

Diplomarbeit

**RETROSPEKTIVE ANALYSE DREIER
VERSCHIEDENER BIOLOGISCHER
AORTENKLAPPENPROTHESEN NACH
ISOLIERTEM AORTENKLAPPENERSATZ**

eingereicht von

Sami Mouritane

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Chirurgie

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Herzchirurgie

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Ameli Yates

Dr.in med.univ. Polina Mantaj

Graz, am 07.08.2023

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.08.2023

Sami Mouritane eh.

I. DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Ameli Yates für die Idee für dieses Thema, für ihre Betreuung, Unterstützung und Ausdauer bedanken. Ihre Fähigkeit, zwischen allem Stress immer noch etwas Zeit für Humor und Spaß zu finden, hat die Umsetzung dieses Projektes zu einer großen Freude für mich gemacht.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Polina Mantaj für ihre unermüdliche Betreuung bedanken. Auf ihre schnelle und hilfreiche Unterstützung konnte ich mich immer verlassen, egal welchen beruflichen Belastungen sie gerade ausgesetzt war. Dieser Dank gilt auch Frau Dr. Barbara Karner für ihre wertvolle Last-Minute Hilfe beim Finalisieren dieser Arbeit.

Einen besonderen Dank möchte ich zudem Frau Manuela Zederbauer für ihre Unterstützung bei allen organisatorischen Herausforderungen widmen.

Für die vielseitigen klinischen Erfahrungen, die ich an der Abteilung für Herzchirurgie des LKH-Graz im Rahmen meines KPJ machen durfte, möchte ich mich zudem bei Herrn Professor Zimpfer bedanken. Er ermöglichte mir einen umfassenden Einblick in sein Fachgebiet und gab mir ein riesiges Spektrum an unbezahlbaren Lernchancen, auf die ich hoffentlich in meiner beruflichen Zukunft noch häufig zurückgreifen kann.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. Alissa Florian, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und jede Gelegenheit nutzte, mich in meinem Lernprozess und meinem Training zu unterstützen. Dieser Dank gilt auch Frau Dr. Petra Srekl-Filzmaier, die mich immer dazu herausgefordert hat, an meinem Wissen und meinen Fähigkeiten zu arbeiten und mich auf meine berufliche Zukunft vorzubereiten. Mein Dank geht zudem an das komplette Team der klinischen Abteilung für Herzchirurgie für das Vertrauen, das Wissen und die unvergesslichen Erfahrungen, die ich dort als Studierender sammeln durfte.

Zudem möchte ich an dieser Stelle meinen Freunden und meiner Schwester für ihre seelische und moralische Unterstützung über die Dauer dieses Projektes bedanken. Ohne unsere gemeinsamen Momente wäre der Abschluss meines Studiums und die Vollendung dieser Diplomarbeit nicht möglich gewesen.

II. INHALTSVERZEICHNIS

I. DANKSAGUNGEN	3
II. INHALTSVERZEICHNIS	4
III. ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNGEN	6
IV. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
V. TABELLENVERZEICHNIS	8
VI. ZUSAMMENFASSUNG	9
VII. ABSTRACT	11
1. EINLEITUNG	13
1.1. Anatomie der Aortenklappe.....	13
1.2. Physiologie der Herzaktion	14
1.3. Krankheitsbild Aortenklappenstenose	15
1.3.1. Epidemiologie	15
1.3.2. Ätiologie und Pathogenese	15
1.3.3. Pathophysiologie	16
1.3.4. Klinik.....	17
1.3.5. Diagnostik	18

1.4.	Therapie der Aortenklappenstenose.....	21
1.4.1.	Konservative Therapie	21
1.4.2.	Invasive Therapie	21
1.4.3.	Prothesenmodelle	27
1.5.	Zielsetzung	28
2.	MATERIAL UND METHODEN	29
2.1.	Studiendesign.....	29
2.2.	Datenerhebung	29
2.3.	Statistische Auswertung.....	30
2.4.	Datenschutz und Ethik	31
3.	ERGEBNISSE	32
3.1.	Baseline-Charakteristika	32
3.2.	Echokardiographie-Daten	37
4.	DISKUSSION	40
4.1.	Baseline-Charakteristika	40
4.2.	Echokardiographie Ergebnisse	41
4.3.	Limitationen	43
5.	LITERATURVERZEICHNIS	44
6.	ANHANG	50

III. ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNGEN

ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
AHT	<i>Arterieller Hypertonus</i>
AST	<i>Aortenklappenstenose</i>
AVR	<i>Aortic Valve Replacement</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
HZV	<i>Herzzeitvolumen</i>
KÖF	<i>Klappenöffnungsfläche</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
pAVK	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PGmax	<i>Maximaler aortaler transvalvulärer Druckgradient</i>
PGmean	<i>Mittlerer aortaler transvalvulärer Druckgradient</i>
TAVI	<i>Transkatheter-Aortenklappen-Implantation</i>

IV. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Prothesenarten beim Aortenklappenersatz	22
Abbildung 2: NYHA-Klassifikation der Kohorten	34
Abbildung 3: Zugangswege der Kohorten	35
Abbildung 4: Prothesendurchmesser der Kohorten	35
Abbildung 5: PGmax Avalor TM Prothese	37
Abbildung 6: PGmax Magna-Ease TM Prothese	38
Abbildung 7: PGmax Perceval TM Prothese	38
Abbildung 8: Veränderung des PGmax der Kohorten	39

V. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: NYHA Klassifikation	18
Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose (2021 ESC Guidelines)	20
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation	33
Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Kohorten	36
Tabelle 5: Echokardiographie-Daten der Studienpopulation	37
Tabelle 6: Echokardiographie-Daten der Kohorten	39

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der Ersatz der Aortenklappe mit einer biologischen Prothese ist der aktuelle chirurgische Goldstandard für die Therapie der Aortenklappenstenose. An der klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie in Graz wurden in den Jahren 2017 bis 2019 drei biologischen Aortenklappenprothesen (Avalus™ Prothese der Firma Medtronic, PERIMOUNT Magna-Ease™ der Firma Carpentier-Edwards und die Perceval™ sutureless Prothese der Firma LivaNova) verwendet. Bisher gibt es keine absoluten tiefgreifenden Kriterien für die Auswahl der Prothesen, daher obliegt diese Entscheidung dem Ermessen den Chirurg*innen. Diese Arbeit analysiert daher retrospektiv die prä- und postoperativen Echokardiographie-Daten der verschiedenen Prothesen, um zu untersuchen, ob unter dieser Entscheidungsfindung objektivierbare Unterschiede in der Funktion der Prothesen identifizierbar sind

Methoden:

Basis-Charakteristika und Echokardiographie-Daten von 147 Patient*innen, die einen isolierten Aortenklappenersatz mit einer der untersuchten biologischen Klappenprothesen als Therapie einer Aortenklappenstenose erhielten, wurden retrospektiv erhoben und analysiert. Dabei wurde spezifisch der maximale aortale transvalvuläre Gradient (PGmax) präoperativ und postoperativ bei Entlassung ausgewertet, sowie die Verbesserung des Gradienten durch den Eingriff evaluiert.

Ergebnisse:

Der mittlere präoperative PGmax der Studienpopulation lag bei 75.99 ± 18.31 mmHg, während der mittlere postoperative PGmax auf 26.83 ± 9.48 mmHg gesenkt werden konnte. Dies entspricht einer Differenz von 48.75 ± 19.80 mmHg. Im Mittel zeigte die Avalus™ Prothese die größte PGmax-Reduktion mit 52.85 ± 18.14 mmHg im Vergleich zur Magna-Ease™ Prothese mit 48.3 ± 17.21 mmHg und der Perceval™ Prothese mit 44.25 ± 19.93 mmHg ($p=0.15$).

Schlussfolgerung:

In retrospektiven echokardiographischen Follow-up Untersuchungen nach einem isolierten Aortenklappenersatz mit einer der analysierten biologischen Prothesen zeigten sich im untersuchten Kollektiv nicht-signifikante Unterschiede in der hämodynamischen Leistung zwischen den implantierten Prothesenmodellen. Um konkretere Aussagen treffen zu können, sind Folgestudien notwendig.

VII. ABSTRACT

The replacement of the aortic valve with a biological prosthesis is the current surgical gold standard for the therapy of aortic valve stenosis. Three biological aortic valve prostheses (Avalus™ prosthesis from Medtronic, PERIMOUNT Magna-Ease™ from Carpentier-Edwards and the Perceval™ sutureless prosthesis from LivaNova) were used at the Clinical Department of Cardiac Surgery at the University Department of Surgery in Graz from 2017 to 2019. To date, there have been no absolutely clear criteria for the selection of prostheses, which is why this decision remains at the surgeon's discretion. This work therefore retrospectively analyses the pre- and postoperative echocardiographic data of the different prostheses to examine whether objectifiable differences in the hemodynamic function of the prostheses can be identified under this approach of decision making.

Methods:

Baseline characteristics and echocardiography data of 147 patients who underwent isolated aortic valve replacement with one of the investigated biological valve prostheses as therapy for aortic valve stenosis were retrospectively collected and analyzed. The maximum aortic transvalvular gradient (PGmax) was specifically evaluated preoperatively and postoperatively at discharge. Further, the reduction of the gradient was calculated and the results were compared across the different types of prostheses.

Results:

The mean preoperative PGmax of the study population was 75.99 ± 18.31 mmHg, while the mean postoperative PGmax was reduced to 26.83 ± 9.48 mmHg. This corresponds to a pressure delta of 48.75 ± 19.80 mmHg. On average, the Avalus™ prosthesis showed the greatest reduction in PGmax with 52.85 ± 18.14 mmHg compared to the Magna-Ease™ prosthesis with 48.3 ± 17.21 mmHg and the Perceval™ prosthesis with 44.25 ± 19.93 mmHg ($p=0.15$).

Conclusion:

In retrospective echocardiographic follow-up studies after isolated aortic valve replacement with one of the examined biological prostheses, non-significant differences in hemodynamic performance between the implanted prosthesis models were found in the studied collective. Follow-up studies are necessary to be able to make more concrete statements.

