herzklappen- oder Bypassoperationen. In der ViV-TAVI Kohorte erfolgten in 48.5 % der Fälle zusätzliche Eingriffe. In der Re-SAVR Kohorte vergingen (9 (5-14.5)) Jahre, in der ViV-TAVI Kohorte (10 (7-12)) Jahre bis zum Sekundäreingriff. In Betrachtung der gesamten Studienkohorte wurde beim primären SAVR in 39.1 % der Fälle eine Klappenprothese ≤ 21 mm implantiert. In der Re-SAVR Kohorte wurde beim primären SAVR in 45.3 % der Fälle eine Klappenprothese ≤ 21 mm implantiert, in der ViV-TAVI Kohorte in 35.9 % der Fälle. Die häufigste Indikation zum erneuten Klappenersatz stellte in der Re-SAVR Kohorte die Aortenklappenstenose (AS) (23 (43.4 %)), gefolgt von kombiniertem Aortenklappenvitium mit führender Stenose (KAKV-führende AS) (10 (18.9 %)), kombiniertem Aortenklappenvitium mit führender Insuffizienz (KAKV-führende AI) (9 (17.0 %)), Aortenklappeninsuffizienz (AI) (7 (13.2 %)) und paravalvulärem Leck (PVL) (4 (7.5 %)). In der ViV-TAVI Kohorte stellte die häufigste Indikation das KAKV-führende AS (43 (41.7 %)), gefolgt von AS (38 (36.9 %)), KAKV-führende AI (17 (16.5 %)) und AI (5 (4.9 %)) dar. Ein PVL trat in der ViV-TAVI Kohorte nicht auf.

Tabelle 3: Patientencharakteristika

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Alter (Jahre)	68 (59-77)	79 (75-83)	< 0.001
Geschlecht (%)			
weiblich	23 (43.4)	44 (42.7)	1.000
männlich	30 (56.6)	59 (57.3)	1.000
Body Mass Index (kg/m²)	25.3 (22.9-28.9)	25.3 (23.3-28.5)	0.855
EuroScore II	5.7 (3.5-8.5)	9.2 (5.4-13.6)	< 0.001
STS-PROM	2.0 (1.3-2.8)	4.1 (2.6-6.8)	< 0.001
Primär-OP (%)			
Biologische KP	43 (81.1)	103 (100)	
Mechanische KP	10 (18.8)	-	
Kombinationseingriff	18 (33.9)	50 (48.5)	
Zeit bis zur Sekundär-OP (Jahre)	9 (5-14.5)	10 (7-12)	0.978
Prothesengrößen SAVR (%)			0.300
≤ 21 mm	24(45.3)	37(35.9)	
> 21 mm	29(54.7)	66(64.1)	
Indikation zur Sekundär-OP (%)			0.688
AS	23 (43.4)	38 (36.9)	
AI	7 (13.2)	5 (4.9)	
KAKV - führende AS	10 (18.9)	43 (41.7)	
KAKV - führende AI	9 (17.0)	17 (16.5)	
PVL	4 (7.5)	0 (0.0)	

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, OP: Operation, KP: Klappenprothese, AS: Aortenklappenstenose, AI: Aortenklappeninsuffizienz, KAKV: Kombiniertes Aortenklappenvitium, PVL: Paravalvuläre Leckage. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.2 Komorbiditäten

In Tabelle 4 werden die Patientenkohorten hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, Begleiterkrankungen sowie der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen gegenübergestellt. In der ViV-TAVI Kohorte zeigten sich gegenüber der Re-SAVR Kohorte signifikant höhere Raten an kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie (99 (96.1 %) vs. 43 (81.1 %), $p = 0.005$) und insulinpflichtiger Diabetes mellitus (22 (21.4 %) vs. 3 (5.7 %), $p = 0.011$). Hinsichtlich Hyperlipoproteinämie zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte sich in der ViV-TAVI Kohorte eine signifikant höhere Rate an koronarer Herzerkrankung (71 (68.9 %) vs. 17 (32.1 %), $p < 0.001$), zudem erfolgte präoperativ signifikant häufiger eine Koronarangioplastie oder Stenting (28 (27.2 %) vs. 6 (11.3 %), $p = 0.025$). Hinsichtlich Vorhofflimmerns, Myokardinfarkt innerhalb von 90 Tagen vor dem Sekundäreingriff sowie Zustand nach Herzschrittmacherimplantation ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bezüglich weiterer Komorbiditäten zeigte sich in der ViV-TAVI Kohorte eine signifikant höhere Rate an chronischer Niereninsuffizienz (56 (54.4 %) vs. 11 (20.8 %), $p < 0.001$) sowie eine signifikant häufigere Einnahme an neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) (31 (30.1 %) vs. 5 (9.4 %), $p = 0.004$). Patienten in der Re-SAVR Kohorte nahmen hingegen signifikant häufiger Vitamin K Antagonisten (VKA) ((17 (32.1 %)) vs. (10 (9.7 %), $p = 0.001$) ein. In Bezug auf stattgehabten Apoplex, cAVK, pAVK, COPD, Dialysepflichtigkeit, Notwendigkeit einer ECMO präoperativ, sowie der Einnahme einer singulären oder dualen Thrombozytenaggregationshemmung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkohorten.

Tabelle 4: Komorbiditäten

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (%)			
Arterielle Hypertonie	43 (81.1)	99 (96.1)	0.005
IADM	3 (5.7)	22 (21.4)	0.011
Hyperlipoproteinämie	38 (71.7)	85 (82.5)	0.182
Kardiovaskuläre Erkrankungen (%)			
Vorhofflimmern	20 (37.7)	42 (40.8)	0.733
KHK	17 (32.1)	71 (68.9)	< 0.001
Z.n. PTCA/Stenting	6 (11.3)	28 (27.2)	0.025
MI (< 90 Tage)	1 (1.8)	5 (4.8)	0.665
Z.n. SM Implantation	5 (9.4)	17 (16.5)	0.431
Sonstiges (%)			
COPD	5 (9.4)	10 (9.7)	1.000
pAVK	2 (3.8)	9 (8.7)	0.335
cAVK	9 (17.0)	29 (28.2)	0.168
Z.n. Apoplex	2 (3.8)	14 (13.6)	0.091
Chronische Niereninsuffizienz	11 (20.8)	56 (54.4)	< 0.001
Dialysepflichtigkeit	0 (0.0)	6 (5.8)	0.096
ECMO präoperativ	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000
AK/TAH (%)			
VKA	17 (32.1)	10 (9.7)	0.001
NOAK	5 (9.4)	31 (30.1)	0.004
SAPT	28 (52.8)	56 (53.3)	0.867
DAPT	1 (1.9)	3 (2.9)	1.000

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, IADM: Insulinabhängiger Diabetes mellitus, KHK: Koronare Herzerkrankung, Z.n.: Zustand nach, PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie, MI: Myokardinfarkt, SM: Schrittmacher, COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, cAVK: zerebrale arterielle Verschlusskrankheit. VKA: Vitamin K Antagonist, NOAK: Neues orales Antikoagulanz, SAPT: Singuläre Plättchenhemmung, DAPT: Duale Plättchenhemmung. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.3 Präoperative echokardiographische Befunde

In Tabelle 5 werden Ergebnisse der präoperativen echokardiographischen Untersuchung unmittelbar vor dem Sekundäreingriff dargestellt. In der Re-SAVR Kohorte zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Aortenklappenstenosen ($p = 0.01$). Hinsichtlich anderer Herzklappenvitien wie Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz und Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie der LVEF ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten.

Tabelle 5: Präoperative echokardiographische Befunde

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Vor Sekundäreingriff			
LVEF (%)			0.994
≥ 50 %	41 (1.2)	77 (74.7)	
31-49 %	10 (18.8)	21 (20.3)	
≤ 30 %	1 (1.8)	5 (4.8)	
Aortenstenose (%)			0.010
gering bis mittelgradig	14 (26.4)	6 (5.8)	
mittel- bis hochgradig	38 (71.6)	90 (87.3)	
Aortenklappeninsuffizienz (%)			0.078
gering bis mittelgradig	25 (47.1)	64 (62.1)	
mittel- bis hochgradig	28 (52.8)	32 (31.0)	
Mitralklappeninsuffizienz (%)			0.595
gering bis mittelgradig	37 (69.8)	76 (73.7)	
mittel- bis hochgradig	15 (28.3)	20 (19.4)	
Trikuspidalklappeninsuffizienz (%)			0.115
mittel- bis hochgradig	3 (5.6)	19 (18.4)	
Pulmonale Hypertonie (%)	12 (22.6)	13 (12.6)	0.113
AKP PG max (mmHg)	73 (57-96)	61 (45-73)	0.694
AKP PG mean (mmHg)	45 (33-67)	37 (26-45)	0.391
AKP PVL, n (%)	7 (13.2)	9 (8.7)	0.364
AKP EOA (cm ²)	0.7 (0.5-0.8)	0.7 (0.6-0.9)	0.747

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, AKP: Aortenklappenprothese, PG: Druckgradient, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KÖF: Klappenöffnungsfläche, EOA: Effektive Öffnungsfläche. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.4 Operative Daten

In Tabelle 6 werden Details zu den operativen Daten der jeweiligen Kohorten dargestellt. In der Re-SAVR Kohorte betrug die Bypasszeit im Median 156 (119-211) Minuten, die Aortenklammzeit 103 (82-141) Minuten. Patienten in der Re-SAVR Kohorte erhielten signifikant häufiger einen Kombinationseingriff (33 (62.2 %) vs. 16 (15.5 %), $p = 0.001$). Der in 22.6 % der Fälle am häufigsten zusätzlich durchgeführte Eingriff in der Re-SAVR Kohorte war die Aortenannulusweiterung (22.6 %), gefolgt von Aortenwurzelersatz (5.7 %), Aortokoronarem Bypass (13.2 %), Mitralklappenersatz (24.5 %), Trikuspidalklappenrekonstruktion (3.8 %) und Mitralklappenrekonstruktion (1.9 %). In der ViV-TAVI Kohorte erhielten 16.5 % der Patienten im Zuge der Operation zusätzlich eine PTCA oder Stenting. In der Re-SAVR Kohorte erhielten 75.4 % der Patienten einen biologischen und 24.5 % einen mechanischen Klappenersatz, der Anteil verwendeter Prothesengrößen ≤ 21 mm betrug 26.4 %. In der ViV-TAVI Kohorte erhielten 68.9 % der Patienten eine selbstexpandierende und 31.1 % eine ballonexpandierende Prothese.