1. EINLEITUNG

1.1. Anatomie der Aortenklappe

Das menschliche Herz ist ein muskulöses Hohlorgan und wird in vier Höhlen gegliedert. Dabei unterscheidet man zwischen den Vorhöfen oder Atrien und den ihnen anliegenden Herzkammern oder Ventrikeln auf der linken und der rechten Seite des Herzens. Die beiden Atrien werden durch ein interatriales Septum getrennt, die beiden Kammern trennt ein interventrikuläres Septum. Atrien und Ventrikel werden von Segelklappen getrennt, die in diesem Bereich eine Ventilfunktion einnehmen und einen unidirektionalen Blutfluss aus den Atrien in die Ventrikel ermöglichen. Im rechten Herz erfüllt diese Aufgabe die Trikuspidalklappe (Valva atrioventricularis dextra), die Segelklappe des linken Herzens wird als Mitralklappe (Valva atrioventricularis sinistra) bezeichnet. Am Übergang der Ventrikel in die großen Arterien, in die das Blut ausgeworfen, liegen Taschenklappen, die ebenfalls eine Ventilfunktion erfüllen. Am Übergang des rechten Ventrikels zum Truncus pulmonalis liegt die Pulmonalklappe (Valva trunci pulmonalis). Die Aortenklappe (Valva aortae) liegt zwischen dem Ausflusstrakt des linken Ventrikels und der Aortenwurzel. Sie besteht aus drei Taschen, den Valvulae semilunares, die im bindegewebigen Anulus fibrosus der Klappe fixiert sind. Die Taschen werden eingeteilt in die Valvula semilunaris dextra, sinistra und posterior. (1,2)

Aus dem Anulus fibrosus der Aortenklappe entspringt die Aortenwurzel, die als Ausweitung proximal den Aortensinus oder auch Sinus valsalvae bildet. In diesem Sinus sitzen über den Valvulae semilunares die Ostien der beiden Koronararterien, die für die arterielle Versorgung des Herzens zuständig sind. Dabei entspringt die Arteria coronaria dextra aus der Valvula semilunaris dextra und die Arteria coronaria sinistra aus der Valvula semilunaris sinistra. (1,2)

1.2. Physiologie der Herzaktion

Die Anspannungsphase, auch als Ventrikelsystole bezeichnet, startet mit dem Schließen der Segelklappen. Dieser Schluss wird ausgelöst, wenn der Druck im Ventrikel bei dessen Kontraktion höher ist als der Druck im Vorhof und verhindert somit das Zurückfließen von Blut in die Atrien. Da die Taschenklappen ebenfalls geschlossen bleiben, steigt der Druck im Ventrikel schnell an, ohne dass sich das Volumen im Ventrikel ändert. Daher wird diese Phase als isovolumetrisch beschrieben. Die Anspannungsphase endet, wenn der Druck im Ventrikel höher ist als der Druck in den großen Arterien, woraufhin sich diese öffnen. Dann startet die Austreibungsphase, die durch einen weiteren Druckanstieg im Ventrikel gekennzeichnet ist. Der Ventrikel kontrahiert sich und das Schlagvolumen wird dabei ausgeworfen, während ein Restvolumen im Ventrikel verbleibt. Da sich sowohl der Druck als auch das Volumen im Ventrikel während der Austreibungsphase ändern, wird die Kontraktionsform als auxoton bezeichnet. Während der Kontraktion der Ventrikel in der Auswurfphase wird die Ventilebene aufgrund der Ausrichtung der Myokardfasern nach apikal gezogen, was das Volumen der dehnbaren Vorhöfe vergrößert und somit einen Sog auf das venöse Blut ausübt, was die Vorhöfe konsekutiv in dieser Phase füllt. Unterschreitet nach dem Auswurf der Ventrikel deren Druck den distal der Taschenklappen, führt dies zum Beginn einer Flussumkehr zurück in die Ventrikel. Diese ist als kurze Inzisur in der Druckkurve im proximalen arteriellen Gefäßabschnitt zu erkennen. Diese Flussumkehr führt zum passiven Schluss der Taschenklappen und leitet die isovolumetrische Entspannungsphase ein. In dieser Phase fällt der Ventrikeldruck, bis er den Vorhofdruck unterschreitet. Dies löst das Öffnen der Segelklappen aus, was den Beginn der Füllungsphase einleitet. In dieser Phase werden die Ventrikel zunächst entlang des Druckgradienten passiv aus den Atrien gefüllt. Anschließend kontrahieren sich die Vorhöfe und füllen aktiv die Ventrikel vor deren nächster Kontraktion. (3)

Die so generierte Pumpleistung des Herzens wird über das Volumen ausgerechnet, das pro Zeiteinheit in die Aorta ausgeworfen wird, dem sogenannten Herzzeitvolumen (HZV). Dieses errechnet sich aus dem Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz. (3)

1.3. Krankheitsbild Aortenklappenstenose

1.3.1. Epidemiologie

Durch ihre Position im linksventrikulären Ausflusstrakt ist die Aortenklappe durch die dort herrschenden Druck- und Flussverhältnisse mechanisch stark beansprucht, was in den meisten Fällen zu degenerativen Veränderungen führt. So kommt es, dass das Auftreten der Aortenklappenstenose (AST) mit zunehmendem Alter und damit einer fortgeschrittenen Degeneration assoziiert ist. (4) Dies zeigt sich in der Prävalenz der AST von ca. 2-7% der über 65-Jährigen. (4) Im Jahr 2017 wurde die weltweite Anzahl an Patient*innen, an einer degenerativen AST litten auf 12.6 Millionen und die Anzahl an Todesfällen als Folge einer degenerativen AST auf 102700 geschätzt. (5) Durch den demographischen Wandel wird angenommen, dass sich die Prävalenz in den nächsten Jahrzehnten verdoppeln könnte. (6)

1.3.2. Ätiologie und Pathogenese

Die häufigste Ätiologie der AST ist eine degenerative Veränderung. Dabei kommt es progressiv zu einem fibrokalzifizierenden Prozess des Endokards an den Klappen, so dass deren Beweglichkeit immer weiter eingeschränkt wird, bis die Klappenöffnungsfläche (KÖF) dadurch reduziert wird. (6) Risikofaktoren für diese Degeneration überlappen sich maßgebend mit denen der Atherosklerose. Dazu zählen Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, das Vorliegen eines metabolischen Syndroms, eines arteriellen Hypertonus (AHT) oder Störungen des Lipidstoffwechsels. (6) Analog zur Pathogenese der Atherosklerose akkumulieren sich intrazelluläre Lipoproteine und Immunzellen. In einer komplexen Kaskade kommt es zu einem osteogenetischen Effekt des Klappenendokards, bei dem unter dem chronischen Entzündungsprozess eine Mineralisierung um die Lipide eintritt. (7)

Tritt eine AST schon in einem Alter unter 70 Jahren auf, ist die häufigste Ursache hierfür eine angeborene bikuspidale Klappe. (8,9) Diese entsteht durch eine Fehlanlage des Gewebes und kann entweder rein bikuspid oder potenziell trikuspid sein. Zweites beschreibt Klappen, die die Anlagen für drei Taschen besitzen, jedoch eine oder zwei Kommissuren in einer sogenannten Raphe verwachsen und somit verschlossen sind. (10)

In der Klassifikation nach Sivers unterscheidet man zwischen Typ 0, bei dem die Klappe rein bikuspid vorliegt, Typ I bei dem eine potentiell trikuspide Klappe durch eine Raphe bikuspidalisiert ist und Typ II bei dem zwei Raphen vorliegen und sich nur eine Kommissur öffnen kann. (10)

Durch diese Konfiguration kommt es zu einer stärkeren mechanischen Belastung der Klappe, was zu einer vorzeitigen Degeneration und zu einer schnelleren Entstehung einer AST führt. (11) Bis zu 50% der Patient*innen mit einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe benötigen im Verlauf einen Aortenklappenersatz (AVR). (12,13)

Eine weitere Ursache für eine AST kann die Konsequenz eines rheumatischen Fiebers sein. Hierbei führt ein Infekt mit Streptokokken in Form von Scharlach, einem Erysipel oder einer Tonsillitis zu einer immunologischen Spätfolge, wodurch das Endokard der Klappe attackiert und destruiert wird.(14) Da das Krankheitsbild des rheumatischen Fiebers durch konsequente antibiotische Behandlung sehr selten geworden ist, ist diese Form der Klappenerkrankung in weit entwickelten Regionen heutzutage selten anzutreffen. (15)

Molekulargenetische Gewebsanalysen von degenerativ stenosierten Aortenklappen zeigen in vielen Fällen Hinweise auf bakterielles Erbmateriale, obwohl im Voraus keine bakterielle Infektion (Endokarditis) der Klappe diagnostiziert wurde. Das Erregerspektrum ist vor allem auf physiologische Flora aus dem Mund und von der Haut begrenzt, was die Vermutung nahelegt, dass im Rahmen von dentalen Interventionen und Hautverletzungen Bakterien im Blut zirkulieren und auch ohne Ausprägung einer klinisch manifesten Endokarditis mit dem Klappenendokard interagieren. Aktuell steht noch offen, ob subklinische Endokarditiden und der konsequente Entzündungsprozess mit der Entstehung und Ausprägung einer degenerativen AST zusammenhängen. (16,17)

1.3.3. Pathophysiologie

Die KÖF wird im Verlauf der Degeneration immer weiter eingeschränkt, sodass der linke Ventrikel als Folge der erhöhten Nachlast immer höheren Wandspannungen ausgesetzt ist und immer höhere Drücke aufbauen muss, um einen suffizienten Auswurf zu generieren. Als Kompensationsmechanismus hypertrophiert das Myokard des linken Ventrikels. (18) Dadurch kann primär die systolische Funktion bis zum fortgeschrittenen Stadium

aufrechterhalten werden, im Verlauf versagt dieser Kompensationsmechanismus jedoch. (19)

Im hypertrophen Myokard geht das Gleichgewicht zwischen Apoptose und Myozyten Regeneration verloren. (20) Die erhöhte Apoptoserate entsteht durch die Einwirkung der erhöhten mechanischen Belastung und einer relativen Ischämie des Gewebes. (21,22) Das hypertrophe Myokard benötigt mehr Sauerstoff, das Kapillarsystem der Koronargefäße kann diesen Bedarf jedoch nicht suffizient decken. (22)

In histopathologischen Studien konnte die Entwicklung einer Fibrose als integraler Teil der Hypertrophie Prozesses dokumentiert werden. (23) Das Ausmaß der Fibrose ist mit einer Versteifung des Myokards und somit mit einer Einschränkung der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion assoziiert. (19,24)

Ohne Therapie ist eine Kompensation nicht mehr möglich, es kommt zu einer linksventrikulären Dilatation und zu einer Herzinsuffizienz. (25)

1.3.4. Klinik

Symptome treten bei der AST erst auf, wenn die linksventrikuläre Hypertrophie als Kompensationsmechanismus versagt. Wird kein suffizientes HZV mehr ausgeworfen, kommt es zu einer Reduktion der körperlichen Belastbarkeit und bei verminderter zerebraler Durchblutung zu Schwindel und Synkopen. (26) Durch die diastolische Funktionsstörung kommt es zu einer progredienten Belastungsdyspnoe und durch die relative Koronarinsuffizienz zu einer progredienten primär belastungsabhängigen Angina pectoris Symptomatik. (26) Im weiteren Verlauf kann es bei einer vollständigen kardialen Dekompensation zu den Symptomen einer akuten Linksherzinsuffizienz mit Dyspnoe als führendem Leitsymptom durch ein akutes Lungenödem kommen. (26)

Das Auftreten von Symptomen ist prognostisch für den weiteren Verlauf sehr relevant. Während Patient*innen mit einer asymptomatischen AST eine gute Prognose ihrer Erkrankung haben, ändert sich diese schlagartig ab dem Übergang in ein symptomatisches Krankheitsbild. Bei unbehandelten Patient*innen mit symptomatischer AST wurden zwei Jahres Mortalitätsraten von 50-68% beobachtet. (27–29)

1.3.5. Diagnostik

1.3.5.1. Anamnese

Anamnestisch sollte neben Komorbiditäten, medizinischer Vorgeschichte und Risikofaktoren das Ausmaß der Symptomatik in Relation zur auslösenden Belastung evaluiert werden. Durch das progrediente Krankheitsbild werden die Symptome häufig primär durch starke körperliche Belastungen demaskiert. Im Verlauf nimmt die Intensität der auslösenden Belastung ab, bis die Symptome schließlich in Ruhe auftreten. Um das Leitsymptom der Dyspnoe in Relation zur Belastung zu quantifizieren, wurde von der New York Heart Association die NYHA-Klassifikation eingeführt. (Tabelle 1) Damit ist die standardisierte Dokumentation der anamnestisch erhobenen Dyspnoe möglich. (30)

Tabelle 1: NYHA Klassifikation

NYHA-Stadium	Klinik
I	Keine subjektiven Beschwerden
II	Beschwerden bei stärkerer Belastung
III	Beschwerden bei leichter Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

1.3.5.2. Klinischer Status

Bei der Auskultation zeigt sich in der Regel ein spindelförmiges, raues, systolisches Herzgeräusch, das nach dem ersten Herzton auftritt und sich bis in die Karotiden fortsetzt. Bei fortschreitender Stenose verlagert sich das Geräuschmaximum von der Frühsystole in die Spätsystole. Oftmals sind auch ein abgeschwächter erster Herzton und ein frühsystolischer Klick vorhanden. Insbesondere bei schwerer AST kann ein tastbares Vibrieren in der Herzgegend bei tiefer Ausatmung und gebeugtem Oberkörper auftreten.

Der Puls und der Blutdruck können variieren, jedoch ist eine niedrige Blutdruckamplitude (Pulsus tardus et parvus) ein seltenes Indiz. (30)

1.3.5.3. Echokardiographie

Die Echokardiographie spielt eine entscheidende Rolle bei der definitiven Bestätigung der Diagnose und der Quantifizierung einer AST. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Klappentaschen gelegt werden, die verdickt oder verkalkt mit eingeschränkter Beweglichkeit und Öffnungsamplitude imponieren können. Zudem sollten die transvalvulären Flussgeschwindigkeiten bestimmt werden, um die Messung des maximalen transaortalen Druckgradienten (PG_{max}) und des mittleren transaortalen Druckgradienten (PG_{mean}) zu ermöglichen. (31)

Diese Messung basiert auf dem Dopplereffekt, der dem Ultraschallgerät über Frequenzänderungen in Bewegungen ermöglicht, Strömungsgeschwindigkeiten zu messen. Legt man den Messpunkt in die Öffnung der Klappe, kann so die transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit bestimmt werden. Aus dieser lässt sich mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung errechnen:

$$dp \cong 4 \times v^2$$

Hierbei lässt sich näherungsweise der PG_{max} (dp) aus dem Vierfachen des Quadrats der maximalen Strömungsgeschwindigkeit (v) bestimmen. Legt man die Hüllkurve der systolischen Druckkurve an, kann somit die mittlere Strömungsgeschwindigkeit und so auch der PG_{mean} bestimmt werden. (31)

Auch die KÖF sollte planimetrisch und dopplersonographisch bestimmt werden. Zur relativen Beurteilung der KÖF kann diese zusätzlich in ein Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt werden, um individuell indexierte Werte zu berechnen. (31)

Die Ermittlung von KÖF und der Druckgradienten ermöglicht die Klassifikation und Quantifizierung des Stenosegrades gemäß den 2021 ESC Guidelines (32). (Tabelle 1)

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose (2021 ESC Guidelines)

	Grad I leicht	Grad II mittel	Grad III schwer
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
Klappenöffnungsflächen Index (cm ² /m ²)	> 1,0	0,6-1,0	< 0,6
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 20	20-40	> 40
Maximaler Druckgradient (mmHg)	40	40-80	> 80

Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich zudem eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels, potenziell eine begleitende Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz oder ein erhöhter pulmonalarterieller Druck. Auch eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens sollte echokardiographisch untersucht werden. (31)

1.3.5.4. Ergänzende Untersuchungen

Bei asymptomatischen Patient*innen kann eine Stress-Echokardiographie genutzt werden, um die Symptome zu demaskieren. (33) Eine Computertomographie liefert strukturierte Einblicke in die thorakale Anatomie und kann zur Auswahl der therapeutischen Optionen hinzugezogen werden. (34) Wenn eine AVR als Therapieoption evaluiert wird, sollte zusätzlich eine Coronarangiographie zur Evaluierung der Notwendigkeit potenzieller Revaskularisierungen erfolgen. (32)

1.4. Therapie der Aortenklappenstenose

1.4.1. Konservative Therapie

Medikamentös sind die Mittel der Wahl bei AST Angiotensin-converting-enzyme (ACE) Inhibitoren und kardioselektive Calciumkanalblocker. Dabei ist das Ziel der Anwendung auf eine Reduktion der Symptomatik beschränkt, eine Verzögerung des progressiven Krankheitsverlaufes konnte bisher nicht festgestellt werden. (32)

1.4.2. Invasive Therapie

1.4.2.1. Indikationsstellung

Laut den 2021 ESC Guidelines ist die Indikation für eine Intervention an der Aortenklappe bei Patient*innen mit einer asymptomatischen AST die Konstellation aus einer quantifizierten hochgradigen Stenose mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion. Auch Patient*innen, die unter normaler Belastung asymptomatisch sind, jedoch bei Belastungstests in der Diagnostik Symptome entwickeln, sollten für eine Intervention evaluiert werden. (32)

Es sollte frühzeitig eine Intervention bei allen symptomatischen Patient*innen in Betracht gezogen werden, da die Prognose des Krankheitsverlaufs einer AST nach dem Auftreten von Symptomen ungünstig ist. Die einzige Ausnahme hiervon sind Patient*innen, bei denen eine Verbesserung der Lebensqualität unwahrscheinlich ist oder deren Überlebenserwartung aufgrund von Komorbiditäten unter einem Jahr liegt. (32)

1.4.2.2. Aortenklappenersatz

Um die Aortenklappe zu ersetzen, muss man sich zwischen offenchirurgischen operativen Verfahren und interventionellen Methoden entscheiden.

Der operative AVR ist der chirurgische Goldstandard zur Behandlung einer AST. Dabei wird die native, stenosierte Aortenklappe entfernt und durch eine Prothese oder einen Graft ersetzt. Die interventionelle Alternative stellt die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) dar. Hier wird mit Hilfe eines Katheters unter Röntgendurchleuchtung die native Aortenklappe durch eine Ballondilatation in die Aortenwand gesprengt und anschließend durch eine kollabierbare Prothese ersetzt. Man unterscheidet zwischen mechanischen und biologischen Aortenklappenprothesen. (35) (Abbildung 1)

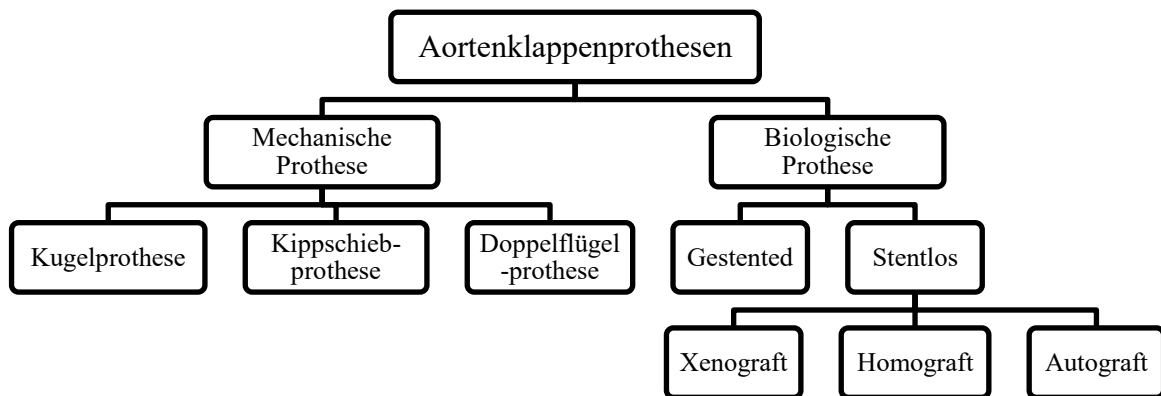


Abbildung 1: Prothesenarten beim Aortenklappenersatz

1.4.2.3. Mechanische Aortenklappenprothesen

Mechanische Prothesen bieten den zentralen Vorteil, dass Materialien verwendet werden können, die der physikalischen Belastung dauerhaft standhalten, ohne dabei eine signifikante Degeneration aufzuweisen. Dies ermöglicht die Implantation bei Patient*innen, die voraussichtlich für längere Zeiträume auf die einwandfreie Funktion ihrer Prothese angewiesen sind. (36) Zu beachten ist jedoch, dass die nicht-biologischen Oberflächen der mechanischen Prothese thrombogen wirken und somit ein immanentes Thromboembolierisiko darstellen. So muss nach Implantation einer mechanischen Aortenklappenprothese eine lebenslange Antikoagulation mittels Vitamin K Antagonisten

eingegenommen werden, die aufgrund der schlechten Steuerbarkeit eine hohe Therapieadhärenz und Compliance seitens der Patient*innen erfordert. (36) Bei der Anwendung muss der International normalized ratio (INR)-Wert für die Kontrolle der Blutgerinnung regelmäßig bestimmt werden und die Dosierung der Medikation entsprechend adaptiert werden. Diese Therapie birgt hingegen ein erhöhtes Blutungsrisiko, insbesondere bei Problemen mit der Einstellung des Spiegels. (36) Ein weiterer Nachteil der mechanischen Klappenprothesen ist zusätzlich, dass es durch die eingeschränkte Hämokompatibilität der Klappenprothese zur Hämolyse kommen kann. (37)

Zwischen den verschiedenen Modellen sind die aktuell favorisierten Modelle auf der Doppelflügel-Technik basiert, da diese eine vergrößerte effektive KÖF, eine geringere Profilhöhe bei der Implantation und optimierte Hämodynamik zeigen als Vorgängermodelle. (36)

Die Indikation für die Implantation einer mechanischen Aortenklappenprothese sollte laut den 2021 ESC Guidelines grundsätzlich vom Alter und vom Risikoprofil der Patient*innen abhängig gestellt werden. Bei einem Alter bis zu 65 Jahren können Patient*innen von der überlegenen Haltbarkeit der Prothesen profitieren. Dabei muss aber das Risiko von Komplikationen durch die lebenslange Antikoagulation mitberücksichtigt werden. Komorbiditäten die Blutungskomplikationen wahrscheinlich machen oder eine insuffiziente Compliance und Therapieadhärenz sollten in die Entscheidung miteinbezogen werden. (32)

1.4.2.4. Biologische Aortenklappenprothesen

Biologische Aortenklappenprothesen werden in stentbasierte und stentlose Formen eingeteilt. Bei stentlosen Xenografts kann die Aortenklappe inklusive Aorta transplantiert werden. Durch die physiologische Form zeigen diese Prothesen meist ein günstigeres hämodynamischeres Profil als stentbasierte Prothesen, sind jedoch technisch deutlich schwerer zu implantieren. Jedoch scheint die Haltbarkeit von stentlosen Xenografts der von stentbasierten Xenografts nicht überlegen zu sein. (38)

In Form einer Leichenspende ist die Implantation eines aortalen Homografts eine Therapieoption mit einer stentlosen biologischen Prothese. Zur Konservierung werden die Grafts antibakteriell behandelt, meist dezellularisiert und anschließend kryokonserviert. Der

Vorteil dieser Prothesenart ist, dass sie ein geringes Risiko für thromboembolische Ereignisse und Endokarditiden zeigt. Daher werden diese Grafts präferiert bei komplexen Pathologien wie destruierenden Endokarditiden eingesetzt. (39) Nachteile sind, dass die Implantation technisch sehr anspruchsvoll ist und die Verfügbarkeit von Grafts limitiert durch die Abhängigkeit von Spenden ist. (39)