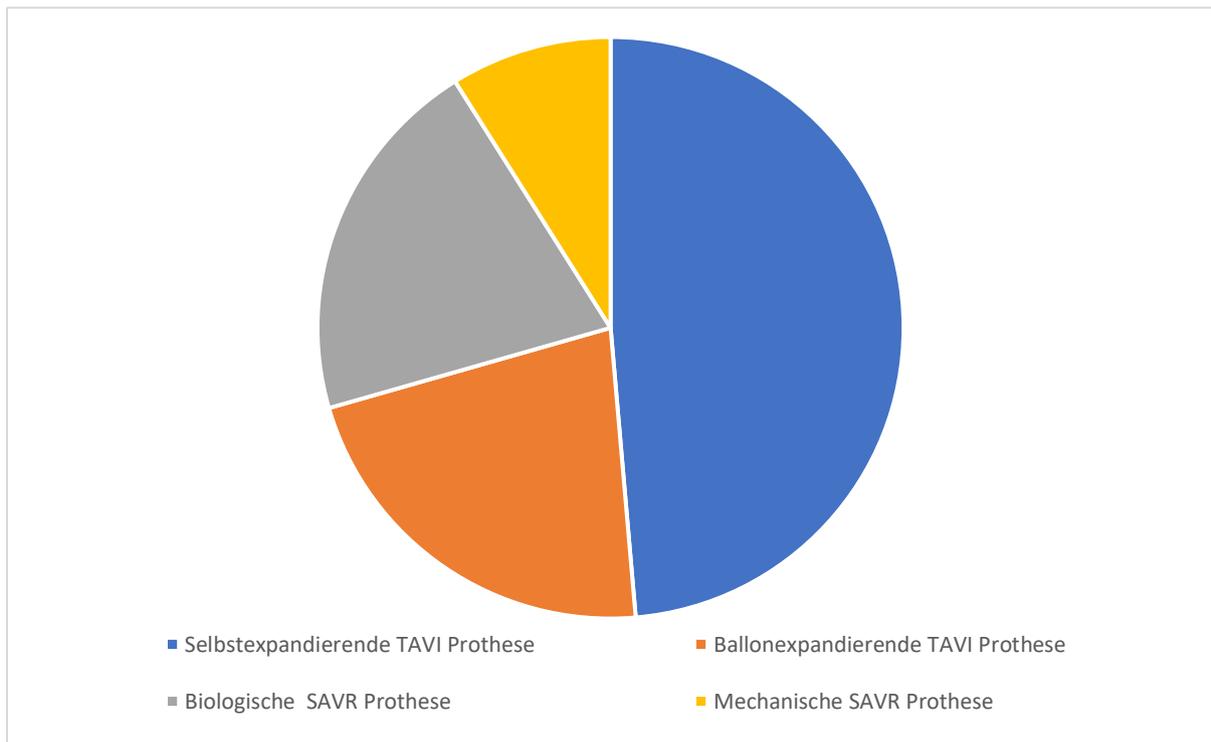
Tabelle 6: Operative Daten

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Bypasszeit (Minuten)	156 (119-211)		
Aortenklammzeit (Minuten)	103 (82-141)		
Kombinationseingriff (%)	33 (62.2)	16 (15.5)	0.001
Aortenannuluserweiterung	12 (22.6)		
Aortenwurzelersatz	3 (5.7)		
Aortokoronarer Bypass	7 (13.2)		
Mitralklappenrekonstruktion	1 (1.9)		
Mitralklappenersatz	13 (24.5)		
Trikuspidalklappenersatz	2 (3.8)		
PTCA/Stenting		16 (15.5)	
Verwendete Klappenprothesen (%)			
Biologisch	40 (75.4)	103 (100)	
Selbstexpandierend		71 (68.9)	
Ballonexpandierend		32 (31.1)	
Mechanisch	13 (24.5)		
Verwendete Prothesengrößen (%)			
≤ 21 mm	14 (26.4)		
> 21 mm	39 (73.6)		

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie, PPM: Patient prosthesis mismatch. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

Abbildung 8 zeigt die Anzahl der beim Zweiteingriff verwendeten Prothesentypen graphisch dargestellt. In der ViV-TAVI Kohorte wurden mit 68.9 % mehr selbstexpandierende als ballonexpandierende Prothesen (31.1 %) implantiert. In der Re-SAVR Kohorte wurden mit 75.4 % mehr biologische als mechanische Prothesen (24.5 %) implantiert.

Abbildung 8: Verwendete Prothesentypen



3.5 Postoperative echokardiographische Befunde

In Tabelle 7 und 8 werden zunächst die postoperativen echokardiographischen Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Kohorte dargestellt. In der Re-SAVR Kohorte zeigte sich zwischen biologischer und mechanischer Klappenprothese im Median kein signifikanter Unterschied hinsichtlich maximalen (18 (11-20) mmHg vs. 21 (13-30) mmHg, $p = 0.629$) und mittleren (9 (6-11) mmHg vs. 13 (8-17) mmHg, $p = 0.577$) Gradienten über der Aortenklappenprothese sowie dem Auftreten einer paravalvulären Leckage (1 (3.8 %) vs. 0 (0.0 %), $p = 1.00$). In der ViV-TAVI Kohorte zeigte sich zwischen selbst- und ballonexpandierender Prothese hinsichtlich maximalen (22 (17-28) mmHg vs. 28 (24-25) mmHg, $p = 0.073$) und mittleren (13 (9-21) mmHg vs. 16 (13-21) mmHg, $p = 0.152$) Gradienten ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Bei Patienten nach Implantation einer selbstexpandierenden Prothese (20 (32.8 %) vs. 3 (10.0 %), $p = 0.021$) kam es signifikant häufiger zu einer paravalvulären Leckage. Anschließend werden in Tabelle 9 die echokardiographischen Ergebnisse der beiden Verfahren gegenübergestellt. In der ViV-TAVI Kohorte zeigten sich im Median signifikant höhere maximale (26 (19-38) mmHg vs. 18 (10-30) mmHg, $p < 0.001$) und mittlere (15 (9-21) mmHg vs. 9 (6-15) mmHg, $p < 0.001$) Gradienten über der Aortenklappenprothese. In der ViV-TAVI Kohorte zeigten sich zudem signifikant häufiger Prothesengradienten über 20 mmHg (25 (24.2 %) vs. 1 (1.8 %), $p < 0.001$), sowie ein signifikant häufigeres Auftreten einer paravalvulären Leckage (23 (25.3 %) vs. 1 (1.9 %), $p = 0.013$). In Betrachtung der postoperativen Gradienten nach Sekundäreingriff in Bezug auf die beim primären SAVR verwendeten Prothesengrößen (≤ 21 mm vs. > 21 mm) zeigten sich in der ViV-TAVI Kohorte im Median signifikant höhere maximale und mittlere Gradienten sowohl bei SAVR Prothesen ≤ 21 mm (PG max: 27 (16-41) mmHg vs. 18 (9-27) mmHg; PG mean: 15 (8-24) mmHg vs. 9 (5-14) mmHg, $p < 0.001$) als auch bei SAVR Prothesen > 21 mm (PG max: 25 (20-35) mmHg vs. 16 (12-19) mmHg; PG mean: 15 (10-19) mmHg vs. 9 (6-11) mmHg, $p < 0.005$).

Tabelle 7: Echokardiographische Ergebnisse der Re-SAVR Kohorte

	Biologische AKP (n = 40)	Mechanische AKP (n = 13)	p-Wert
AKP PG max (mmHg)	18 (11-20)	21 (13-30)	0.629
AKP PG mean (mmHg)	9 (6-11)	13 (8-17)	0.577
AKP PVL (%)	1 (3.8)	0 (0.0)	1.000

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt, AKP: Aortenklappenprothese, PG: Druckgradient, PVL: Paravalvuläre Leckage. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

Tabelle 8: Echokardiographische Ergebnisse der ViV-TAVI Kohorte

	Selbstexpandierende AKP (n = 71)	Ballonexpandierende AKP (n = 32)	p-Wert
AKP PG max (mmHg)	22 (17-28)	28 (24-25)	0.073
AKP PG mean (mmHg)	13 (9-21)	16 (13-21)	0.153
AKP PVL (%)	20 (32.8)	3 (10.0)	0.021

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt, AKP: Aortenklappenprothese, PG: Druckgradient, PVL: Paravalvuläre Leckage. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

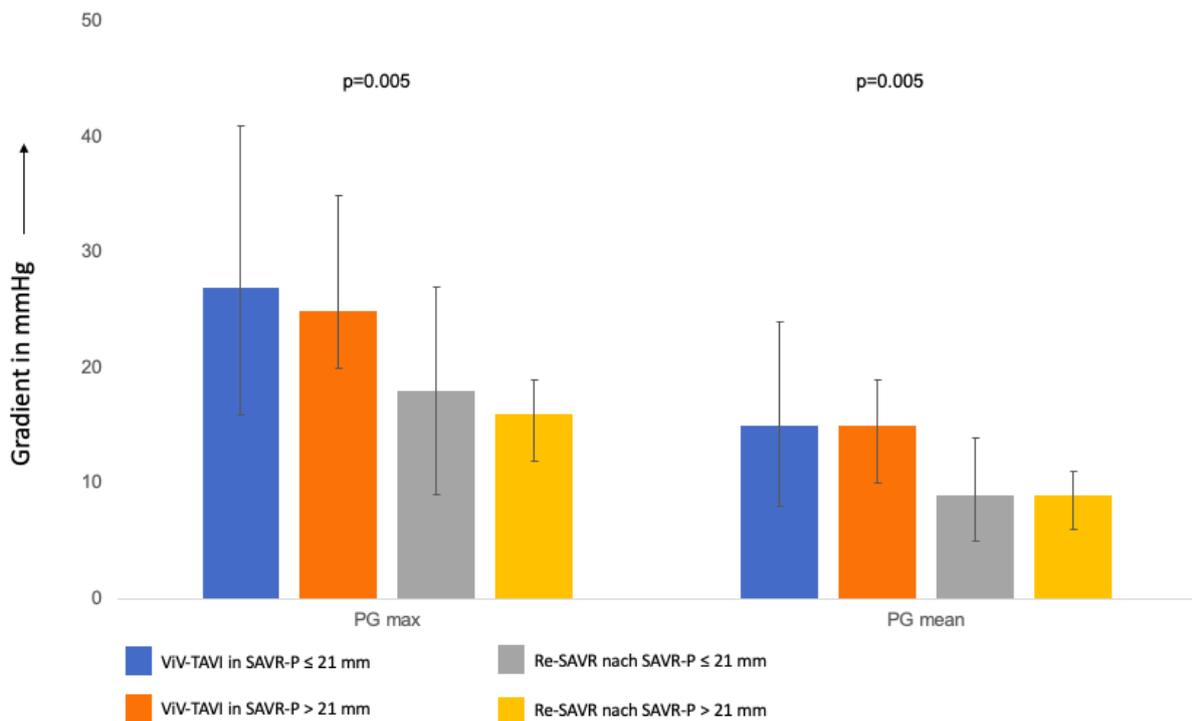
Tabelle 9: Postoperative echokardiographische Ergebnisse im Vergleich

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
AKP PG max (mmHg)	18 (10-30)	26 (19-38)	< 0.001
AKP PG mean (mmHg)	9 (6-15)	15 (9-21)	< 0.001
AKP PG mean \geq 20 mmHg (%)	1 (1.8)	25 (24.2)	< 0.001
AKP PVL (%)	1 (1.9)	23 (25.3)	0.013
In Abhängigkeit der SAVR Prothesengröße			
PG max			< 0.001
SAVR-P \leq 21 mm (mmHg)	18 (9-27)	27 (16-41)	
SAVR-P > 21 mm (mmHg)	16 (12-19)	25 (20-35)	
PG mean			0.005
SAVR-P \leq 21 mm (mmHg)	9 (5-14)	15 (8-24)	
SAVR-P > 21 mm (mmHg)	9 (6-11)	15 (10-19)	

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. SAVR: Aortenklappenersatz, Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, AKP: Aortenklappenprothese, PG: Druckgradient, PVL: Paravalvuläre Leckage, SAVR-P: SAVR-Prothese. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

Abbildung 9 zeigt die maximalen und mittleren Druckgradienten nach ViV-TAVI bzw. Re-SAVR in Abhängigkeit der verwendeten Prothesengröße beim primären SAVR graphisch dargestellt. Den höchsten maximalen und mittleren Gradienten zeigten Patienten die eine ViV-TAVI in eine destruierte SAVR Prothese ≤ 21 mm erhielten, gefolgt von Patienten bei welchen eine ViV-TAVI in eine destruierte SAVR Prothese > 21 mm implantiert wurde. Geringere Gradienten zeigten Patienten die einen Re-SAVR infolge einer destruierten SAVR Prothese ≤ 21 mm erhielten, gefolgt von Patienten bei welchen ein Re-SAVR infolge einer destruierten SAVR Prothese > 21 mm durchgeführt wurde.