Als dritte Möglichkeit der stentlosen biologischen Aortenklappenprothese kann die Pulmonalklappe der Patient*innen als Autograft in die Aortenklappenposition transplantiert und die Pulmonalklappe anschließend durch einen Homograft ersetzt werden. Diese Operation wird auch als Ross Operation bezeichnet. Dabei wird die native Pulmonalklappe mit dem Truncus pulmonalis exzidiert und die Aortenklappe und die Aortenwurzel werden entfernt. Anschließend wird der Truncus pulmonalis mit dem verbleibenden Klappenring der Aortenklappe anastomosiert. So befindet sich nur autologes Gewebe in der Aortenposition, was eine verringerte Degeneration, ein niedriges Thromboembolierisiko und eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Endokarditis bedingt. Gerade jüngere, sportlich aktive Patient*innen können von dieser Intervention daher sehr profitieren. Der Eingriff ist jedoch deutlich komplexer als ein isolierter AVR und ist durch die begrenzte Verfügbarkeit von pulmonalen Homografts limitiert. (40)

Mehrere mulizentrische Studien zeigten exzellente Ergebnisse nach Ross Operationen mit Überlebensraten von 87 – 95% über 15 Jahre. (40)

1.4.2.5. Stentbasierte biologische Aortenklappenprothesen

Stentbasierte Prothesen enthalten ein Kunststoff- oder Drahtgerüst, das mit Textil überzogen wird und zur Positionierung, Fixierung und Formerhalt der Prothese beiträgt. Dieses Gerüst trägt artifizielle Taschen als Xenotransplantat aus meist bovinem oder porcinem Perikardgewebe. (39)

Das Perikard für die artifiziellen Klappensegel wird durch verschiedene mechanische und chemische Prozesse dezellularisiert. Dazu wird das Perikard verschiedenen Lösungen ausgesetzt, die Detergenzien, Lösungsmittel, Säuren, Basen, und verschiedene Ionenprodukte enthalten. Diese Lösungen zerstören die Zellmembranen. Zusätzlich werden Enzyme eingesetzt, um die unerwünschten freigelegten intrazellulären Komponenten zu

eliminieren. Physikalische Maßnahmen wie kryothermische Verfahren, mechanische Scherkräfte, Druckbehandlungen oder Ultraschallbehandlungen werden zusätzlich zur Dezellularisierung eingesetzt. (41)

Das Endprodukt dieser Maßnahmen besteht nur aus dem subendothelialen Bindegewebe. Die Prothesen werden mit meist Glutaraldehyd oder Formaldehyd konserviert und fixiert, da dieses kovalente Bindungen mit dem Perikard bildet und so die Stabilität erhöht und die Exposition von Antigenen reduziert. (42–44)

Folglich replizieren biologische Aortenklappenprothesen das native Gewebe, können dieses jedoch nicht ersetzen. Die Taschen bestehen nur noch aus nicht-lebensfähigem Bindegewebe und sind daher den mechanischen Belastungen in ihrer statischen Geometrie am Stent ausgesetzt. (41)

Dieses Gewebe kann daher durch verschiedene chemische, mechanische und immunologische Prozesse strukturelle Funktionsstörungen entwickeln. Das Glutaraldehyd oder Formaldehyd der Fixierungslösung kann beispielsweise durch seine Toxizität direkt und indirekt zu Funktionsstörungen der Prothese beitragen. Zudem bleiben Aldehydreste auf der Gewebeoberfläche zurück, die dort zu einer Kalzifikation beitragen können. Das behandelte Gewebe ist generell durch seine hohe Permeabilität für die Einlagerung von Kalzium Ionen sehr anfällig, wobei dieser degenerative Prozess durch die fehlende Reparaturkapazität des avitalen Gewebes ungehindert fortschreitet. (41)

Durch die chemische Fixierung und den Druck bei der Dezellularisierung des Gewebes ist das Kollagenetzwerk statisch konfiguriert, was zu einer Veränderung des Spannungs-Dehnungs-Verhältnisses führen kann. Das Gewebe kann sich dadurch nicht an die verschiedenen mechanischen Belastungen im Verlauf eines Herzzyklus anpassen und ist so Scherstress und Gewebeverformung ausgesetzt. Wiederholte unphysiologische Belastung führt zu Entzündungsvorgängen und Umbauvorgängen, die Verkalkungen und Degeneration bedingen. (41)

Weitere inflammatorische Prozesse, die diese Degeneration bedingen, entstehen direkt durch die Wundheilung nach der Operation durch eine unspezifische angeborene Immunreaktion auf den Fremdkörper und eine immunvermittelte Abstoßung des fremden Gewebes. (41)

Diese Degeneration ist als die Achillesverse der biologischen Klappenprothesen zu sehen. Nach der in der Regel technisch unkomplizierten Implantation mit geringen

Komplikationsraten ist keine dauerhafte Antikoagulation notwendig. Die Prothesen zeigen exzellente hämodynamische Eigenschaften und behalten diese bis zum Einsetzen einer signifikanten Degeneration bei. Daher ist bei der Indikationsstellung die klare Abgrenzung zu mechanischen Aortenklappenprothesen wichtig. Patient*innen die über 65 Jahre alt sind, Kontraindikationen für eine lebenslange Antikoagulation haben oder sich gegen eine mechanische Klappenprothese entscheiden sind bevorzugt mit einer biologischen Prothese zu versorgen. (45)

1.4.3. Prothesenmodelle

Am LKH Universitätsklinikum Graz wurden im Zeitraum dieser Studie drei verschiedene biologische Aortenklappenprothesen zur Therapie von AST genutzt.

Die AVALUS™ Bioprothese der Firma Medtronic ist eine stentbasierte Prothese mit bovinem Perikard als biologischem Material, das drei Taschen bildet. Das Perikard wird mit Lasern passgenau zugeschnitten, mit Glutaraldehyd fixiert und einer spezifischen Behandlung mit Alpha-amino-Oleinsäure (AOA™ Tissue treatment) unterzogen, um die degenerative Kalzifizierung zu verzögern. Der Stent der Prothese besteht aus Polyethylenkethon das mit Polyester überzogen wird. Dieses Polymer bildet einen flexiblen Rahmen, der seine Zirkularität beibehält und eine konstante hämodynamische Funktion ohne permanente Deformierung ermöglicht. Um die Basis liegt ein Nahtring aus einem Polyester-Gewebe, mit dem die Prothese in den Aortenklappenring eingenäht werden kann. Das Profil der Prothese ist so konzipiert, dass eine geringe Höhe eine einfache supraannuläre Implantation ermöglicht. (46)

Die Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna-Ease™ Aortenklappenprothese besteht aus einem flexiblen Stent aus einer Kobalt-Chrom Legierung, die mit Polyesterstoff überzogen wird. Dadurch kann der Stent Energie absorbieren und die mechanische Segelbeanspruchung reduzieren. Der Klappenring zum Einnähen in den Anulus der Aortenklappe besteht aus Silikonkautschuk. (47) Die drei bovinen Perikardsegel werden mit Glutaraldehyd fixiert und mit dem Carpentier-Edwards ThermoFix-Verfahren behandelt, um residuale Glutaraldehyde und residuale Phospholipide als Bindungsstellen für Kalzium zu blockieren. (48)

Diese beiden Klappenprothesen werden implantiert, indem die native Aortenklappe entfernt wird, eventuelle Verkalkungen weitestgehend derangiert werden und anschließend eine Reihe an einzelnen horizontalen Matratzennähten durch den Anulus fibrosus vorlegt werden. Diese werden anschließend an den kongruenten Positionen durch den Nahtring der Prothese gestochen. So kann die Prothese mit Hilfe der Nähte auf dem Anulus fibrosus positioniert und dann durch das Knüpfen der Nähte fixiert werden. (49)

Die dritte biologische Aortenklappenprothese, die wir im Rahmen dieser Studie in die Analyse mit einbezogen haben ist die Perceval™ Sutureless Prothese der Firma LivaNova. Die Taschen der Prothese bestehen aus bovinem Perikard, das mit einer gepufferten

Glutaraldehyd Lösung fixiert wird. Der Stent besteht aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung, die einen Formgedächtniseffekt besitzt. Sie kann trotz starker Verformung wieder ihre ursprüngliche Struktur einnehmen. Dies macht es möglich, dass der Stent mit Hilfe eines speziellen Gerätes kollabiert werden kann und anschließend mit einer Haltekonstruktion im kollabierten Zustand an die designierte Position in der Aortenwurzel dirigiert werden kann. Zur korrekten Ausrichtung werden hierfür Haltenähte vorgelegt. Nach der Positionierung kann die Prothese aus der Haltekonstruktion freigesetzt werden, woraufhin sich der kollabierte Stent in seine ursprüngliche Form zurückentwickelt. Anschließend kann dieser mithilfe eines Ballons dilatiert werden, um ihn in der Aortenwurzel und im Anulus zu fixieren. So erfüllt der Stent bei dieser Prothese sowohl die Aufgabe des Halteapparates für die Taschen als auch die Rolle der Verankerung der Prothese, was ein zeitaufwändiges Einnähen obsolet macht. Dies verleiht der Prothese einen Rapid-Deployment Charakter und ermöglicht kürzere und weniger invasive Eingriffe. (50)

1.5. Zielsetzung

Im für diese Arbeit untersuchten Zeitrahmen lag die Entscheidung über die Wahl der Aortenklappenprothese bei den Operateur*innen, die basierend auf ihren Erfahrungen mit den Prothesen und den Gegebenheiten der Patient*innen festlegen, für welches Modell sie sich entschieden. In der Literatur ist bisher kein Vergleich der hämodynamischen Resultate zwischen der AvalusTM Bioprothese der Firma Medtronic, der PERIMOUNT Magna-EaseTM Aortenklappenprothese der Firma Carpentier-Edwards und der PercevalTM Sutureless Prothese der Firma LivaNova beschrieben. Dies ermöglicht uns eine Evaluation der Operationsergebnisse an unserem Zentrum, sowie erste Einblicke in die Vergleichbarkeit dieser verschiedenen Prothesenformen. Dabei ist die primäre Fragestellung, ob sich die echokardiographisch erhobenen hämodynamischen Parameter zwischen den Prothesen im postoperativen Ergebnis unterscheiden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign

Diese retrospektive Studie analysierte anonymisierte Daten von Patient*innen, bei denen in den Jahren 2017-2019 an der klinischen Abteilung für Herzchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie ein isolierter AVR mit einem der drei beschriebenen Prothesenmodelle durchgeführt wurde.

Einschlusskriterien waren alle Patient*innen in einem Alter ≥ 40 Jahre, bei denen ein singulärer erstmaliger AVR mit einer der drei untersuchten Prothesen durchgeführt wurden. Als Ausschlusskriterien wurden jegliche Begleitoperationen, vorherige Herzoperationen, akute Endokarditiden, Myokardinfarkte, die weniger als 30 Tage zurücklagen und präoperative linksventrikulärer Ejektionsfraktionen von unter 20% festgelegt.

Als Hauptzielgröße wurde die Veränderung des maximalen transvalvulären Gradienten durch die Operation untersucht.

2.2. Datenerhebung

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation wurden aus der herzchirurgischen Qualitätssicherungsdatei (QS2) entnommen. Dabei analysierten wir als Basisdaten das Geschlecht und das Alter, sowie den Body-Mass-Index (BMI). Zusätzlich erhoben wir etwaige kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (DM), das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder die Diagnose eines manifesten AHT. Zur Evaluation des präoperativen klinischen Zustandes erhoben wir zudem das NYHA-Stadium zur Klassifikation der subjektiven Dyspnoe der Patient*innen. Die erwartete perioperative Mortalität wurde mit dem logistischen EuroSCORE errechnet, den wir ebenfalls in die Analyse miteinschlossen. Zusätzlich erhoben wir operative Daten wie die gewählte Prothesenart, die Größe der Prothese und den gewählten primären Zugang

für die Operation. Die gewählten Zugangswege waren die mediane Sternotomie (MS), die obere Hemisternotomie (OH) und die vordere Thorakotomie (VT). Im Anschluss ergänzten wir die Daten durch die Messergebnisse der prä- und postoperativen echokardiographischen Befunde aus dem klinikinternen Dokumentationssystem MEDOCS, wobei wir den maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe auswerteten. Bei Befunden, bei denen statt des maximalen Druckgradienten eine maximale Strömungsgeschwindigkeit dokumentiert wurde, errechneten wir daraus mit Hilfe der Bernoulli-Formel den maximalen Gradienten.