Abbildung 9: Postoperative Gradienten in Abhängigkeit der SAVR Prothesengröße



Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, SAVR: Primärer Aortenklappenersatz, SAVR-P: SAVR-Prothese, PG: Druckgradient. Markierte p -Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.6 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

In Tabelle 10 werden Details zu postoperativem Verlauf und Komplikationen dargestellt. Patienten in der ViV-TAVI Kohorte wurden häufiger kardiopulmonal reanimiert (6 (5.8 %) vs. 0 (0.0 %), $p = 0.095$), zudem kam es ausschließlich nach ViV-TAVI zu einem periinterventionellen Myokardinfarkt (2 (1.9 %) vs. 0 (0.0 %), $p = 0.548$). In der ViV-TAVI Kohorte kam es in 2.9 % der Fälle zur Verlegung eines Koronarostiums. In der Re-SAVR Kohorte kam es signifikant häufiger zu post- operativem/interventionellem Vorhofflimmern (8 (15.1 %) vs. 5 (4.9 %), $p = 0.036$). Hinsichtlich des Auftretens eines Schenkelblocks, AV - Blocks und der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkohorten. Patienten nach Re-SAVR wurden signifikant häufiger bei Blutung oder Perikardtamponade rethorakotomiert (6 (11.3 %) vs. 0 (0 %), $p = 0.001$), benötigten signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate (38 (71.6 %) vs. 5 (4.8 %), $p < 0.001$) und zeigten signifikant häufiger Wundheilungsstörungen (5 (9.4 %) vs. 1 (1.0 %), $p = 0.018$). Bei Patienten nach ViV-TAVI ereigneten sich häufiger zerebrovaskuläre Ereignisse, zwischen den Kohorten ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz (5 (4.9 %) vs. 0 (0 %), $p = 0.167$). Hinsichtlich des Auftretens von Blutungsereignissen, Sepsis, Pneumonie und Leistenkomplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Patienten der Re-SAVR Kohorte benötigten postoperativ signifikant häufiger ein Nierenersatzverfahren (7 (13.2 %) vs. 2 (1.9 %), $p = 0.008$). Hinsichtlich der Notwendigkeit einer ECMO oder IABP zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 10: Postoperativer Verlauf und Komplikationen

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Kardiovaskuläre Komplikationen (%)			
Reanimation	0 (0.0)	6 (5.8)	0.096
Verlegung Koronarostium	0 (0.0)	3 (2.9)	0.551
Myokardinfarkt	0 (0.0)	2 (1.9)	0.548
Vorhofflimmern	8 (15.1)	5 (4.9)	0.036
Rythmusstörungen (%)			
AV-Block	4 (7.5)	8 (2.6)	1.000
Schenkelblock	5 (9.4)	21 (20.4)	0.112
Schrittmacherimplantation	3 (5.7)	6 (5.8)	1.000
Allgemeine Komplikationen (%)			
Blutung	5 (9.4)	9 (8.7)	1.000
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	38 (71.6)	5 (4.8)	< 0.001
Rethorakotomie	6 (11.3)	0 (0.0)	0.001
Zerebrovaskuläres Ereignis	0 (0.0)	5 (4.9)	0.167
Sepsis	5 (9.4)	3 (2.9)	0.122
Pneumonie	7 (13.2)	5 (4.9)	0.108
Wundheilungsstörung	5 (9.4)	1 (1.0)	0.018
Leistenkomplikation	1 (1.9)	8 (7.8)	0.168
Organersatzverfahren (%)			
Dialyse	7 (13.2)	2 (1.9)	0.008
IABP	1 (1.9)	0 (0.0)	0.340
ECMO	2 (3.8)	3 (2.9)	1.000

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.7 Aufenthaltsdauer, Entlassung und 30 Tage Outcome

In Tabelle 11 werden Details zu Aufenthaltsdauer, Entlassung und 30 Tage Outcome dargestellt. Patienten nach Re-SAVR befanden sich signifikant länger auf Intensivstation (3 (3-5) Tage vs. 1 (1-3) Tage, $p < 0.001$) und hatten eine signifikant längere Gesamtaufenthaltsdauer (15 (13-20) Tage vs. 11 (8-14) Tage, $p < 0.001$). Patienten der ViV-TAVI Kohorte erreichten häufiger den VARC-2 Endpunkt „Early Safety“, zwischen den Kohorten ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz (43 (87.3 %) vs. 90 (81.1 %), $p = 0.343$). Hinsichtlich der 30 Tage Mortalität zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (3 (5.7 %) vs. 3 (2.9 %), $p = 0.409$).

Tabelle 11: Aufenthaltsdauer, Entlassung und 30 Tage Outcome

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Aufenthaltsdauer			
Intensivstation (Tage)	3 (3-5)	1 (1-3)	< 0.001
Gesamt (Tage)	15 (13-20)	11 (8-14)	< 0.001
Entlassung (%)			
Reha	43 (81.1)	41 (39.8)	< 0.001
Anderes Krankenhaus	4 (7.54)	14 (13.5)	
Nach Hause	3 (5.66)	44 (42.7)	
VARC-2 Early Safety (%)	43 (81.1)	90 (87.3)	0.343
30 Tage Mortalität (%)	3 (5.7)	3 (2.9)	0.409

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz, ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.8 Langzeit Outcome

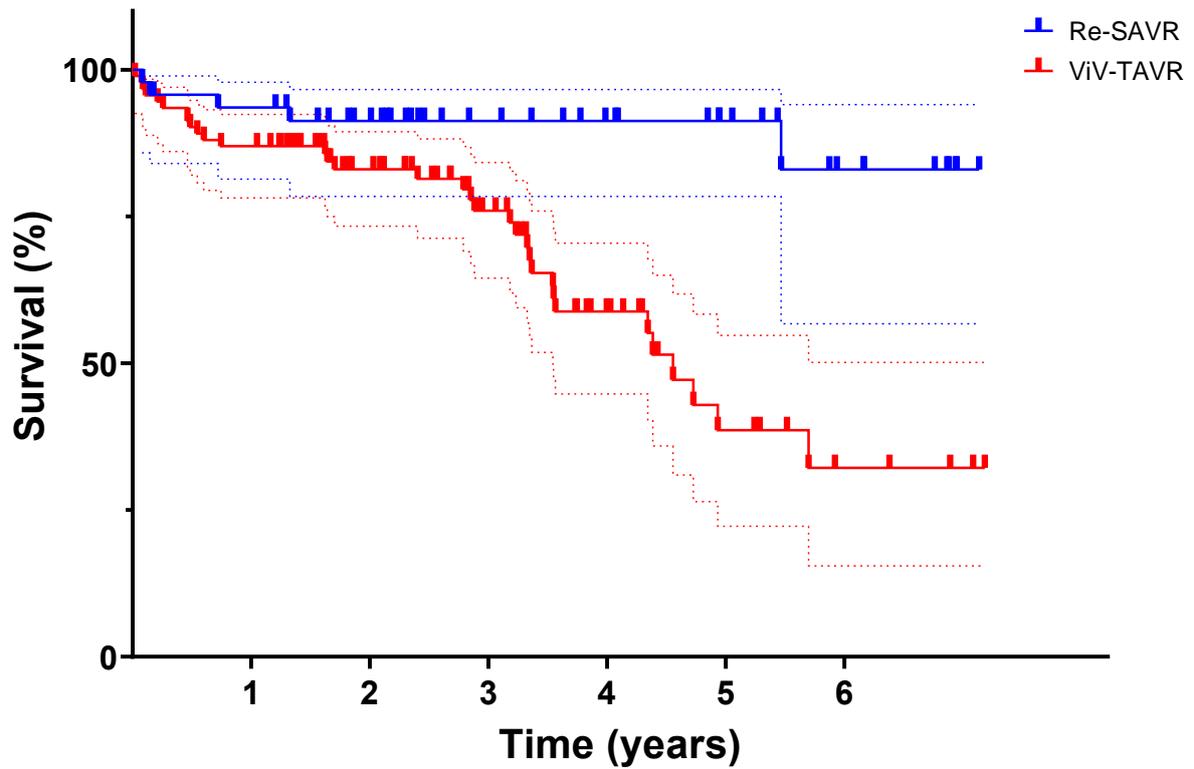
In Tabelle 12 werden Details zum Langzeit Outcome dargestellt. 131 (84.0 %) Patienten konnten in das Follow-up eingeschlossen werden, 25 (16.0 %) hingegen konnten nicht nachverfolgt werden. Die mittlere Follow-up Zeit der Re-SAVR Kohorte lag bei 2258±101 Tagen, die der ViV-TAVI Kohorte bei 1937±82 Tagen ($p = 0.008$). In der Kohorte der ViV-TAVI Patienten zeigte sich ein signifikant höheres NYHA-Stadium ($p = 0.038$). Hinsichtlich der Endpunkte Herzinfarkt, Schrittmacherimplantation, Krankenhausaufenthalt kardialer Ursache, erneuter Klappeneingriff, Blutungsereignis und Schlaganfall ergab sich kein signifikanter Unterschied. Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Mayer Kurve zur Langzeitmortalität. Die Überlebensrate nach 1 Jahr und 5 Jahren betrug 82 % bzw. 36 % in der ViV-TAVI Kohorte und 84 % bzw. 77 % in der Re-SAVR Kohorte.

Tabelle 12: Langzeit Outcome

	Re-SAVR (n = 53)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Mittleres Follow up (Tage)	2258±101	1937±82	0.008
NYHA Stadium			0.038
0-II	26	36	
III-IV	8	18	
Herzinfarkt	0	1	1.000
Schrittmacherimplantation	3	6	1.000
Krankenhausaufenthalt kardialer Ursache	8	11	0.801
Erneuter Klappeneingriff	0	1	1.000
Blutungsereignis	1	3	1.000
Schlaganfall	3	2	0.370

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz, ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, NYHA: New York Heart Association. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

Abbildung 10: Kaplan-Mayer Überlebenskurven



	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Re-SAVR (%)	43 (84)	35 (84)	25 (84)	20 (84)	14 (77)
ViV-TAVI (%)	80 (82)	58 (76)	40 (58)	21 (42)	9 (36)

Die Daten werden als absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz, ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz.

3.9 Multivariate Analyse: Auswahl des Therapieverfahrens

Tabelle 13 zeigt Ergebnisse einer multivariaten Analyse mittels binärer logistischer Regression um Variablen herauszuarbeiten, die zur Präferenz eines Therapieverfahrens führen (Re-SAVR vs. ViV-TAVI). Dabei wurden ausschließlich diejenigen Variablen untersucht, die in der deskriptiven Statistik einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten zeigten. Die Variablen Patientenalter (OR 1.061; [95 % CI 1.020-1.104], $p = 0.004$), koronare Herzkrankheit (OR 2.648; [95 % CI 1.160-6.048], $p = 0.021$) und chronische Niereninsuffizienz (OR 2.711; [95 % CI 1.160-6.048], $p = 0.021$) zeigten einen signifikanten Zusammenhang zur Implantation einer ViV-TAVI. Die Einnahme von Vitamin K Antagonisten zeigte einen signifikanten Zusammenhang zum Re-SAVR (OR 0.311; [95 % CI 0.107-0.906], $p = 0.032$). Zu insulinabhängigem Diabetes Mellitus und der Einnahme von NOAKs zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 13: Multivariate Analyse: Auswahl des Therapieverfahrens

	OR	95 % CI	p-Wert
Alter (Jahre)	1.061	1.020-1.104	0.004
IADM	1.853	0.453-7.584	0.391
KHK	2.648	1.160-6.048	0.021
Chronische Niereninsuffizienz	2.711	1.079-6.811	0.034
VKA	0.311	0.107-0.906	0.032
NOAK	1.599	0.462-1.599	0.459

Die Analyse erfolgte mittels binärer logistischer Regression. OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, IADM: Insulinabhängiger Diabetes mellitus, KHK: Koronare Herzerkrankung, VKA: Vitamin K Antagonist, NOAK: Neues orales Antikoagulant, Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.10 Univariate Analyse: Risikofaktoren Mortalität

In Tabelle 14 werden Ergebnisse einer univariaten Cox-Regression dargestellt, um Risikofaktoren hinsichtlich des Endpunktes „Mortalität“ zu identifizieren. Dabei konnten höheres Patientenalter (HR 1.056; [95 % CI 1.018-1.096], $p = 0.004$), höherer EuroScore II (HR 1.069; [95 % CI 1.044-1.093], $p < 0.001$), höherer STS-PROM (HR 1.075; [95 % CI 1.041-1.111], $p < 0.001$) und das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz (HR 1.851; [95 % CI 1.009-3.395], $p = 0.047$) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert werden. Die Variablen Geschlecht, Body Mass Index, Kombinationseingriffe beim primären SAVR, SAVR Prothesen ≤ 21 mm sowie die Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Einnahme von Vitamin K Antagonisten und Einnahme einer singulären Thrombozytenaggregationshemmung zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 14: Univariate Analyse: Risikofaktoren Mortalität

	HR	95 % CI	p-Wert
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)	1.056	1.018-1.096	0.004
Geschlecht	1.274	0.672-2.415	0.458
BMI (kg/m ²)	0.983	0.917-1.053	0.624
EuroScore II	1.069	1.044-1.093	< 0.001
STS-PROM	1.075	1.041-1.1111	< 0.001
Kombinationseingriffe bei SAVR	1.467	0.774-2.780	1.467
SAVR-Prothese ≤ 21 mm	1.447	0.795-2.633	0.226
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	4.734	0.650-34.488	0.125
Hyperlipoproteinämie	1.487	0.683-3.237	0.317
Vorhofflimmern	1.389	0.761-2.538	0.284
KHK	1.376	0.734-2.579	0.319
Chronische Niereninsuffizienz	1.851	1.009-3.395	0.047
VKA	0.701	0.295-1.663	0.420
SAPT	0.896	0.492-1.631	0.719

Die Analyse erfolgte mittels Cox Regression. HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall, BMI: Body Mass Index, SAVR: Aortenklappenersatz, KHK: Koronare Herzerkrankung, VKA: Vitamin K Antagonist, SAPT Singuläre Plättchenhemmung, Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.11 Multivariate Analyse: Risikofaktoren Mortalität

In Tabelle 15 werden die in der univariaten Analyse signifikanten Variablen Patientenalter und chronische Niereninsuffizienz in einer multivariaten Cox Regression betrachtet. Dabei konnte lediglich das Patientenalter als präoperativer Risikofaktor für den Endpunkt „Mortalität“ identifiziert werden. (HR 1.057; [95 % CI 1.013-1.093], $p = < 0.008$). Die in der univariaten Analyse ebenfalls signifikanten Variablen EuroScore II und STS-PROM Score wurden nicht in das multivariate Modell inkludiert, da diese die Variablen Patientenalter und chronische Niereninsuffizienz in ihrer Berechnung bereits enthalten und das Ergebnis der vorliegenden Analyse damit verfälschen würden.

Tabelle 15: Multivariate Analyse: Risikofaktoren Mortalität

	HR	95 % CI	p-Wert
Alter (Jahre)	1.057	1.013-1.093	0.008
Chronische Niereninsuffizienz	1.576	0.854-2.909	0.146

Die Analyse erfolgte mittels Cox Regression. HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall, Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

3.12 Subgruppenanalyse

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Kohorten isoliert hinsichtlich des Aortenklappenersatzes zu ermöglichen, erfolgte eine Subgruppenanalyse mit Ausschluss von Patienten nach Kombinationseingriffen (Aortenwurzelersatz, aortokoronarer Bypass, Mitralklappenrekonstruktion, Mitralklappenersatz, Trikuspidalklappenersatz). Die entsprechenden Datentabellen 16-18 werden im Anhang dargestellt.

3.12.1 Patientencharakteristika und Komorbiditäten

In Tabelle 16 werden Details zu Patientencharakteristika und Komorbiditäten dargestellt. Patienten in der ViV-TAVI Kohorte waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Median signifikant älter als die der Re-SAVR Kohorte (79 (75-83) Jahre vs. 68 (59-75) Jahre, $p < 0.001$). Hinsichtlich des Geschlechts ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der ViV-TAVI Kohorte zeigte sich im Median ein signifikant höherer EuroScore II (9.2 (5.4-13.6) vs. 4.7 (3.3-6.6), $p < 0.001$) und STS-PROM Score (4.1 (2.6-6.8) vs. (2.0 (1.3-2.8), $p < 0.001$). In der Re-SAVR Kohorte wurde beim primären SAVR in 41.4 % der Fälle eine Klappenprothese ≤ 21 mm implantiert, in der ViV-TAVI Kohorte in 35.9 % der Fälle. Zwischen den Kohorten ergab sich keine statistische Signifikanz. Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, insulinabhängigem Diabetes Mellitus und Hyperlipoproteinämie zeigte sich zwischen den Kohorten kein signifikanter Unterschied. In Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte sich in der ViV-TAVI Kohorte eine signifikant höhere Rate an koronarer Herzerkrankung (71 (68.9 %) vs. 7 (24.1 %), $p < 0.001$), zudem erfolgte präoperativ signifikant häufiger eine Koronarangioplastie oder Stenting (28 (27.2 %) vs. 2 (6.9 %), $p = 0.023$). Hinsichtlich Vorhofflimmerns, Myokardinfarkt innerhalb von 90 Tagen vor dem Sekundäreingriff sowie Zustand nach Herzschrittmacherimplantation ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bezüglich weiterer Komorbiditäten zeigte sich in der ViV-TAVI Kohorte eine signifikant höhere Rate an chronischer Niereninsuffizienz (56 (54.4 %) vs. 2 (6.9 %), $p < 0.001$) sowie eine signifikant häufigere Einnahme an NOAKs (31 (30.1 %) vs. 2 (6.9 %), $p = 0.014$). In Bezug auf stattgehabten Apoplex, cAVK, pAVK, COPD, Dialysepflichtigkeit, Notwendigkeit einer ECMO präoperativ, Einnahme von Vitamin K Antagonisten sowie singulärer oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkohorten.

3.12.2 Operative Daten und echokardiographisches Outcome

In Tabelle 17 werden Details zu operativen Daten und dem echokardiographischen Outcome dargestellt. In der Re-SAVR Kohorte betrug die Bypasszeit im Median 124 (96-158) Minuten, die Aortenklammzeit 90 (71-102) Minuten. In der Re-SAVR Kohorte erhielten 86.2 % der Patienten einen biologischen und 13.7 % einen mechanischen Klappenersatz, der Anteil verwendeter Prothesengrößen ≤ 21 mm betrug 24.1 %. In der ViV-TAVI Kohorte erhielten 68.9 % der Patienten eine selbstexpandierende und 31.1 % eine ballonexpandierende Prothese. Hinsichtlich des echokardiographischen Outcomes zeigten sich in der ViV-TAVI Kohorte im Median signifikant höhere maximale (26 (19-38) mmHg vs. 18 (14-20) mmHg, $p < 0.001$) und mittlere (15 (9-21) mmHg vs. 9 (7-11) mmHg, $p < 0.001$) Gradienten über der Aortenklappenprothese sowie ein signifikant häufigeres Auftreten einer paravalvulären Leckage (23 (25.3 %) vs. 0 (0.0 %), $p = 0.021$).

3.12.3 Postoperativer Verlauf, Komplikationen und 30 Tages Outcome

In Tabelle 18 werden Details zu postoperativem Verlauf, Komplikationen und 30 Tage Outcome dargestellt. Patienten in der ViV-TAVI Kohorte wurden häufiger kardiopulmonal reanimiert (6 (5.8 %) vs. 0 (0.0 %), $p = 0.338$), zudem kam es ausschließlich nach einer ViV-TAVI zu einem periinterventionellen Myokardinfarkt (2 (1.9 %) vs. 0 (0.0 %), $p = 0.551$). In der ViV-TAVI Kohorte konnte in 2.9 % der Fälle die Verlegung eines Koronarostiums beobachtet werden. In der Re-SAVR Kohorte kam es signifikant häufiger zu postoperativem/interventionellem Vorhofflimmern (5 (17.2 %) vs. 5 (4.9 %), $p = 0.041$). Hinsichtlich des Auftretens eines Schenkelblocks, AV-Blocks und der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkohorten. Patienten nach Re-SAVR benötigten signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate (18 (62.1 %) vs. 5 (4.8 %), $p < 0.001$). Bei Patienten nach ViV-TAVI ereigneten sich häufiger zerebrovaskuläre Ereignisse, zwischen den Kohorten ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz (5 (4.9 %) vs. 0 (0 %), $p = 0.167$). Hinsichtlich des Auftretens von Blutungsereignissen, Notwendigkeit einer Rethorakotomie, Sepsis, Pneumonie, Leistenkomplikationen und Wundheilungsstörungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Auch hinsichtlich der Notwendigkeit von Dialyse sowie ECMO oder IABP

Implantation ergab sich kein signifikanter Unterschied. Patienten nach Re-SAVR befanden sich signifikant länger auf Intensivstation (2 (2-3) Tage vs. 1 (1-3) Tage, $p = 0.011$) und hatten eine signifikant längere Gesamtaufenthaltsdauer (15 (12-21) Tage vs. 11 (8-14) Tage, $p < 0.001$). Patienten der Re-SAVR Kohorte erreichten häufiger den VARC-2 Endpunkt „Early Safety“, zwischen den Kohorten ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz (89.7 % vs. 87.3 %, $p = 1.000$). Hinsichtlich der 30 Tage Mortalität zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (1 (3.4 %) vs. 3 (2.9 %), $p = 1.000$).

4 Diskussion

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Re-Ersatz degenerierter Aortenklappenprothesen ist aufgrund der zunehmenden Implantation nur begrenzt haltbarer biologischer Klappenprothesen auch in jüngere Patienten sowie im Zeitalter neuer operativer Verfahren wie der ViV-TAVI von höchster Relevanz. Der Re-SAVR war für viele Jahre der konkurrenzlose Goldstandard in der Therapie degenerierter Klappenprothesen. Der vollständige Ersatz der defekten Klappenprothese und die Möglichkeit weitere kardiale Erkrankungen gleichzeitig operativ zu adressieren, geht jedoch mit einer mehrstündigen und technisch anspruchsvollen Operation einher, die häufig ältere Patienten betrifft und daher mit einem nicht unerheblichen Risiko verbunden ist. Die alternative ViV-TAVI wurde erstmals 2007 durchgeführt und gewinnt spätestens seit offizieller Zulassung im Jahr 2015 zunehmend an Bedeutung. Das Versprechen einer weitaus geringeren Invasivität und schnelleren Erholung stellt sowohl im Gespräch mit informierten Patienten als auch im interdisziplinären Diskurs im Heart Team die Frage nach dem geeigneteren Verfahren. Auch wenn das perioperative Risiko geringer und die kurzfristigen Ergebnisse mit denen eines Re-SAVR vergleichbar erscheinen, existieren nur begrenzt und sehr heterogenen Daten zu eingriffsspezifischen Risikofaktoren und Komplikationen sowie deren Einfluss auf Funktionalität und insbesondere Langlebigkeit der Klappenprothesen. Die Entscheidung biologische Herzklappen in jüngere Patienten mit der Annahme zu implantieren, dass im Falle einer Degeneration ein erneuter Ersatz mittels Valve in Valve Verfahren gegebenenfalls sogar mehrfach möglich ist, wird aktuell ohne eindeutige Evidenz in Bezug auf die Langzeithaltbarkeit der ViV-TAVI Prothesen getroffen. Zudem sollte bedacht werden, dass im Falle einer Degeneration der ViV-TAVI Prothese ein möglicherweise dann notwendiger chirurgischer Re-Ersatz bei älteren Patienten mit entsprechend höherem perioperativem Risiko durchgeführt werden muss, als dies bei einem initialen Re-SAVR der Fall gewesen wäre. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, unsere institutionellen Erfahrungen mit Patienten, die sich nach primärem SAVR aufgrund einer Klappenprothesendegeneration entweder einer ViV-TAVI oder einem Re-SAVR unterzogen haben zu überprüfen und die zugrunde liegenden Ursachen sowie die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsstrategien zu analysieren, miteinander zu vergleichen und in Diskussion mit der international zu Verfügung stehenden Literatur zu stellen.