2.3. Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Baseline-Charakteristika und der Echokardiographie-Daten erfolgten deskriptive Analysen über das gesamte Patient*innenkollektiv, bei denen Mittelwert und Standardabweichung bestimmt wurden. Zudem wurden drei Kohorten basierend auf den Prothesenarten gebildet und nach Prothesenart und Geschlecht gematched. Anschließend wurden die Baseline-Charakteristika und die gemessenen echokardiographischen Daten mittels deskriptiver Statistik auf Mittelwert und Standardabweichung untersucht und mithilfe einer einfaktoriellen ANOVA Varianzanalyse auf signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten getestet.

Die Daten wurden mit SPSS Version 28 (IBM, Armonk, VA, USA) und Microsoft Excel Version 16.49 (Microsoft Corp., Armonk, NY, USA) analysiert. Mit Q-Q Diagrammen wurde eine Normalverteilung nachgewiesen. Daher wurden die einfaktorielle ANOVA Varianzanalyse verwendet, um den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Signifikanz der Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den abhängigen Variablen zu untersuchen. Werte von Φ zwischen 0.1-0.3, 0,3-0,5 und $\geq 0,5$ wurden als moderat, stark bzw. sehr stark angesehen. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. (51)

2.4. Datenschutz und Ethik

Alle Patient*innendaten wurden vertraulich behandelt und mit einer fortlaufenden Nummer pseudonymisiert. Die auszuwertenden Daten wurden auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Herzchirurgie gespeichert und anschließend ausgewertet. Diese Originaldaten waren nur dem im Ethikantrag vermerkten Personal zugänglich. Das Studienprotokoll wurde am 03.07.2020 durch die Ethikkommission geprüft und genehmigt (EK Nummer: 32-544 ex 19/20)

3. ERGEBNISSE

Es wurden 147 Patient*innen nach Prothesenart und Geschlecht gematched und in drei Kohorten eingeteilt. Bei der anschließenden Erhebung der echokardiographischen Befunde wurden zusätzlich 38 Patient*innen aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. Damit wurden 109 Patient*innen eingeschlossen, von denen 33 eine Avalor™ Prothese implantiert bekamen, 37 eine Magna-Ease™ Prothese und 39 eine Pervecal™ Prothese.

3.1. Baseline-Charakteristika

Es zeigte sich ein zu 33% weibliches Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 75 ± 6.1 Jahren. Insgesamt lag bei einem mittleren BMI von 27.8 ± 5.2 ein leichtes Übergewicht über das Kollektiv vor. Klinisch präsentierten sich 25.7% mit Belastungsdyspnoe im NYHA-Stadium II, 70.6% mit starker Belastungsdyspnoe im NYHA-Stadium III und 3.7% mit Ruhedyspnoe im NYHA-Stadium IV. An kardiovaskulären Risikofaktoren litten 21.1% der Patient*innen an Diabetes, 91.7% an arteriellem Hypertonus und 7.3% an pAVK. Der mittlere logistische EuroSCORE des Kollektivs errechnete eine erwartete perioperative Mortalität des Kollektivs von $8.4\% \pm 7.3\%$. Der häufigste chirurgische Zugang war die mediane Sternotomie in 65.1% der Operationen, gefolgt von der oberen Hemisternotomie bei 20.4% und der vorderen Thorakotomie bei 14.7% der Eingriffe. Der Prothesendurchmesser lag im Durchschnitt bei 22.7 mm mit einer geringen Standardabweichung von ± 2.1 mm. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der Studienpopulation

Geschlecht	
Männlich (n, %)	73, 67%
Weiblich (n, %)	36, 33%
Alter (Jahre)	75 ± 6.1
BMI (kg/m ²)	27.8 ± 5.2
NYHA-Stadium	
I (n, %)	0, 0%
II (n, %)	28, 25.7%
III (n, %)	77, 70.6%
IV (n, %)	4, 3.7%
Diabetes (n, %)	23, 21.1%
Arterieller Hypertonus (n, %)	100, 91.7%
pAVK (n, %)	8, 7.3%
Log EuroSCORE (%)	8.4% ± 7.3%
Primärer Zugang (n, %)	
Mediane Sternotomie (n, %)	71, 65.1%
Obere Hemisternotomie (n, %)	22, 20.2%
Vordere Thorakotomie (n, %)	16, 14.7%
Prothesenart	
Avalus TM (n, %)	33, 30.3%
Magna-Ease TM (n, %)	37, 33.9%
Perceval TM (n, %)	39, 35.8%
Prothesengröße (mm)	22.7 ± 2.1

Zwischen den Kohorten der verschiedenen Prothesenmodelle unterschieden sich die meisten Baseline-Charakteristika nicht signifikant. (Tabelle 4) Ausgenommen davon war NYHA-Stadium signifikant unterschiedlich ($p=0.034$). Dabei zeigte sich, dass die AvaluTM Prothese deutlich seltener bei Patient*innen im NYHA-Stadium II eingesetzt wurde (AvaluTM 6,1%, Magna-EaseTM 32,4%, PercevalTM 35,9%) und dafür im Vergleich zu den anderen beiden Modellen bei Patient*innen im NYHA Stadium III deutlich häufiger genutzt wurde (AvaluTM 90,1%, Magna-EaseTM 62,2%, PercevalTM 62,5%). (Abbildung 2)

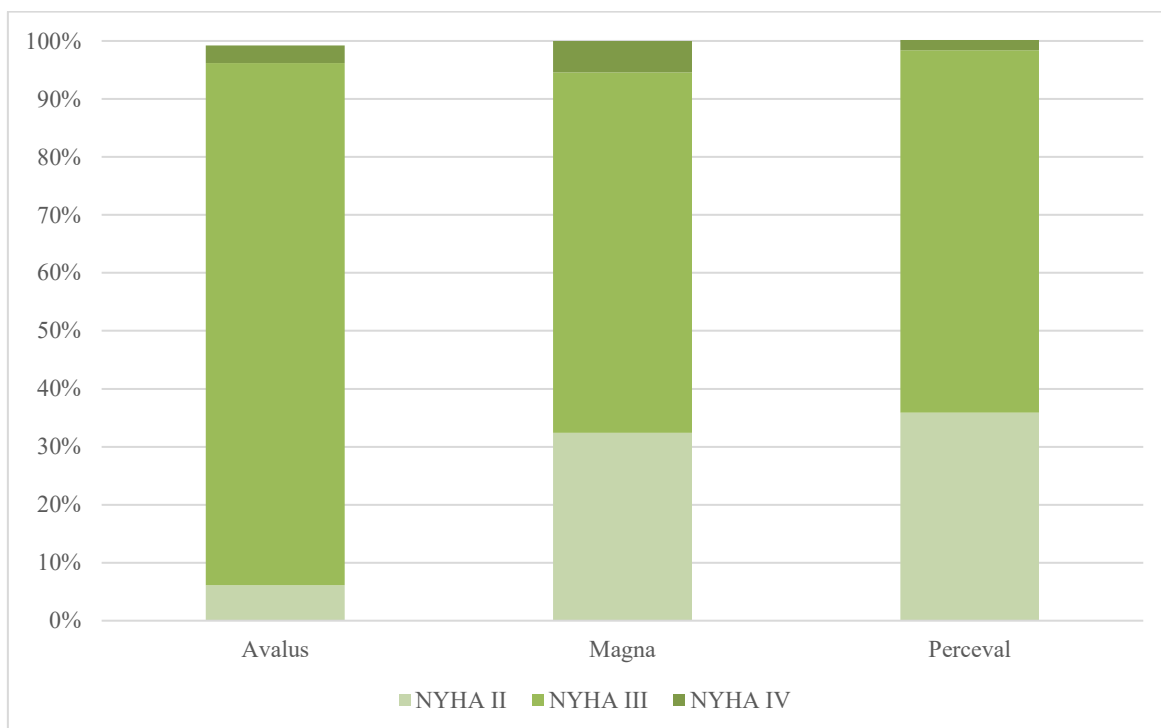


Abbildung 2: NYHA-Klassifikation der Kohorten

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den primären Zugängen, durch die die Prothesentypen implantiert wurden ($p=0.001$). Dabei wurde für die Implantation der Magna-EaseTM Prothese keine vordere Thorakotomie verwendet, während die PercevalTM Prothese deutlich seltener über eine mediane Sternotomie implantiert wurde als die anderen beiden Modelle (PercevalTM 46,15%, AvaluTM 60,61%, Magna-EaseTM 89,19%). (Abbildung 3)

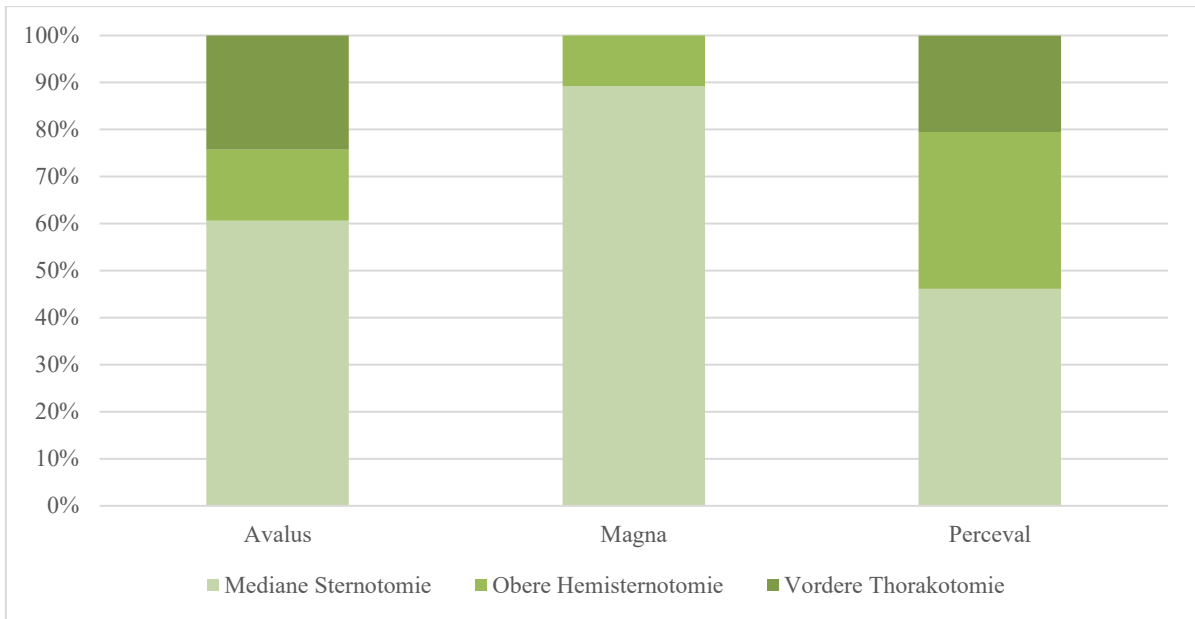


Abbildung 3: Zugangswege der Kohorten

Außerdem unterschieden sich die implantierten Prothesengrößen signifikant zwischen den verschiedenen Prothesentypen ($p=0.013$). Die PercevalTM Prothese wurde im Durchschnitt mit den größten Durchmessern implantiert. Bei der Magna-EaseTM Prothese wurden im Schnitt kleinere Durchmesser verwendet als bei den anderen beiden Modellen (Magna-EaseTM 22.08 ± 1.38 mm, AvalorTM 22.64 ± 2.2 mm, PercevalTM 23.46 ± 2.3 mm). Die größte Magna-EaseTM Prothese, die implantiert wurde, hatte einen Durchmesser von 25mm, während die anderen beiden Modelle bis 27mm implantiert wurden. (Abbildung 4)