4.1 Patientenpopulation

Die Betrachtung der Patientenpopulation zeigte in der ViV-TAVI Kohorte ein im Median signifikant höheres Patientenalter (79 (75-83) vs. (68 (59-77) Jahre, $p < 0.001$) sowie einen signifikant höheren EuroScore II (9.2 (5.4-13.6) vs. 5.7 (3.5-8.5), $p < 0.001$) und STS-PROM (4.1 (2.6-6.8) vs. 2.0 (1.3-2.8), $p < 0.001$). Zudem konnte eine signifikant höhere Rate an Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Hyperurikämie, KHK und chronischer Niereninsuffizienz beobachtet werden. In einer multivariaten Analyse konnten das Patientenalter, koronare Herzkrankheit und chronische Niereninsuffizienz als Variablen herausgearbeitet werden, die vornehmlich zur Implantation einer ViV-TAVI führen. Die Subgruppenanalyse mit Betrachtung von Patientenkohorten nach isoliertem Ersatz der Aortenklappe zeigte eine mit der Gesamtkohorte vergleichbare Alters- und Risikoverteilung. Die Studienkohorte erfüllt damit die in den ESC/EACTS Guidelines 2017 und 2021 für die Entscheidung über das geeignete Verfahren veröffentlichten Empfehlungen, wonach die ViV-TAVI vornehmlich bei älteren oder chirurgischen Hochrisikopatienten empfohlen wird (3). Im Vergleich mit Registerstudien aus der STS ACSD und VIVID Datenbank zeigt sich eine ähnliche Alters- und Risikoverteilung der untersuchten Patientenkohorten, lediglich der STS-PROM Risikoscore des STS-ACSD Registers mit Patienten vor Re-SAVR lag mit 5.2 % im Vergleich höher (55,56). Erwähnung findet dies, da sich die Alters- und Risikoverteilung in vergleichbaren Studien und Metaanalysen zum Teil deutlich unterscheiden, wodurch die Vergleichbarkeit der jeweiligen Endpunkte beeinträchtigt sein kann.

4.2 Mortalität

In der Re-SAVR Kohorte zeigte sich eine mit 5.7 % zwar höhere 30 Tages Mortalität im Vergleich zur ViV-TAVI Kohorte (2.9 %), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0.409$). In der Literatur lässt sich eine ausgeprägte Heterogenität in Bezug auf die 30 Tages Mortalität feststellen. So berichten Sedeek et al. von einer vergleichbaren perioperativen Mortalität (3 % (Re-SAVR) vs. 2 % (ViV-TAVI)), Woitek et al. von einer vergleichbaren 30 Tages Mortalität (4.1 % (Re-SAVR) vs. 4.5 % (ViV-TAVI)) (57,58). Patel et al hingegen berichten in ihrer Studie über eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate in der Kohorte der Re-SAVR Patienten (4.2 % vs. 6.3 %, $p < 0.01$) (59). Auch große Metaanalysen zeigen keine einheitlichen Ergebnisse. Ahmed und Kollegen berichten über eine signifikant niedrigere 30 Tages Mortalität in der

Kohorte der ViV-TAVI Patienten, Nalluri und Abhishek et al. hingegen über eine vergleichbare Mortalität zwischen den Kohorten (44,50,60). Eine mögliche Erklärung für diese Heterogenität bieten die teils erheblichen Unterschiede in der Alters- und Risikoverteilung der in den jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten. So berichten Nalluri und Abhishek et al in ihrer Metaanalyse über einen signifikant höheren EuroScore II in der Kohorte der ViV-TAVI Patienten, Ahmed et al hingegen konnten in ihrer Metaanalyse keinen Unterschied zur Kohorte der Re-SAVR Patienten feststellen (44,50,60). Eine Tatsache, die im Blick auf die ESC/EACTS Guidelines verwundert, in welchen die ViV-TAVI ausschließlich für hochrisiko oder inoperable Patienten empfohlen wird (3). Ein weiterer Faktor, der in die Bewertung der 30 Tages Mortalität einfließen sollte, ist die Art und Häufigkeit von Kombinationseingriffen. Diese ermöglichen zwar eine ganzheitliche Versorgung unterschiedlicher kardialer Vitien, gehen aufgrund höherer Komplexität und Invasivität jedoch mit einem höherem perioperativen Risiko einher. Dies konnte in einer Subgruppenanalyse nach Ausschluss von Patienten mit Kombinationseingriffen in der vorliegenden Studie bestätigt werden. So reduzierte sich die 30 Tage Mortalität in der Re-SAVR Kohorte auf 3.4 % und näherte sich damit der ViV-TAVI Kohorte mit einer 30 Tage Mortalität von 2.9 % an. Patel et al., zeigten in ihrer Studie mit Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz bei signifikant höherem STS-PROM sogar eine im Vergleich signifikant höhere Mortalität in der ViV-TAVI Kohorte (59). Zwar wird der Ausschluss von Kombinationseingriffen der klinischen Realität nicht gerecht, belegt jedoch wie wichtig es ist, neben Alters- und Risikoverteilung auch Umfang und Komplexität der jeweiligen Therapie in die Beurteilung der Mortalität besonders im kurzfristigen Follow-up einfließen zu lassen. Zusammengefasst dürfte die 30 Tages Mortalität in der ViV-TAVI Kohorte bei Patienten mit hohem Risikoprofil niedriger liegen, dennoch ist der Re-SAVR ein sicheres Verfahren mit vergleichbarer Gesamtmortalität, dass aufgrund von neuen Entwicklungen wie Rapid - Deployment Aortenklappenprothesen mit kürzerer Implantations- und damit Operationsdauer weiter Verbesserungspotential aufweist. Eine Vermutung, die sich mit Studien aus der ACSD belegen lässt. So konnten Brown und Kollegen bereits vor mehr als einer Dekade eine Reduktion der Mortalität bei primärem SAVR von 3.4 % im Jahr 1997 auf 2.6 % im Jahr 2006 feststellen (61).

Die Betrachtung der Langzeitmortalität zeigte eine höhere Sterblichkeit in der ViV-TAVI Kohorte. Dieser Mortalitätsvorteil machte sich trotz höherer 30-Tages Mortalität in der Re-SAVR Kohorte bereits im 1. Jahr nach Sekundäreingriff bemerkbar. Ein Trend, der sich in

vergleichbaren Studien nachvollziehen lässt. In einer Studie von Deharo et al ging bei gepaarter Alters- und Risikoverteilung der Studienpopulation ein initialer Mortalitätsvorteil der ViV-TAVI Kohorte im Median nach 516 Tagen verloren. Nach etwa 2 Jahren kreuzten sich die Mortalitätskurven der ViV-TAVI und Re-SAVR Kohorte, wobei sich anschließend ein Vorteil für die Patienten nach Re-SAVR ergab (62). Sedek et al berichteten in Ihrer Studie bei mit unserer Analyse vergleichbarer Risikoverteilung der Patientenkohorten (Re-SAVR (STS-PROM: 3, Alter: 72 Jahre); ViV-TAVI (STS-PROM: 7.5, Alter: 79 Jahre)) über eine ähnliche Umkehrung der Überlebenskurve nach etwa 2 Jahren (58). Ob ein Zusammenhang mit den jeweils durchgeführten Verfahren hergestellt werden kann, oder doch die signifikant unterschiedliche Alters- und Risikoverteilung verantwortlich ist, kann aufgrund ausgeprägter Heterogenität der eingeschlossenen Patientenkohorten in der vorliegenden Studie nicht eindeutig beantwortet werden. Dass die unterschiedliche Alter- und Risikoverteilung zumindest Einfluss nimmt, legt die Betrachtung der univariaten Analyse nahe, in der sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter, EuroScore II, STS-PROM Score und chronischer Niereninsuffizienz mit dem Endpunkt Mortalität zeigte. Der Zusammenhang zum Patientenalter konnte in der anschließenden multivariaten Analyse bestätigt werden.

4.3 Unerwünschte Ereignisse

Reanimation und Myokardinfarkt

Patienten der ViV-TAVI Kohorte wurden periinterventionell häufiger kardiopulmunal reanimiert (6 (5,8 %) vs. 0 (0 %), $p = 0.096$), zudem zeigte sich ein häufigeres Auftreten von Myokardinfarkten (2 (1.9 %) vs. 0 (0 %), $p = 0.548$). In der genaueren Betrachtung fällt auf, dass die Hälfte der Fälle periinterventioneller kardiopulmonaler Reanimation und alle Fälle eines periinterventionellen Myokardinfarkts mit einer Verlegung von Koronarostien assoziiert waren. Erwähnenswert ist zudem, dass nur ein Patient ein solches Ereignis überlebte. Studien haben gezeigt, dass es im Zuge einer ViV-TAVI mit einer Inzidenz von bis zu 3,5 % zu einer Verlegung von Koronararterien kommt und dies etwa 4 bis 6 mal so häufig ist, als bei der TAVI in native Aortenklappen (63). Trotz Fortschritten in präinterventioneller bildmorphologischer Planung und Lösungsstrategien wie der präventiven Platzierung eines mit einem Stent besetzten Führungsdrahtes in die Koronararterien sowie der neuartigen BASILICA Technik, bei der ein interventionelles Einschneiden der degenerierten Prothesensegel die Verlegung der

Koronararterien verhindern soll, bleibt diese eine lebensbedrohliche Komplikation, die bei einer kontrollierten Entfernung der degenerierten Klappenprothese unter Sicht im Rahmen eines Re-SAVR so nicht auftreten kann (63). Auch wenn in Metaanalysen kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Myokardinfarkten zwischen den Patientenkohorten festgestellt werden konnte, stellt dies eine schwerwiegende Komplikation dar, deren Vermeidung eine hohe Priorität eingeräumt werden sollte (44,50,64).

Zerebrovaskuläre Ereignisse

In der Kohorte der ViV-TAVI Patienten zeigte sich eine höhere Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse, diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (5 (4.9 %) vs. 0 (0.0 %), $p = 0.167$). Auch in großen Metaanalysen blieb der Vergleich der Patientenkohorten ohne statistische Signifikanz (44,50,64). Eine Inzidenz von 4,9 % in der Kohorte der ViV-TAVI Patienten lässt sich anhand mehrerer Studien bestätigen (44,50,64). Überraschenderweise war das ViV Verfahren im Vergleich zur TAVI in native Klappen in einer MRT Studie mit einer geringeren Inzidenz und Anzahl von Hirnläsionen assoziiert, was auf ein durchschnittlich niedrigeres Patientenalter und eine niedrigere Postdilationsrate zurückgeführt wurde. (65)

Temporäres Nierenersatzverfahren

Hinsichtlich postoperativer Dialysepflichtigkeit zeigte sich in der Re-SAVR Kohorte eine signifikant höhere Inzidenz (7 (13.2 %) vs. 2 (1.9 %), $p = 0.008$). Höhere Invasivität aufgrund von Kombinationseingriffen, längerer Operationsdauer und Einsatz der HLM machen dies wenig überraschend. Zudem konnte in der Vergangenheit ein Zusammenhang von akutem Nierenversagen und Blutungsereignissen sowie der Notwendigkeit von Bluttransfusionen hergestellt werden, sodass die Ergebnisse auch durch die deutlich geringere Anzahl an Blutungsereignissen und Bluttransfusionen in der ViV-TAVI Kohorte erklärbar werden (66). Dennoch imponiert eine Inzidenz von 13.2 % auf Seiten der Re-SAVR Patienten vergleichsweise hoch. Auch wenn diese in der Betrachtung der Subgruppenanalyse mit Patienten nach isoliertem Re-SAVR mit 6.9 % deutlich geringer ausfiel, zeigen Daten aus der STS-ACSD mit 3.8 % eine im Vergleich nochmals deutlich niedrigere Inzidenz (55). Als mögliche Ursache kann die in unserer Untersuchung vergleichsweise hohe Rate an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (20.8 %) in der Kohorte der Re-SAVR Patienten gesehen werden. In Metaanalysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im postoperativen

Auftreten von akutem Nierenversagen zwischen den ViV-TAVI und Re-SAVR Patienten (44,50,64). Die Inzidenz einer postoperativen Dialysepflichtigkeit wurde in vergleichbaren Studien nicht erhoben. Bietet unserer Überzeugung nach jedoch einen leicht definierbaren und damit einheitlich erfassbaren Endpunkt.

Blutungsereignisse und Fremdbluttransfusion

Hinsichtlich postinterventioneller Blutungsereignisse zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkohorten (5 (9.4 %) Re-SAVR Kohorte vs. 9 (8.7 %) ViV-TAVI Kohorte, $p = 1.00$). Da diese in beiden Kohorten auf die jeweiligen Interventionsbereiche (inguinal vs. thorakal) bezogen wurden und sich der Schweregrad anhand von Krankenakten nicht einheitlich quantifizieren ließ, erfolgte die Auswertung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Hier zeigte sich eine signifikant höhere Rate in der Kohorte der Re-SAVR Patienten (38 (71.6 %) vs. 5 (4.8 %), $p < 0.001$). Die Subgruppenanalyse von Patienten nach isoliertem Re-SAVR zeigte mit 62.1 % eine ähnlich hohe Rate an Transfusionen. Auch Zahlen aus der ACDS zeigen vergleichbare Ergebnisse (54.2 %) (55). Erklärbar wird dies durch die im Rahmen einer Reoperation notwendige Adhäsiolyse und das damit einhergehende hohe Blutungsrisiko. Metaanalysen bestätigen ein signifikant niedrigeres Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse in der Kohorte der ViV-TAVI Patienten (44,50,64).