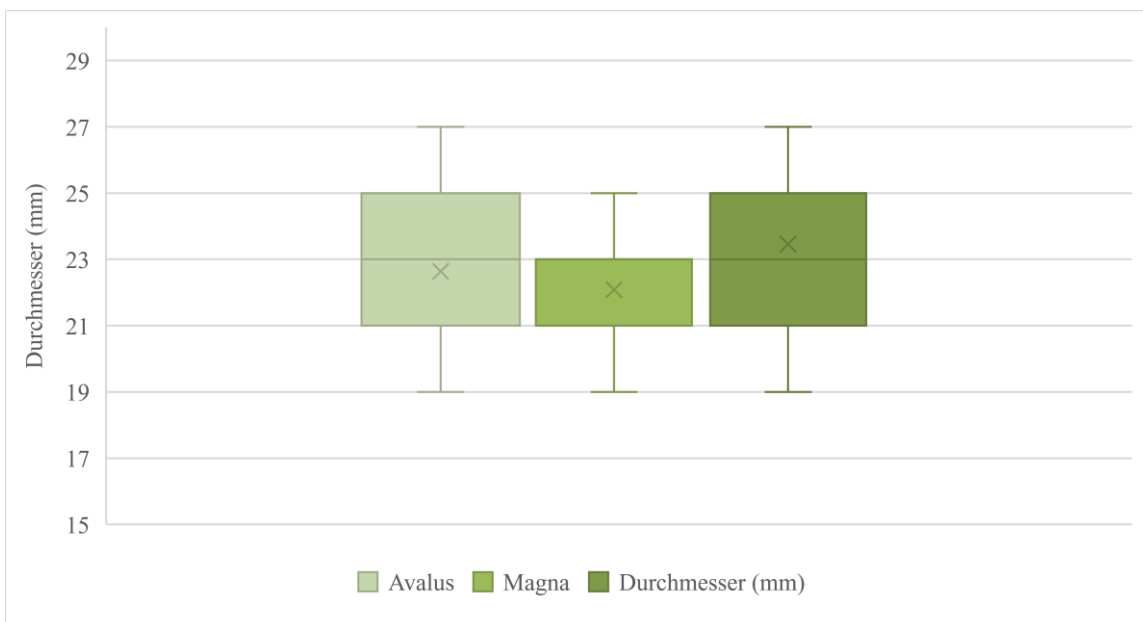


Abbildung 4: Prothesendurchmesser der Kohorten

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Kohorten

	Avalus™	Magna-Ease™	Perceval™	p-Wert
Anzahl Patient*innen	33	37	39	0.94
Geschlecht				0.83
Männlich (n, %)	21, 63.6%	25, 67.56%	27, 69.23%	
Weiblich (n, %)	12, 36.36%	12, 32.43%	12, 30.76%	
Alter (Jahre)	75.03 ± 5.85	74.72 ± 6.4	74.11 ± 6.53	0.67
BMI (kg/m ²)	29.45 ± 6.19	27.43 ± 5.34	26.67 ± 3.74	0.067
NYHA-Stadium				<u>0.034</u>
I (n, %)	0, 0%	0, 0%	0, 0%	
II (n, %)	2, 6.1%	12, 32.4%	14, 35.9%	
III (n, %)	30, 90.1%	23, 62.2%	24, 62.5%	
IV (n, %)	1, 3.0%	2, 5.4%	1, 2.6%	
Diabetes (n, %)	10, 30.3%	7, 18.92%	6, 15.38%	0.27
Arterieller Hypertonus (n, %)	30, 90.9%	34, 91.89%	36, 92.3%	0.97
pAVK (n, %)	3, 9.09%	2, 5.4%	3, 7.69%	0.84
Log Euro Score	6.98 ± 3.95	9.32 ± 7.54	8.67 ± 8.94	0.38
Primärer Zugang				<u>0.001</u>
Mediane Sternotomie (n, %)	20, 60.61%	33, 89.19%	18, 46.15%	
Obere Hemisternotomie (n, %)	5, 15.15%	4, 10.81%	13, 33.33%	
Vordere Thorakotomie (n, %)	8, 24.24%	0, 0%	8, 20.51%	
Prothesengröße (cm)	22.64 ± 2.2	22.08 ± 1.38	23.46 ± 2.3	<u>0.013</u>

3.2. Echokardiographie-Daten

Echokardiographisch wurde präoperativ im Schnitt ein PGmax von 75.99 ± 18.31 mmHg über der Aortenklappe bestimmt, der durch die Operation auf einen Mittelwert von 26.83 ± 9.48 mmHg gesenkt werden konnte. Dies entspricht einer durchschnittlichen Verringerung von 48.75 ± 19.80 mmHg durch die Implantation der Prothesen. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Echokardiographie-Daten der Studienpopulation

PGmax präOP (mmHg)	75.99 ± 18.31
PGmax postOP (mmHg)	26.83 ± 9.48
PGmax delta (mmHg)	48.75 ± 19.80

Unter den Kohorten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen ($p=0.27$) und postoperativen ($p=0.72$) PGmax. (Abbildungen 5-7, Tabelle 6)

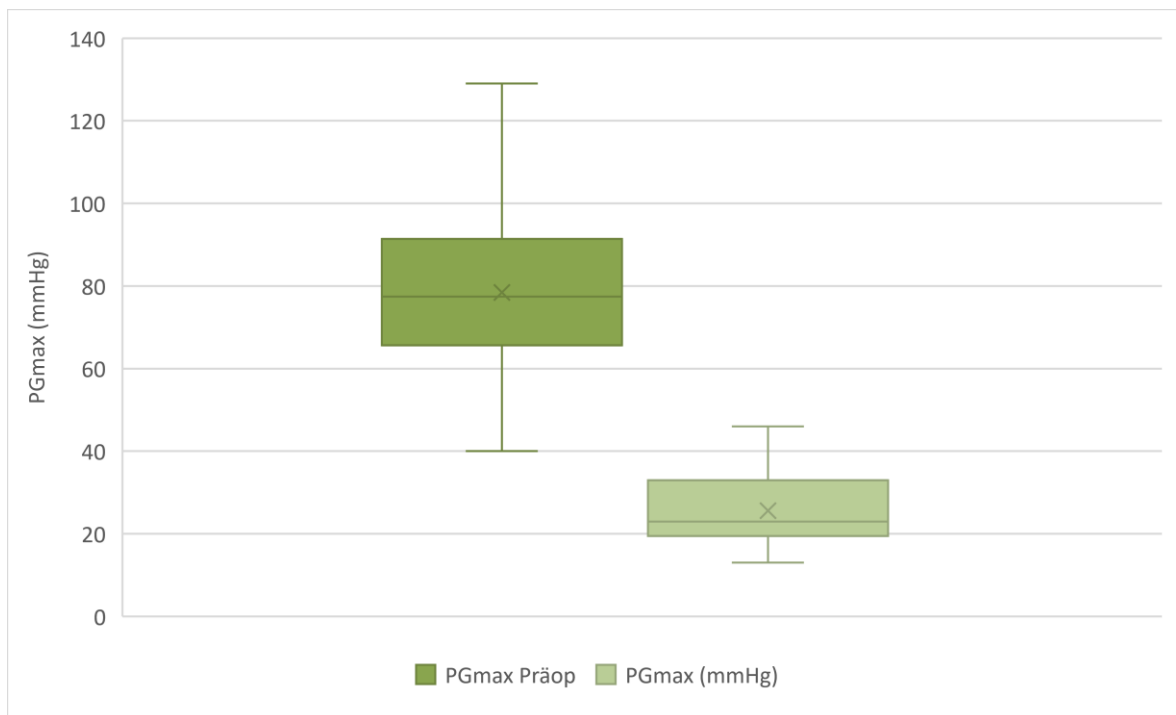


Abbildung 5: PGmax Avalus™ Prothese

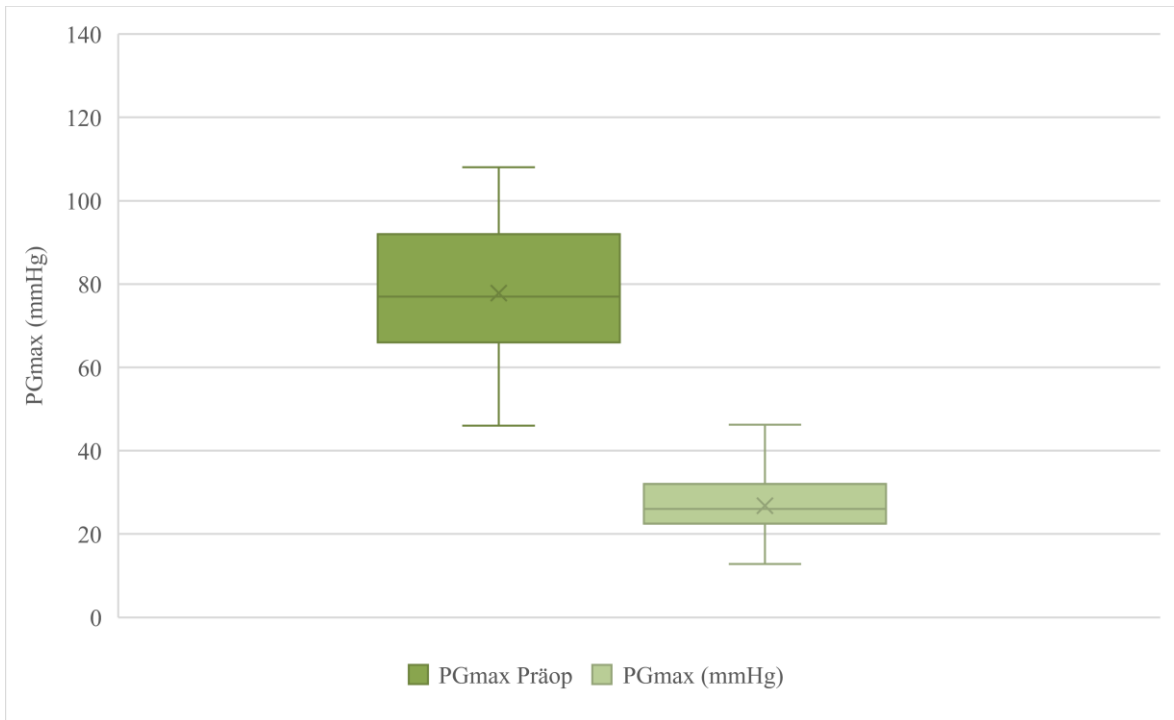


Abbildung 6: PGmax Magna-Ease™ Prothese

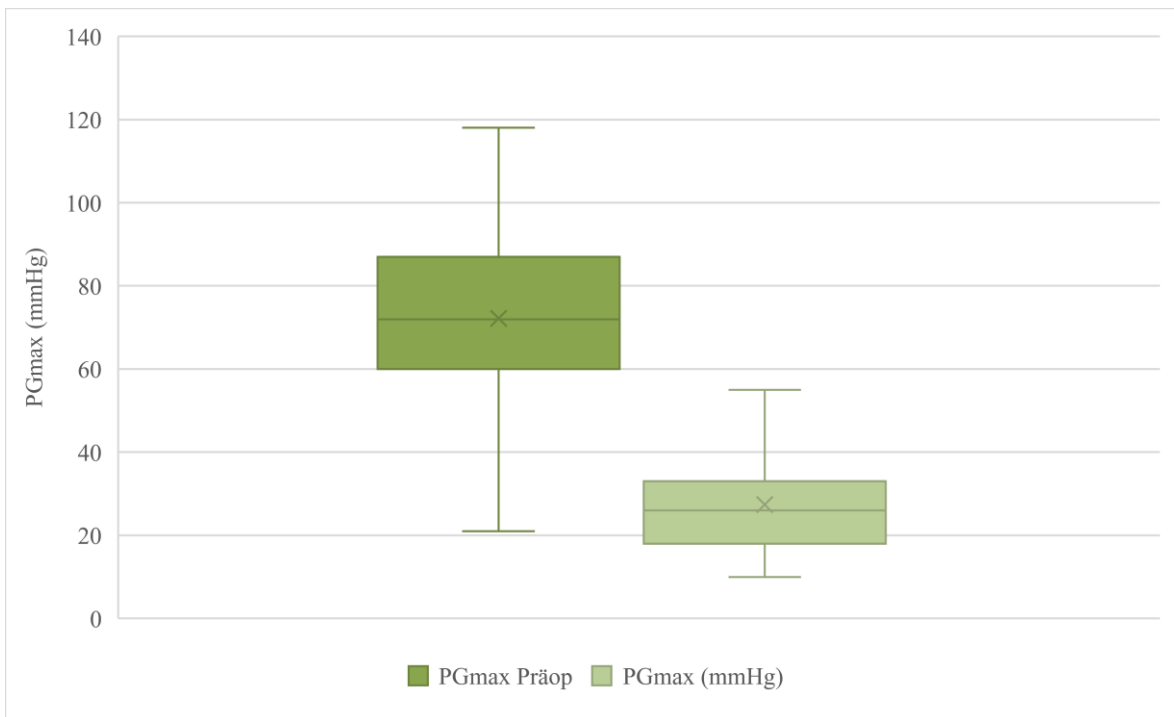


Abbildung 7: PGmax Perceval™ Prothese

Die Avalus™ Prothese erreichte im Durchschnitt die größte Verbesserung des PGmax mit 52.85 ± 18.14 mmHg im Vergleich zur Magna-Ease™ Prothese mit 48.3 ± 17.21 mmHg und der Perceval™ Prothese mit 44.25 ± 19.93 mmHg. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0.15$). (Abbildung 8)

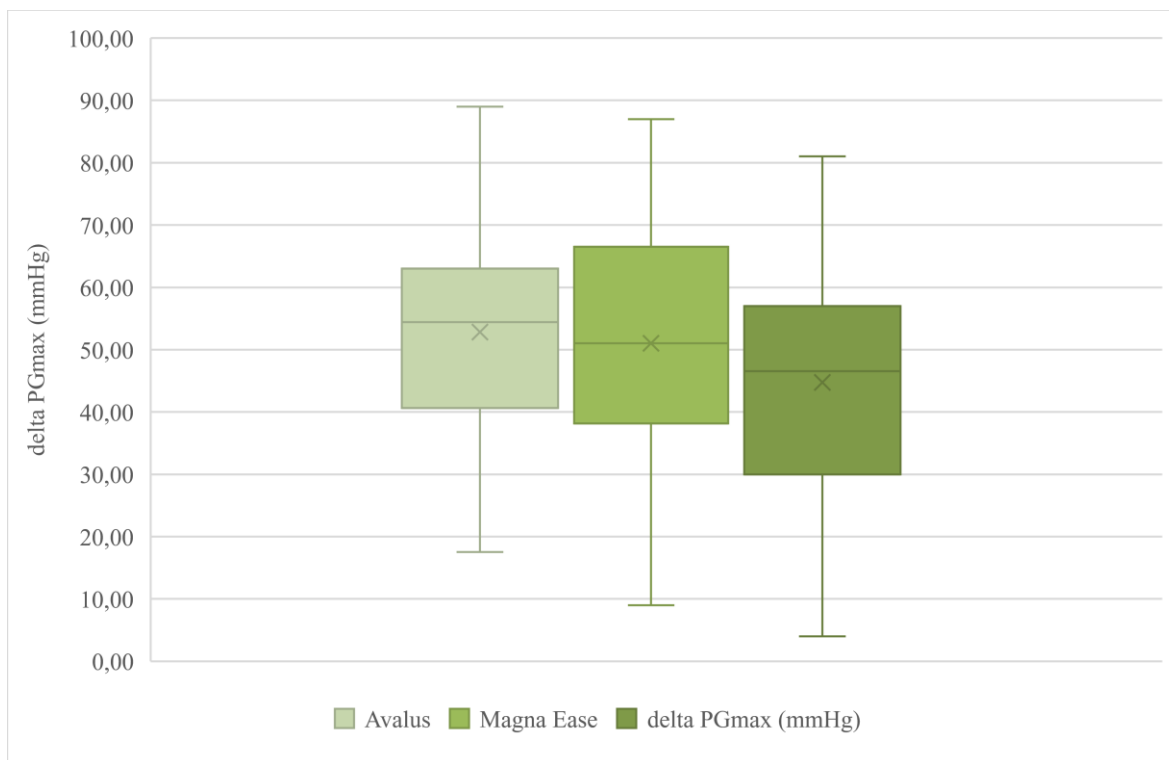


Abbildung 8: Veränderung des PGmax der Kohorten

Tabelle 6: Echokardiographie-Daten der Kohorten

	Avalus™	Magna-Ease™	Perceval™	p-Wert
PGmax präOP (mmHg)	78.42 ± 18.7	77.85 ± 16.23	77 ± 19.63	0.27
PGmax postOP (mmHg)	25.58 ± 9.49	26.81 ± 8.40	27.40 ± 10.71	0.72
PGmax delta (mmHg)	52.85 ± 18.14	48.3 ± 17.21	44.25 ± 19.93	0.15

4. DISKUSSION

Die Indikationskriterien für einen chirurgischen AVR sind klar definiert. Eine Entscheidungsgrundlage für die Auswahl biologischer Prothesentypen ist jedoch nicht eindeutig festgelegt. Diese Entscheidung obliegt in der klinischen Praxis den operierenden Chirurg*innen. Mit dieser Studie wollten wir retrospektiv das Ergebnis dieser Entscheidungen auf signifikante hämodynamische Unterschiede zwischen den Prothesenmodellen untersuchen.

4.1. Baseline-Charakteristika

Die Untersuchung der Baseline-Charakteristika ergab die erwartete Konstellation an Risikofaktoren für das Patient*innenkollektiv. Epidemiologisch steigt die Prävalenz von AST mit dem Alter. In der Monica-KORA Studie zeigte sich eine Steigerung der Prävalenz von 7% bei Patient*innen im Alter von 35-44 Jahren auf 65% bei denen im Alter von 75-84 Jahren. (52) Männliches Geschlecht ist ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten einer AST. (53) Entsprechend bestand unser Kollektiv zu 67% aus männlichen Patient*innen. Die hohe Anzahl an Patient*innen mit arteriellem Hypertonus (91.7%) deckt sich mit einer Kohortenstudie, in der jede Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg zu einem 41% höheren Risiko für das Auftreten einer AST führte. Die Autoren führten dies auf die Hypothese zurück, dass ein Hypertonus mit einer erhöhten mechanischen Belastung der Klappe einhergeht, die die Entwicklung einer kalzifizierenden Degeneration bedingen könnte. (54)

Auch die hohe Anzahl an Patient*innen, die an Diabetes mellitus (21.1%) und Adipositas (BMI 27.8 ± 6.1) litten, ist durch das Profil der Risikofaktoren zu erklären. Die Inzidenz der AST ist assoziiert mit den traditionellen Risikofaktoren der Atherosklerose, zu denen neben arteriellem Hypertonus auch Diabetes mellitus und Adipositas zählen. (52)

4.2. Echokardiographie Ergebnisse

Um die Outcomes der verschiedenen Prothesenarten zu vergleichen, wurde die Veränderung des PGmax über der Aortenklappe durch die Implantation der Prothesen untersucht.

Im PERIGON Trial wurde die Avalus™ Prothese auf Sicherheit und Effektivität untersucht. In diesem Rahmen wurde unter anderem der PGmax transaortal prä- und postoperativ bestimmt. Dabei zeigte sich im Mittel ein präoperativer PGmax von 67.9 ± 25.3 mmHg und ein durchschnittlicher postoperativer PGmax von 24.2 ± 8.6 mmHg ermittelt. (46) Dabei liegt der präoperative PGmax zwar unter dem durchschnittlich von uns gemessenen Wert, der postoperative Gradient ist jedoch gut vergleichbar. (PGmax präoperativ 78.42 ± 18.7 mmHg, PGmax postoperativ 25.58 ± 9.49 mmHg) Der durchschnittlich implantierte Prothesendurchmesser der PERIGON Studie betrug 23.4 ± 2.05 mm, bei unseren Daten lag er etwas darunter mit 22.64 ± 2.2 mm, was den geringfügigen Unterschied im postoperativen Gradienten erklären könnte. (46)

Die Operationsergebnisse der Magna-Ease™ Prothese wurden in der COTRIP Studie evaluiert. Dabei wurde ein mittlerer präoperativer PGmax von 85 ± 29 mmHg gemessen, postoperativ zeigten sich im Mittel Werte von 23.3 ± 8.3 mmHg. (55) Auch hier ist der präoperative PGmax geringer als bei unseren Daten, der postoperative Gradient liegt marginal über dem von uns gemessenen Wert. (PGmax präoperativ 77.85 ± 16.23 mmHg, PGmax postoperativ 26.81 ± 8.40 mmHg) Die implantierten Prothesen hatten bei der COTRIP Studie einen durchschnittlichen Durchmesser von 23.82 ± 1.84 mm, bei unseren Daten lag er bei 22.08 ± 1.38 mm darunter, was ebenfalls die Diskrepanz in den postoperativen Gradienten erklären könnte. (55)

Die Ergebnisse von drei prospektiven, europäischen Multicenterstudien mit der Perceval™ Prothese zeigten einen durchschnittlichen präoperativen PGmax von 74.0 ± 25.6 mmHg, sowie einen mittleren postoperativen PGmax von 20.4 ± 8.5 mmHg. (56) Der präoperative PGmax ist bei diesen Daten gut vergleichbar, wir erhoben jedoch einen höheren postoperativen Gradienten über der Prothese. (PGmax präoperativ 77 ± 19.63 mmHg, PGmax postoperativ 27.40 ± 10.71 mmHg) Bei diesen Studien lag der mittlere Prothesendurchmesser bei 23.3 ± 1.35 mm, bei unseren Daten bei 23.46 ± 2.3 mm was gut vergleichbar ist, jedoch keine Erklärung für den höheren postoperativen Gradienten der Prothesen bietet. (56)

Insgesamt zeigen diese Referenzen, dass die von uns erhobenen Werte, mit denen der Kontrollstudien gut vergleichbar sind.