Schrittmacherimplantation

Hinsichtlich postoperativ neu aufgetretener Schrittmacherabhängigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkohorten beobachtet werden (3 (5.7 %) vs. 6 (5.8 %), $p = 1.0$). Bei Betrachtung der Subgruppenanalyse lässt sich eine niedrigere Rate an postoperativer Schrittmacherabhängigkeit in der Re-SAVR Kohorte erkennen (1 (3.4 %) vs. 6 (5.8 %), $p = 1.00$). Diese Daten lassen sich anhand großer Metaanalysen bestätigen (44,50,64). Die Rate an postoperativer Schrittmacherabhängigkeit in der Kohorte der Re-SAVR Patienten ist mit 5,7 % bzw. 3.4 % vergleichsweise gering. Daten aus der STS ACSD ergaben eine Inzidenz von 11 % (55). Die Kohorte der ViV-TAVI Patienten zeigte eine im Vergleich mit Daten aus dem internationalen VIVID Register ähnliche Inzidenz (5.8 % vs. 6.5 %) (56).

Rethorakotomie, Zweiteingriff, Wundheilungsstörungen, Leistenkomplikationen

In der Kohorte der Re-SAVR Patienten erfolgte aufgrund von Blutung oder Tamponade in 11.3 % der Fälle eine Rethorakotomie. Durch Ausschluss von Patienten nach Kombinationseingriffen zeigte sich in der Subgruppenanalyse eine deutliche Regredienz auf 3.4 %. Die in der Gesamtkohorte vergleichsweise hohe Rate ist somit am ehesten auf die mit Kombinationseingriffen einhergehende höhere Invasivität, Komplexität und größere Wundfläche zurückzuführen. Ein erneuter und somit Re-Re-Ersatz der Aortenklappenprothese wurde nicht durchgeführt. In der Kohorte der ViV-TAVI Patienten wurde zwar kein konventionell herzchirurgischer Ersatz notwendig, in 2 Fällen erfolgte jedoch eine Re-intervention an der ViV-TAVI Prothese. In der Kohorte der Re-SAVR Patienten traten signifikant häufiger Wundheilungsstörungen auf, (5 (9.4 %) vs. 1 (1.0 %), $p = 0.018$), in der Kohorte der ViV-TAVI Patienten kam es häufiger zu Leistenkomplikationen (8 (7.8 %) vs. 1 (1.9 %), $p = 0.168$), jedoch ohne statistische Signifikanz.

4.4 Hämodynamisches Outcome

Die Betrachtung postoperativer Gradienten über der Aortenklappenprothese innerhalb der jeweiligen Kohorten zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die implantierten Klappenmodelle. Nach Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese in der ViV-TAVI Kohorte kam es im Vergleich zur ballonexpandierenden Prothese signifikant häufiger zu einer paravalvulären Leckage (20 (32.8 %) vs. 3 (10.0 %), $p = 0.021$). Metaanalysen zum Vergleich zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierenden TAVI Prothesen zeigen diesbezüglich ähnliche Ergebnisse (67). Im anschließenden Vergleich postoperativer Gradienten zwischen der Re-SAVR und der ViV-TAVI Kohorte zeigte sich im Median ein signifikant höherer maximaler (26 (19-38) mmHg vs. 18 (10-30) mmHg, $p < 0.001$) und mittlerer (15 (9-21) mmHg vs. 9 (6-15) mmHg, $p < 0.001$) Gradient in der Kohorte der ViV-TAVI Patienten. Zudem konnte eine signifikant höhere Rate an PVL festgestellt werden (23 (25.3 %) vs. 1 (1.9 %), $p = 0.013$). Diese Zahlen lassen sich in großen Metaanalysen nachvollziehen (50,64,66). Auch Daten aus dem VIVID Register zeigen vergleichbare postoperative Gradienten und Auftreten von PVL bei Patienten nach ViV-TAVI (56). PPM und erhöhte Klappengradienten scheinen nach ViV-TAVI eher Regel als Ausnahme zu sein. Sedeek et al. berichten in ihrer Beobachtungsstudie über das Auftreten eines schweren PPM bei 44 % der Patienten nach ViV-

TAVI, bei einer Prothesengröße kleiner 23 mm sogar von 66 % (58). Die Re-SAVR-Kohorte zeigte signifikant niedrigere Raten (12 % bzw. 17 %; $p < 0.001$). Bestätigt wird dies von Woitek et al., in deren Studie 68 % aller Patienten nach ViV-TAVI, darunter 43 % ein mäßiges und 25 % ein schweres PPM aufzeigten (57). Auch hier konnte in der Re-SAVR Kohorte ein signifikant niedrigeres Auftreten festgestellt werden (9 % bzw. 14 %; $p < 0.001$) (57). Erhöhte Gradienten und PPM nach ViV-TAVI bleiben ein erhebliches Problem und gelten als Achillesferse des Verfahrens. Mehrfach wurde nachgewiesen, dass postoperativ erhöhte Gradienten, PPM und PVL nicht nur klinisch relevant, sondern zudem maßgeblich an struktureller und nicht-struktureller Klappendegeneration beteiligt sind (21,40). In Studien konnte zudem ein Zusammenhang zu erhöhten Rehospitalisierungsstraten aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz, der Notwendigkeit von Reinterventionen an der Klappenprothese und einer erhöhten Mortalität gezeigt werden (68–70). Bleiziffer et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2020 anhand von Daten aus der VIVID bei einer medianen Follow-up Zeit von 3.9 Jahren zwar keinen Zusammenhang zwischen den Endpunkten Überleben und postinterventioneller mittlerer Klappengradient > 20 mmHg oder moderater bis höhergradiger Protheseninsuffizienz herstellen, eine geringe Größe der degenerierten Klappenprothese konnte jedoch als signifikanter Risikofaktor sowohl für das 1 Jahres-, als auch das Langzeitüberleben identifiziert werden (68,71). Besorgniserregend in diesem Zusammenhang ist, dass der Durchmesser im Rahmen eines primären SAVR implantierter Aortenklappenprothesen in den letzten Jahren eher ab- als zugenommen hat. Tam und Kollegen veröffentlichten eine Übersicht über die Größe von Aortenklappenprothesen bei 214.390 Patienten, die zwischen 2007 und 2016 in der STS ACSD erfasst wurden. Dabei zeigte sich, dass die durchschnittliche Größe der implantierten Klappe von vor 2007 auf nach 2007 gesunken ist (72). Dies wird bestätigt durch Ergebnisse der Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative, die in ihrer Untersuchung von 4621 Patienten feststellte, dass fast 40 % der Patienten eine kleine Klappenprothese (< 21 mm) erhielten (73). Patienten der vorliegenden Studienkohorte erhielten beim primären SAVR in 39.1 % der Fälle eine Klappenprothese ≤ 21 mm. Auffallend war, dass Patienten der ViV-TAVI Kohorte in 35.9 % der Fälle eine ViV-TAVI in eine degenerierte SAVR Prothese ≤ 21 mm implantiert wurde. Diese Patientenkohorte zeigte postinterventionell erwartungsgemäß die höchsten maximalen und mittleren Gradienten (27 (16-41) mmHg und 15 (8-24) mmHg, $p < 0.005$). Patienten nach Re-SAVR, die beim primären SAVR eine Klappenprothese ≤ 21 mm erhielten, zeigten signifikant niedrigere Gradienten (18

(9-27) mmHg und 9 (5-14) mmHg, $p < 0.005$). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein schlechtes hämodynamisches Outcome aufgrund geringer SAVR Prothesengröße (≤ 21 mm) oder vorbestehendem PPM, sollte eine ViV-TAVI Implantation kritisch geprüft werden, auch wenn die aktuellen ESC/EACTS Guidelines hierfür keine eindeutige Empfehlung abgeben (3).

Trotz höherer Invasivität, längerer Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer, bietet der Re-SAVR einige Vorteile gegenüber der ViV-TAVI. In erster Linie ermöglicht sie die Implantation einer über Jahrzehnte entwickelten und verbesserten Klappenprothese ohne eingriffsspezifische Risikofaktoren wie Klappendislokation, Koronarostienverlegung und unzureichende Entfaltung mit den damit verbundenen negativen Einflüssen auf die Haltbarkeit. Der Re-SAVR ermöglicht den Einsatz mechanischer Klappenprothesen, sowie die Erweiterung des Aortenklappenannulus, um ein schweres PPM zu vermeiden und gleichzeitig für eine spätere ViV-TAVI zu antizipieren. So konnte in der vorliegenden Analyse die Zahl kleiner Prothesengrößen ≤ 21 mm in der Re-SAVR Kohorte von 45.3 % auf 26.4 % gesenkt werden. Zudem besteht die Möglichkeit begleitende kardiale Vitien durch einen herzchirurgischen Kombinationseingriff therapeutisch zu adressieren. So erfolgten in der vorliegenden Studie in 49.1 % der Fälle begleitende Eingriffe an weiteren Herzklappen oder der Aorta. Zwar gibt es hierfür auch interventionelle Therapieoptionen, eine ähnliche Wirksamkeit vor dem Hintergrund eines möglicherweise bedeutenden PPM sollte jedoch zumindest diskutiert werden.

In Ermangelung entsprechend vergleichbaren Daten wird oftmals die Forderung nach einer randomisiert-prospektiven Studie gestellt. In Berücksichtigung der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten mit degenerierten Aortenklappenprothesen kleine Prothesengrößen aufweisen und im Falle einer ViV-TAVI Implantation insbesondere auch bei jüngeren Patienten das Risiko eines schweren PPM in Kauf genommen werden muss, stellt sich die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit einer solchen Studie. Auch deshalb sollte in Zukunft folgendes beachtet werden: Eine antizipierende Chirurgie beim primären oder auch sekundären Aortenklappenersatz mit Vermeidung kleiner Prothesengrößen durch Erweiterung der Aortenwurzel ermöglicht eine sinnvolle und sichere Anwendung der ViV-TAVI zu einem späteren Zeitpunkt, wenn ein offen chirurgisches Verfahren aufgrund von Risikokonstellation und Patientenalter nicht in Frage kommt. Darüber hinaus sollten Patienten weiterhin über den

Langzeitnutzen von häufig außer Acht gelassenen mechanischen Klappenprothesen aufgeklärt werden damit eine Therapie nach Wunsch des gut informierten Patienten erfolgen kann.

5 Fazit

Ziel dieser Arbeit war es, unsere institutionellen Erfahrungen mit Patienten die sich nach SAVR aufgrund einer Klappenprothesendegeneration entweder einer ViV-TAVI oder einem Re-SAVR unterzogen haben zu überprüfen und die zugrunde liegenden Ursachen sowie die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsstrategien zu analysieren, miteinander zu vergleichen und in Diskussion mit der international zu Verfügung stehenden Literatur zu stellen um die Indikationsstellung, das klinische Outcome und die Prognose dieser Patienten zu verbessern.