Der Vergleich der Echokardiographie-Ergebnisse der verschiedenen Prothesen zeigt, dass der sowohl präoperativ als auch postoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen den PGmax nachweisbar ist. Ebenso die Verbesserung des Gradienten unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Prothesenarten. Damit ist davon auszugehen, dass unter Berücksichtigung dieses Endpunktes kein Unterschied zwischen den Ergebnissen dieser Prothesen besteht. Dies unterstützt die Vorgehensweise, Chirurg*innen nach eigenem Ermessen zwischen diesen Prothesenmodellen entscheiden zu lassen.

Die erhobenen Daten legen nahe, dass alle Prothesenarten so implantiert werden konnten, dass gute echokardiographische Operationsergebnisse erzielt wurden. Bei allen Modellen konnte der transvalvuläre Druck durch die Operation angemessen gesenkt werden, was einen Therapieerfolg abzeichnet.

4.3. Limitationen

Diese Studie ist durch ihr unizentrisches, retrospektives Design und dem Mangel an Echokardiographie-Daten limitiert. Die heterogene Dokumentation der Echokardiographie Befunde, die präoperativ meist im ambulanten Bereich durchgeführt wurden und postoperativ nicht standardisiert dokumentiert wurden, begrenzte die Fallzahl und ermöglichte als einzig konsequent erhobenen Parameter den PGmax zu untersuchen. Dies limitiert die Aussagekraft über die tatsächliche Funktion der Prothese, da dieser transvalvuläre Gradient zusätzlich zur prothesenabhängigen Klappenposition und KÖF von der unabhängigen linksventrikulären Funktion abhängt. Auch die Größe der implantieren Prothesen hat einen Einfluss auf das Ausmaß des Gradienten, wobei sich diese bei unseren Kohorten signifikant unterscheidet. Die Fallzahl bedingt, dass sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hauptzielgröße nachweisen lassen. Zudem war eine Erhebung von Follow-up Daten nicht möglich, was nur Aussagen über die unmittelbaren postoperativen Ergebnisse für die Dauer des Aufenthaltes zulässt. Um genauere Aussagen über die Vergleichbarkeit der Prothesenmodelle treffen zu können, wären randomisierte prospektive multizentrische Datenerhebungen mit ausgedehntem Follow-up notwendig.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band ; [44 Tabellen]. 19., vollst. überarb. und aktualisierte Auflage. Berlin: de Gruyter; 2012. 1176 S. (De Gruyter Studium).
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus. Innere Organe. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2022. 511 S.
3. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Baumann R, Brenner B, u. a., Herausgeber. Physiologie. 6., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 944 S.
4. Martinsson A, Li X, Andersson C, Nilsson J, Smith JG, Sundquist K. Temporal trends in the incidence and prognosis of aortic stenosis: a nationwide study of the Swedish population. *Circulation*. 17. März 2015;131(11):988–94.
5. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, u. a. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation*. 26. Mai 2020;141(21):1670–80.
6. Maffei C, Rossi A, Faggiano P. Aortic valve stenosis burden: Where we are now? *Int J Cardiol*. September 2021;339:128–9.
7. Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol*. Juni 2009;135(1):4–13.
8. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. Juni 2010;55(25):2789–800.
9. Philip F, Faza NN, Schoenhagen P, Desai MY, Tuzcu EM, Svensson LG, u. a. Aortic annulus and root characteristics in severe aortic stenosis due to bicuspid aortic valve and tricuspid aortic valves: Implications for transcatheter aortic valve therapies: Aortic Annulus in Bicuspid Aortic Valve. *Catheter Cardiovasc Interv*. August 2015;86(2):E88–98.
10. Rahim H, Wolbinski M, Bapat M, And T, Nazif. TAVR for Bicuspid Aortic Valve

Disease. 25. April 2020;

11. Otto CM. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart Br Card Soc.* Oktober 2002;88(4):321–2.
12. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, u. a. Bicuspid Aortic Valve: Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge From the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation.* 24. Juni 2014;129(25):2691–704.
13. Masri A, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart.* September 2017;103(17):1323–30.
14. Arvind B, Ramakrishnan S. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children. *Indian J Pediatr.* April 2020;87(4):305–11.
15. de Loizaga SR, Beaton AZ. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in the United States. *Pediatr Ann.* März 2021;50(3):e98–104.
16. Chalupova M, Skalova A, Hajek T, Geigerova L, Kralova D, Liska P, u. a. Bacterial DNA detected on pathologically changed heart valves using 16S rRNA gene amplification. *Folia Microbiol (Praha).* November 2018;63(6):707–11.
17. Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, Schlichting N, Kullnick Y, Gräber S, u. a. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Januar 2020;159(1):116-124.e4.
18. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1. Juli 1975;56(1):56–64.
19. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, u. a. Progression From Compensated Hypertrophy to Failure in the Pressure-Overloaded Human Heart: Structural Deterioration and Compensatory Mechanisms. *Circulation.* 25. Februar 2003;107(7):984–91.
20. Bishopric N. Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte. *Curr Opin Pharmacol.* 1. April 2001;1(2):141–50.
21. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH, u. a. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest.* 1. November 1995;96(5):2247–59.

22. Marcus ML, Koyanagi S, Harrison DG, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. *Am J Med.* September 1983;75(3):62–6.
23. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation.* April 1989;79(4):744–55.
24. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O’Loughlin C, Conlon C, Patle A, u. a. Diastolic Heart Failure: Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. *Circulation.* 20. Februar 2007;115(7):888–95.
25. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* November 2012;60(19):1854–63.
26. Carabello BA. The Symptoms of Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* Februar 2013;6(2):147–9.
27. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, u. a. Correlates and Causes of Death in Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Who Are Not Eligible to Participate in a Clinical Trial of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation [Internet].* 14. September 2010 [zitiert 6. August 2023];122(11_suppl_1). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.926873>
28. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, u. a. Outcome of 622 Adults With Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis During Prolonged Follow-Up. *Circulation.* 21. Juni 2005;111(24):3290–5.
29. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, u. a. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 3. Mai 2012;366(18):1696–704.
30. Greten H, Rinninger F, Greten TF, Amling M, Herausgeber. *Innere Medizin: 395 Tabellen.* 13., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 1241 S.
31. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, u. a. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the

- American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* April 2017;30(4):372–92.
32. 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). *Eur Heart J.* 14. Februar 2022;43(7):561–632.
33. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-Analysis of Prognostic Value of Stress Testing in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* Oktober 2009;104(7):972–7.
34. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* September 2019;12(9):1835–48.
35. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 1. März 2017;130(3):253–63.
36. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 21. Juli 2017;38(28):2183–91.
37. Arastéh K. *Innere Medizin. 3., überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2013. 1516 S. (Duale Reihe).
38. Park SZ, Reardon MJ. Current status of stentless aortic xenografts. *Curr Opin Cardiol.* März 2000;15(2):74.
39. Boskovski MT, Gleason TG. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circ Res.* 30. April 2021;128(9):1398–417.
40. Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, Peterson MD, Bonow RO, Yacoub MH, u. a. Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 4. Dezember 2018;72(22):2761–77.
41. Naso F, Gandaglia A. Can Heart Valve Decellularization Be Standardized? A Review of the Parameters Used for the Quality Control of Decellularization Processes. *Front Bioeng Biotechnol.* 17. Februar 2022;10:830899.
42. Golomb G, Schoen FJ, Smith MS, Linden J, Dixon M, Levy RJ. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac

valve bioprostheses. *Am J Pathol.* April 1987;127(1):122–30.

43. Walker GA, Masters KS, Shah DN, Anseth KS, Leinwand LA. Valvular Myofibroblast Activation by Transforming Growth Factor- β : Implications for Pathological Extracellular Matrix Remodeling in Heart Valve Disease. *Circ Res.* 6. August 2004;95(3):253–60.

44. Deck JD. Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets. *Cardiovasc Res.* 1. Oktober 1986;20(10):760–7.

45. Raja SG, Herausgeber. *Cardiac Surgery: a Complete Guide.* Cham, Switzerland: Springer; 2020. 1089 S.

46. Klautz RJM, Kappetein AP, Lange R, Dagenais F, Labrousse L, Bapat V, u. a. Safety, effectiveness and haemodynamic performance of a new stented aortic valve bioprosthesis†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1. September 2017;52(3):425–31.

47. Mayr B, Burri M, Vitanova K, Prinzing A, Goppel G, Krane M, u. a. Serial echocardiographic evaluation of the Perimount Magna Ease prosthesis. *J Thorac Dis.* Juli 2021;13(7):4104–13.

48. Raghav V, Okafor I, Quach M, Dang L, Marquez S, Yoganathan AP. Long-Term Durability of Carpentier-Edwards Magna Ease Valve: A One Billion Cycle In Vitro Study. *Ann Thorac Surg.* Mai 2016;101(5):1759–65.

49. Punjabi PP, Kyriazis PG. *Essentials of Operative Cardiac Surgery.* 2nd ed. Cham: Springer International Publishing AG; 2023.

50. Concistrè G, Chiaramonti F, Bianchi G, Cerillo A, Murzi M, Margaryan R, u. a. Aortic Valve Replacement With Perceval Bioprosthesis: Single-Center Experience With 617 Implants. *Ann Thorac Surg.* 1. Januar 2018;105(1):40–6.

51. Ellis PD. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results* [Internet]. 1. Aufl. Cambridge University Press; 2010 [zitiert 12. Juli 2023]. Verfügbar unter: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511761676/type/book>

52. Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MRP, Mayer B, Lieb W, Luchner A, u. a. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA

survey. *Eur Heart J.* August 2009;30(16):2044–53.

53. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiss S, Huster J, Dronskowski R, u. a. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J.* März 2004;25(6):514–22.

54. Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, Tran J, Nazarzadeh M, Rahimian F, u. a. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *Eur Heart J.* 14. Oktober 2018;39(39):3596–603.

55. Van Linden A, Arsalan M, Körschgen T, Blumenstein J, Kempfert J, Hecker F, u. a. Randomized (CO)mparison of (TRI)fecta and (P)erimount Magna Ease Supraannular Aortic Xenografts-CO.TRI.P Study. *Thorac Cardiovasc Surg.* Juni 2019;67(4):266–73.

56. Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, u. a. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* Januar 2016;49(1):234–41.

6. ANHANG



Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 18.08.2021

EK-Nummer: 32-544 ex 19/20
Studientitel: Retrospective Analysis of patients after surgical aortic valve replacement with biological protheses at LKH Graz
Prüfer: ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.uni Ameli Yates
Med.Uni Graz, Univ.Klinik für Chirurgie, Klin.Abtlg. für Herzchirurgie
Sponsor: Med Uni Graz
Ansprechpartner: ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.uni Ameli Yates, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Sami Mouritane

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 03.07.2020 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
Univ.Prof.DI Dr.Andrea Berghold

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 23.06.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 03.07.2020	
✓ Cover Letter Anschreiben Ethikantrag 1.0	22.06.2020
✓ Antragsformular ECS	23.06.2020
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll 1.1 1.1	22.06.2020
✓ Conflict of Interest Erklärung Erklärung von Interessenskonflikten 1.0	22.06.2020
✓ CV Curriculum Vitae 1.0	22.06.2020
✓ Sonstiges: Antrag_Erlassung_Bearbeitungsgebühr 1.0	22.06.2020
Dokumente eingegangen am 29.06.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 03.07.2020	
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	29.06.2020
Dokumente eingegangen am 05.08.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 18.08.2020	
✓ Sonstiges: mail - Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung	05.08.2020
✓ Letter of Authorization	27.07.2020

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:


EK-Nummer: 32-544 ex 19/20 Votum (18.08.2020) Seite 1 von 2

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 18. August 2020



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!