Im Wesentlichen konnten folgende Ergebnisse erarbeitet werden:

Patienten der ViV-TAVI Kohorte waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Median signifikant älter (79 (75-83) Jahre vs. 68 (59-77) Jahre, $p < 0.001$) und zeigten einen signifikant höheren EuroScore II (9.2 (5.4-13.6) vs. 5.7 (3.5-8.5), $p < 0.001$) und STS-PROM (4.1 (2.6-6.8) vs. (2.0 (1.3-2.8), $p < 0.001$). Patienten der Re-SAVR Kohorte erhielten in 22.6 % der Fälle eine Erweiterungsplastik der Aortenwurzel, um eine ausreichend große Klappenprothese implantieren zu können. So konnte die Zahl kleiner Prothesengrößen ≤ 21 mm in der Re-SAVR Kohorte von 45.3 % auf 26.4 % gesenkt werden. Patienten nach Re-SAVR benötigten signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate (38 (71.6 %) vs. 5(4.8 %), $p < 0.001$), Nierenersatzverfahren (7 (13.2 %) vs. 2 (1.9 %), $p = 0.008$) und hatten eine längere Intensiv- und Gesamtaufenthaltsdauer (3 (3-5) Tage vs. 1 (1-3) Tage, $p < 0.001$) (15 (13-20) Tage vs. 11 (8-14) Tage, $p < 0.001$). In 49.1 % der Fälle erfolgte ein herzchirurgischer Kombinationseingriff, sodass mehrere kardiale Erkrankungen gleichzeitig adressiert werden konnten. Eine Tatsache, die sowohl in der Auswahl des geeigneten Verfahrens als auch in der Beurteilung von Morbidität, Aufenthaltsdauer und Mortalität zwingend Beachtung finden sollte. So zeigte die Subgruppenanalyse nach Ausschluss von Kombinationseingriffen im Gegensatz zur Gesamtkohorte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich postoperativer Dialysepflichtigkeit zwischen den Kohorten. Zudem reduzierte sich die Mortalität in der Re-SAVR Kohorte auf 3.4 %. Bei Patienten nach ViV-TAVI zeigte sich im Median ein signifikant höherer maximaler (26 (19-38) mmHg vs. 18 (10-30) mmHg, $p < 0.001$) und mittlerer (15 (9-21) mmHg vs. 9 (6-15) mmHg, $p < 0.001$) Gradient über der Aortenklappenprothese. Eine signifikant höhere Rate an paravalvulärer Leckage (1 (1.9 %) vs. 23 (22.3 %), $p = 0.013$) in der Kohorte der ViV-TAVI Patienten war überwiegend auf selbstexpandierende Prothesen

zurückzuführen. Patienten nach ViV-TAVI in SAVR-Prothesen ≤ 21 mm zeigten postinterventionell im Vergleich zur ViV-TAVI Implantation in SAVR Prothesen > 21 mm und Re-SAVR die höchsten maximalen und mittleren Gradienten (27 (16-41) mmHg und 15 (8-24) mmHg, $p \leq 0.005$). Die Überlebensrate bis zur Entlassung betrug 94.3 % in der Re-SAVR Kohorte und 97.1 % in der ViV-TAVI Kohorte, $p = 0.409$. Im ersten Jahr geht der initiale Überlebensvorteil der ViV-TAVI Patienten verloren, sodass sich anschließend ein Mortalitätsvorteil für Patienten nach Re-SAVR ergab. Die Überlebensrate nach 1 Jahr und 5 Jahren betrug 82 % bzw. 36 % in der ViV-TAVI Kohorte und 84 % bzw. 77 % in der Re-SAVR Kohorte. Als Risikofaktoren für die Mortalität konnten eine höhere Alters- und Risikoverteilung sowie chronische Niereninsuffizienz identifiziert werden.

Die offen chirurgisch durchgeführte Behandlung degenerierter Aortenklappenprothesen stellt für Patienten mit einem Niedrigrisikoprofil die bestmögliche Therapieoption hinsichtlich des Langzeitüberlebens und des hämodynamischen Outcomes dar, ermöglicht die operative Adressierung mehrerer kardialer Vitien und gilt daher als Goldstandard in der Behandlung degenerierter Aortenklappenprothesen. Für ältere Patienten im intermediären Risikobereich bietet wiederum die ViV-TAVI eine akzeptable Behandlungsalternative. Inwieweit das signifikant reduzierte Langzeitüberleben der letztgenannten Kohorte auf das biologische Alter der Patienten oder die deutlich erhöhten Prothesengradienten zurückzuführen ist, kann im Rahmen dieser Analyse nicht abschließend geklärt werden. Ein offen chirurgisches Verfahren beim primären oder auch sekundären Aortenklappenersatz mit einer ganzheitlichen Versorgung begleitender kardialer Vitien und der Vermeidung kleiner Prothesengrößen durch Erweiterung der Aortenwurzel ermöglicht eine sinnvolle und sichere Anwendung der ViV-TAVI zu einem späteren Zeitpunkt, wenn eine operative Therapie aufgrund von Risikokonstellation und Patientenalter nicht in Frage kommt. Die Entscheidung des Herzteams und der individuelle Patientenwille sollte von zentraler Bedeutung sein, um eine optimale Behandlung der betroffenen Patienten zu ermöglichen.

6 Limitation

Dies ist eine retrospektive monozentrische Studie mit entsprechenden Einschränkungen einer solchen Analyse. Eine geringe Patientenzahl ist mit einer geringen Aussagekraft statistischer Analysen verbunden. Zu erwähnen ist zudem die ausgeprägte Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Patientenkohorten hinsichtlich Alters- und Risikoverteilung sowie die Adressierung unterschiedlicher kardialer Pathologien. Ergebnisse insbesondere in Bezug auf Komplikationen, Morbidität und Langzeitüberleben müssen daher kritisch hinterfragt werden.

Literaturverzeichnis

1. Fleck E, Heinemann M, Meinertz T, Bestehorn K, Pott A, Rohjans M. Deutscher Herzbericht 2020. (Deutscher Herzbericht 2020):196.
2. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd; 2016. 1004 S.
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, u. a. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 28. August 2021;ehab395.
4. Marco R, Maurizio T, Andrea G, Alberto P, Fabian N, Ludwig VS, u. a. The evolution of surgical valves. Cardiovascular Medicine [Internet]. 20. Dezember 2017 [zitiert 16. März 2022];(12). Verfügbar unter: <https://cardiovascmed.ch/article/doi/cvm.2017.00532>
5. Ruel M, Kulik A, Rubens FD, Bédard P, Masters RG, Pipe AL, u. a. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. Eur J Cardiothorac Surg. März 2004;25(3):364–70.
6. Geldorp MWA van, Jamieson WRE, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJC, u. a. Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: Weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1. April 2009;137(4):881-886.e5.
7. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. European Heart Journal. 21. Juli 2017;38(28):2183–91.
8. Kueri S, Kari FA, Fuentes RA, Sievers HH, Beyersdorf F, Bothe W. The Use of Biological Heart Valves. Dtsch Arztebl Int. 21. Juni 2019;116(25):423–30.
9. Ensminger S, Fujita B, Bauer T, Möllmann H, Beckmann A, Bekeredjian R, u. a. Rapid Deployment Versus Conventional Bioprosthetic Valve Replacement for Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 3. April 2018;71(13):1417–28.
10. Meco M, Montisci A, Miceli A, Panisi P, Donatelli F, Cirri S, u. a. Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement. J Am Heart Assoc. 16. Februar 2018;7(4):e006091.

11. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019;34(12):1577–90.
12. Marwan M, Mekkhala N, Göller M, Röther J, Bittner D, Schuhbaeck A, u. a. Leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. Februar 2018;12(1):8–13.
13. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, u. a. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 28. April 2016;374(17):1609–20.
14. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, u. a. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2. Mai 2019;380(18):1695–705.
15. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, u. a. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 28. Mai 2016;387(10034):2218–25.
16. Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *Journal of the American College of Cardiology*. 22. August 2017;70(8):1013–28.
17. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, u. a. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1. Dezember 2017;38(45):3382–90.
18. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, u. a. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. April 2015;99(4):1239–47.
19. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, u. a. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg*. März 2015;99(3):831–7.
20. Salaun E, Clavel MA, Rodés-Cabau J, Pibarot P. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 1. August 2018;104(16):1323–32.

21. Salaun E, Clavel MA, Rodés-Cabau J, Pibarot P. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 1. August 2018;104(16):1323–32.
22. Mahjoub H, Mathieu P, Sénéchal M, Larose E, Dumesnil J, Després JP, u. a. ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 19. Februar 2013;61(7):752–61.
23. Briand M, Pibarot P, Després JP, Voisine P, Dumesnil JG, Dagenais F, u. a. Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*. 4. Juli 2006;114(1 Suppl):I512-517.
24. Sénage T, Le Tourneau T, Foucher Y, Pattier S, Cuffe C, Michel M, u. a. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation*. 2. Dezember 2014;130(23):2012–20.
25. Foroutan F, Guyatt GH, O’Brien K, Bain E, Stein M, Bhagra S, u. a. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies. *BMJ*. 28. September 2016;354:i5065.
26. Wang M, Furnary AP, Li HF, Grunkemeier GL. Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1. September 2017;104(3):1080–7.
27. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, u. a. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg*. April 2008;85(4):1490–5.
28. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg*. September 2010;90(3):775–81.
29. Mohammadi S, Tchana-Sato V, Kalavrouziotis D, Voisine P, Doyle D, Baillet R, u. a. Long-term clinical and echocardiographic follow-up of the Freestyle stentless aortic bioprosthesis. *Circulation*. 11. September 2012;126(11 Suppl 1):S198-204.
30. Forcillo J, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Demers P, u. a. Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. *Ann Thorac Surg*. August 2013;96(2):486–93.
31. Le Tourneau T, Marechaux S, Vincentelli A, Ennezat PV, Modine T, Polge AS, u. a. Cardiovascular risk factors as predictors of early and late survival after bioprosthetic valve

replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* September 2007;16(5):483–8.

32. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 24. Februar 2009;119(7):1034–48.

33. Lorusso R, Gelsomino S, Lucà F, De Cicco G, Billè G, Carella R, u. a. Type 2 diabetes mellitus is associated with faster degeneration of bioprosthetic valve: results from a propensity score-matched Italian multicenter study. *Circulation.* 31. Jänner 2012;125(4):604–14.

34. Flameng W, Herregods MC, Vercalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation.* 18. Mai 2010;121(19):2123–9.

35. Flameng W, Rega F, Vercalsteren M, Herijgers P, Meuris B. Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* April 2014;147(4):1219–24.

36. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg.* März 2005;79(3):1072–80.

37. Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, Rayner DC, Korbitt GS, Churchill TA, u. a. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation.* 25. Juli 2006;114(4):318–27.

38. Shetty R, Pibarot P, Audet A, Janvier R, Dagenais F, Perron J, u. a. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur J Clin Invest.* Juni 2009;39(6):471–80.

39. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, u. a. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 17. Juni 2017;389(10087):2383–92.

40. Bilkhu R, Jahangiri M, Otto CM. Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Heart.* 1. März 2019;105(Suppl 2):s28–33.

41. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet.* 27. Februar 2016;387(10021):882–93.

42. Yanagawa B, Mazine A, Bhatt DL, Clavel MA, Côté N, Cheema AN, u. a. Subclinical bioprosthetic aortic valve thrombosis: clinical and translational implications. *Curr Opin Cardiol.* März 2017;32(2):137–46.

43. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, Kim S, Yammine M, Brennan M, u. a. Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1. Oktober 2015;100(4):1298–304.
44. Nalluri N, Atti V, Munir AB, Karam B, Patel NJ, Kumar V, u. a. Valve in valve transcatheter aortic valve implantation (ViV-TAVI) versus redo-Surgical aortic valve replacement (redo-SAVR): A systematic review and meta-analysis. *J Interven Cardiol*. Oktober 2018;31(5):661–71.
45. Malik AH, Yandrapalli S, Zaid S, Shetty SS, Aronow WS, Ahmad H, u. a. Valve-in-Valve Transcatheter Implantation Versus Redo Surgical Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology*. Mai 2020;125(9):1378–84.
46. Neupane S, Singh H, Lämmer J, Othman H, Yamasaki H, Rosman HS, u. a. Meta-Analysis of Transcatheter Valve-in-Valve Implantation Versus Redo Aortic Valve Surgery for Bioprosthetic Aortic Valve Dysfunction. *The American Journal of Cardiology*. Juni 2018;121(12):1593–600.
47. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, u. a. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*. September 2017;6(5):432–43.
48. Costa G, Criscione E, Todaro D, Tamburino C, Barbanti M. Long-term Transcatheter Aortic Valve Durability. *Interv Cardiol*. 20. Mai 2019;14(2):62–9.
49. Kataruka A, Otto CM. Valve durability after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. November 2018;10(S30):S3629–36.
50. Ahmed A, Levy KH. Valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement versus redo surgical aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(7):2486–95.
51. Tarantini G, Nai Fovino L. Treatment of degenerated surgical aortic valve: The importance of having a „lifetime strategy“ in younger patients with severe aortic disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1. Juni 2021;97(7):1489–91.
52. Tarantini G, Dvir D, Tang GHL. Transcatheter aortic valve implantation in degenerated surgical aortic valves. *EuroIntervention*. 20. Oktober 2021;17(9):709–19.
53. Luehr M, Bauernschmitt N, Peterss S, Li Y, Heyn O, Dashkevich A, u. a. Incidence and Surgical Outcomes of Patients With Native and Prosthetic Aortic Valve Endocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery*. Juli 2020;110(1):93–101.

54. Fariñas MC, Pérez-Vázquez A, Fariñas-Álvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, u. a. Risk Factors of Prosthetic Valve Endocarditis: A Case-Control Study. *The Annals of Thoracic Surgery*. April 2006;81(4):1284–90.
55. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, Kim S, Yammine M, Brennan M, u. a. Contemporary Outcomes of Repeat Aortic Valve Replacement: A Benchmark for Transcatheter Valve-in-Valve Procedures. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1. Oktober 2015;100(4):1298–304.
56. Kuck KH, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, u. a. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologe*. Juni 2020;14(3):182–204.
57. Woitek FJ, Stachel G, Kiefer P, Haussig S, Leontyev S, Schlotter F, u. a. Treatment of failed aortic bioprostheses: An evaluation of conventional redo surgery and transfemoral transcatheter aortic valve-in-valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 1. Februar 2020;300:80–6.
58. Sedeek AF, Greason KL, Sandhu GS, Dearani JA, Holmes DR, Schaff HV. Transcatheter Valve-in-Valve Vs Surgical Replacement of Failing Stented Aortic Biological Valves. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1. August 2019;108(2):424–30.
59. Patel PM, Chiou E, Cao Y, Binongo J, Guyton RA, Leshnower B, u. a. Isolated Redo Aortic Valve Replacement Versus Valve-in-Valve Transcatheter Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. August 2021;112(2):539–45.
60. Thandra A, Abusnina W, Jhand A, Shaikh K, Bansal R, Pajjuru VS, u. a. Valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement versus redo surgical valve replacement for degenerated bioprosthetic aortic valve: An updated meta-analysis comparing midterm outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1. Juni 2021;97(7):1481–8.
61. Brown JM, O’Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jänner 2009;137(1):82–90.
62. Deharo P, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Saint Etienne C, Jausaud N, u. a. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation after failed surgically implanted aortic bioprosthesis versus native transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis: Data from a nationwide analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. Jänner 2021;114(1):41–50.

63. Bernardi FLM, Dvir D, Rodes-Cabau J, Ribeiro HB. Valve-in-Valve Challenges: How to Avoid Coronary Obstruction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2019 [zitiert 24. Mai 2022];6. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2019.00120>
64. Thandra A, Abusnina W, Jhand A, Shaikh K, Bansal R, Pajjuru VS, u. a. Valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement versus redo surgical valve replacement for degenerated bioprosthetic aortic valve: An updated meta-analysis comparing midterm outcomes. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;97(7):1481–8.
65. Eitan A, Brinkmann C, Haselbach T, Witt J, Schofer J. Does valve in valve TAVR carry a higher risk for thromboembolic events compared to native valve TAVR? *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020;95(5):1017–21.
66. Wang J, Yu W, Zhou Y, Yang Y, Li C, Liu N, u. a. Independent Risk Factors Contributing to Acute Kidney Injury According to Updated Valve Academic Research Consortium-2 Criteria After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis and Meta-regression of 13 Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Juni 2017;31(3):816–26.
67. Wang B, Mei Z, Ge X, Li Y, Zhou Q, Meng X, u. a. Comparison of outcomes of self-expanding versus balloon-expandable valves for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis of randomized and propensity-matched studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 31. Juli 2023;23(1):382.
68. Bleiziffer S, Simonato M, Webb JG, Rodés-Cabau J, Pibarot P, Kornowski R, u. a. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves. *European Heart Journal*. 1. August 2020;41(29):2731–42.
69. Dahlbacka S, Laakso T, Kinnunen EM, Moriyama N, Laine M, Virtanen M, u. a. Patient-Prosthesis Mismatch Worsens Long-Term Survival: Insights From the FinnValve Registry. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1. April 2021;111(4):1284–90.
70. Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, Stebbins A, Vemulapalli S, Desai ND, u. a. Prosthesis–Patient Mismatch in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: From the STS/ACC TVT Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 4. Dezember 2018;72(22):2701–11.
71. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, u. a. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Surgical Valves. *JAMA*. 9. Juli 2014;312(2):162–70.
72. Tam DY, Rocha RV, Wijeyesundera HC, Austin PC, Dvir D, Fremes SE. Surgical valve selection in the era of transcatheter aortic valve replacement in the Society of Thoracic

Surgeons Database. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1. Februar 2020;159(2):416-427.e8.

73. LaPar DJ, Ailawadi G, Bhamidipati CM, Stukenborg G, Crosby IK, Kern JA, u. a. Small Prosthesis Size in Aortic Valve Replacement Does Not Affect Mortality. Ann Thorac Surg. September 2011;92(3):880–8.

Anhang: Datentabellen der Subgruppenanalyse

Tabelle 16: Patientencharakteristika und Komorbiditäten

	Re-SAVR (n = 29)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Alter (Jahre)	68 (59-75)	79 (75-83)	< 0.001
Männlich	13 (44.8)	59 (47.3)	0.292
EuroScore II	4.7 (3.3.-6-6)	9.2 (5.4-13.6)	< 0.001
STS-PROM	2.0 (1.3-2.4)	4.1 (2.6-6.8)	< 0.001
Prothesengrößen SAVR (%)			0.670
≤ 21mm	12 (41.4)	37 (35.9)	
> 21mm	17 (58.6)	66 (64.1)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (%)			
Arterielle Hypertonie	24 (82.8)	99 (96.1)	0.240
IADM	1 (3.4)	22 (21.4)	0.260
Hyperlipoproteinämie	17 (85.6)	85 (82.5)	0.210
Kardiovaskuläre Erkrankungen (%)			
Vorhofflimmern	9 (31.0)	42 (40.8)	0.393
KHK	7 (24.1)	71 (68.9)	< 0.001
Z.n. PTCA/Stenting	2 (6.9)	28 (27.2)	0.023
MI (< 90 Tage)	1 (3.4)	5 (4.8)	1.000
Z.n. SM Implantation	2 (6.9)	17 (16.5)	0.414
Sonstiges (%)			
COPD	1 (3.4)	10 (9.7)	0.455
pAVK	2 (6.9)	9 (8.7)	1.00
cAVK	4 (13.8)	29 (28.2)	0.147
Z.n. Apoplex	2 (6.9)	14 (13.6)	0.521
Chronische Niereninsuffizienz	2 (6.9)	56 (54.4)	< 0.001
Dialysepflichtigkeit	0 (0.0)	6 (5.8)	0.338
ECMO präoperativ	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000
AK/TAH (%)			
VKA	7 (24.1)	10 (9.7)	0.058
NOAK	2 (6.9)	31 (30.1)	0.014
SAPT	16 (55.2)	56 (53.3)	1.000
DAPT	0 (0.0)	3 (2.9)	1.000

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz. IADM: Insulinabhängiger Diabetes mellitus, KHK: Koronare Herzerkrankung, Z.n.: Zustand nach, PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie, MI: Myokardinfarkt, SM: Schrittmacher, COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, cAVK: zerebrale arterielle Verschlusskrankheit. VKA: Vitamin K Antagonist, NOAK: Neues orales Antikoagulum, SAPT: Singuläre Plättchenhemmung, DAPT: Duale Plättchenhemmung. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

Tabelle 17: Operative Daten und echokardiographisches Outcome

	Re-SAVR (n = 29)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Bypasszeit (Minuten)	124 (96-158)		
Aortenklammzeit (Minuten)	90 (71-102)		
Verwendete Klappenprothesen (%)			
Biologisch	25 (86.2)	103 (100)	
Selbstexpandierend		71 (68.9)	
Ballonexpandierend		32 (31.1)	
Mechanisch	4 (13.7)		
Verwendete Prothesengrößen (%)			
≤ 21 mm	7 (24.1)		
> 21 mm	22 (75.9)		
Echokardiographisches Outcome			
AKP PG max (mmHg)	18 (14-20)	26 (19-38)	< 0.001
AKP PG mean (mmHg)	9 (7-11)	15 (9-21)	< 0.001
AKP PVL (%)	0 (0.0)	23 (25.3)	0.021

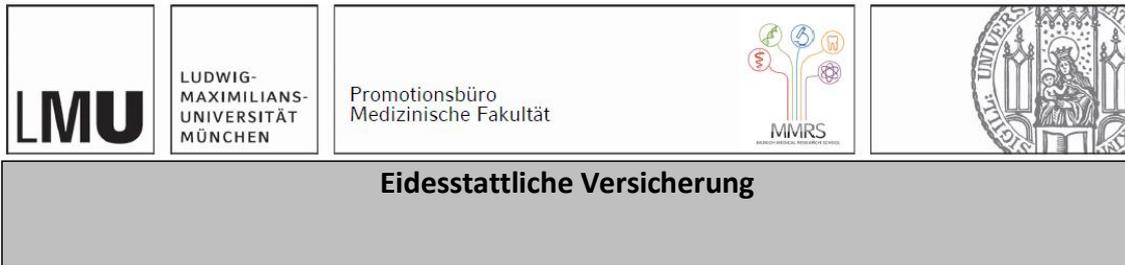
Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, AKP: Aortenklappenprothese, PG: Druckgradient, PVL: Paravalvuläre Leckage. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

Tabelle 18: Postoperativer Verlauf, Komplikationen und 30 Tages Outcome

	Re-SAVR (n = 29)	ViV-TAVI (n = 103)	p-Wert
Kardiovaskuläre Komplikationen (%)			
Reanimation	0 (0.0)	6 (5.8)	0.338
Verlegung Koronarostium	0 (0.0)	3 (2.9)	0.551
Myokardinfarkt	0 (0.0)	2 (1.9)	0.548
Vorhofflimmern	5 (17.2)	5 (4.9)	0.041
Rythmusstörungen (%)			
AV-Block	2 (6.9)	8 (2.6)	1.000
Schenkelblock	3 (10.3)	21 (20.4)	0.282
Schrittmacherimplantation	1 (3.4)	6 (5.8)	1.000
Allgemeine Komplikationen (%)			
Blutung	1 (3.4)	9 (8.7)	0.691
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	18 (62.1)	5 (4.8)	< 0.001
Rethorakotomie	1 (3.4)	0 (0.0)	0.220
Zerebrovaskuläres Ereignis	0 (0.0)	5 (4.9)	0.585
Sepsis	2 (6.9)	3 (2.9)	0.302
Pneumonie	1 (3.4)	5 (4.9)	1.000
Wundheilungsstörung	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000
Leistenkomplikation	0 (0.0)	8 (7.8)	0.199
Organersatzverfahren (%)			
Dialyse	2 (6.9)	2 (1.9)	0.121
IABP	0 (0.0)	0 (0.0)	-
ECMO	0 (0.0)	3 (2.9)	1.000
Aufenthaltsdauer			
Intensivstation (Tage)	2 (2-3)	1 (1-3)	0.011
Gesamt (Tage)	15 (12-21)	11 (8-14)	< 0.001
VARC-2 Early Safety (%)	26 (89.7)	90 (87.3)	1.000
30 Tage Mortalität (%)	1 (3.4)	3 (2.9)	1.000

Die Daten werden als Median (25.-75. Perzentile) oder absolute Zahlen (Prozent) dargestellt. Re-SAVR: Re-Aortenklappenersatz. ViV-TAVI: Valve in Valve Transkatheter Aortenklappenersatz, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, VARC: Valve Academic Research Consortium. Markierte p-Werte sind mindestens auf dem 0.05 Niveau zweiseitig signifikant.

Affidavit



Dr. med. univ. Philipp Schnackenburg

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Klinische Ergebnisse und Langzeitverlauf von Patienten nach konventionellem Re-Aortenklappenersatz und Valve in Valve transkatheter Aortenklappenimplantation

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29.01.2024

Ort, Datum

Dr. med. univ. Philipp Schnackenburg

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

