

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. Thomas Walther

**Klinische Langzeitergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktions-
Operationen bei 560 Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Razan Salem

aus Tennessee, USA

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin: PD Dr. Nadejda Monsefi
Korreferent/in:
Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	
	1.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache	4
	1.2 Summary (Abstract)	5
2	Abkürzungsverzeichnis	7
3	Übergreifende Zusammenfassung	
	3.1 Einleitung	8
	3.2 Chirurgische Techniken	8
	3.2.1 Taschenrekonstruktion bei trikuspiden Klappen	9
	3.2.2 Rekonstruktion der Aortenwurzel	10
	3.2.3 Rekonstruktion der bikuspiden Aortenklappen	13
	3.3 Darstellung des Manuskripts	
	3.3.1 Patienten und Methoden	14
	3.3.2 Chirurgische Ergebnisse	15
	3.3.3 Früh-postoperative klinische Ergebnisse	17
	3.3.4 Spät-postoperative klinische Ergebnisse	17
	3.4 Diskussion	21
4	Übersicht der Publikation	24
5	Die Publikation	25
6	Darstellung des eigenen Anteils	51
7	Literaturverzeichnis	52
8	Lebenslauf	55
9	Danksagung	57
10	Schriftliche Erklärung	58

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Für ausgewählten Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz (AI) bietet die Aortenklappenrekonstruktion eine sehr attraktive Alternative zum Klappenersatz, wodurch mögliche prothesenbezogene Komplikationen vermieden werden können. Die begrenzte Zahl der Langzeitstudien sowie das Fehlen von standardisierten Verfahren machen die klappenerhaltende Aortenklappenchirurgie technisch anspruchsvoll.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Langzeitergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktion zu erfassen und die Haltbarkeit sowie die klappenbezogenen Komplikationen nach klappenerhaltender Aortenklappenchirurgie zu untersuchen.

Hierzu analysierten wir die klinischen Daten von 560 Patienten, die eine operative Versorgung mittels Aortenklappenrekonstruktion erhielten. Dabei wurden sowohl Segelpathologien (bikuspid sowie trikuspid) als auch Aortenwurzelpathologien berücksichtigt.

Bei 56% der Patienten (n=313) wurde eine Reimplantation nach Daviddurchgeführt. Bei 247 Patienten wurde bei isolierter Segelpathologie ohne Aortenwurzelbeteiligung eine Segelrekonstruktion durchgeführt. Pathologien der Aortenwurzel konnten mit subkommissuralen Nähten (bei 62 Patienten) oder mit Rekonstruktion des sinotubulären Übergangs (bei 60 Patienten) behoben werden. Begleitende Aorteneingriffe bei Aneurysma oder Dissektion der thorakalen Aorta wurden ebenfalls durchgeführt. So wurden bei 78 Patienten ein partieller Aortenbogenersatz, bei 12 Patienten ein kompletter Aortenbogenersatz und bei 14 Patienten ein Bogenersatz mit „Elephant Trunk“ Technik durchgeführt.

Die Nachuntersuchungen erfolgten anhand eines standardisierten Fragebogens

sowie durch transthorakal echokardiographische Verlaufskontrollen. Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit betrug 6.3 ± 4.6 Jahre, 97% der Patienten konnten dabei erfasst werden.

Die 30-Tage-Mortalität betrug 1,4%. Im Langzeitverlauf wurden 132 Verstorbene beobachtet, wobei 13 Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verstarben. Das 10-Jahres-Überleben betrug 70%. Eine Reoperation war bei 39 Patienten notwendig, in 25 Fällen aufgrund von signifikanter Restinsuffizienz der Aortenklappe, in 5 Fällen aufgrund eines kombinierten Aortenklappenvitium. Endokarditis führte in 9 Fällen zur Reoperation (0,2% pro Patientenjahr). Die Freiheit von Reoperation betrug 88% nach 10 Jahren. Die klappenbezogenen Komplikationen ergaben eine kumulative linearisierte Inzidenz von 2% pro Patientenjahr.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die Aortenklappenrekonstruktion für ausgewählte Patienten eine gute Alternative zum Aortenklappenersatz darstellt. Die Haltbarkeit der Klappenfunktion erwies sich in der Langzeitbeobachtung als gut. Die adäquate Wahl der Operationstechnik bezogen auf die Pathologie führen zu guten Ergebnissen der Aortenklappenrekonstruktion mit akzeptabler Mortalität und Morbidität im Langzeitverlauf.

1.2 Summary (Abstract)

Aortic valve repair is an alternative surgical approach to valve replacement for the treatment of aortic valve insufficiency (AI). Due to significant differences in long term follow-up data, its potential applicability is relatively limited.

Between 1996 and 2017, 560 consecutive Patients (mean age 56 ± 16 years) underwent various aortic valve repair procedures on tricuspid ($n=415$) and bicuspid

(n=145) aortic valves. In 313 patients (56%) the David procedure was performed. In case of isolated cusp pathology without involvement of the aortic root, cusp repair was performed (n= 247 patients). In order to optimize cusp coaptation, subcommissural pledget-armed sutures were additionally placed in 62 patients. A sinotubular repair technique was performed in 60 patients in order to treat sinotubular dilatation by means of a short piece of a dacron tube graft. Concomitant aortic procedures included hemiarch replacement in 78 patients and total arch replacement in 12 patients. In 14 cases the elephant trunk technique was performed. Echocardiographic studies were performed at discharge and during latest clinical follow-up. Mean follow-up was 6.3 ± 4.6 years and was 97% complete. Thirty-day mortality was 1,4% (n=8). We observed 132 late deaths. Cardiovascular events were the cause of death in 13 patients. Reoperation on the aortic valve had to be performed in 39 patients for recurrent aortic insufficiency, isolated in 25 or combined with valve stenosis in 5 patients; endocarditis accounted for reoperation in 9 patients (0.2%/patient year). Freedom from reoperation was 88% at 10 years. Cumulative linearized incidence rate of all valve-related complications was 2% per patient per year.

In conclusion, aortic valve repair is a durable procedure for treating patients with aortic valve regurgitation. Different techniques, if matched to patient's valve pathology in a proper manner, offer good solutions with low valve-related mortality and morbidity at long-term follow-up.

2 Abkürzungsverzeichnis

Deutsch

AI	Aortenklappeninsuffizienz
TEE	Transösophageale Echokardiographie
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
Abb.	Abbildung

Englisch

AI	aortic valve insufficiency
TOE	transesophageal echocardiography
AVR	aortic valve repair
CABG	coronary artery bypass grafting
MVR	mitral valve repair
NYHA	New York Heart Association

3 Übergreifende Zusammenfassung

3.1 Einleitung

Klappenerhaltende Rekonstruktionen bieten einige Vorteile gegenüber dem Klappenersatz, da die physiologischen hämodynamischen Verhältnisse der natürlichen Klappe erhalten bleiben und klappenprothesenbezogene Komplikationen, wie Thromboembolie, Blutungen, Prothesenthrombosen, Patienten-Prothesen Mismatch, Degeneration der biologischen Klappenprothesen, sowie Prothesen-Endokarditis, vermieden werden können. All diese klappenprothesenbezogenen Komplikationen ergeben ein kumulatives Risiko für klappenprothesenbezogene Morbidität- und Mortalität von 50% nach 10 Jahren (1-3).

Die Einführung von Rekonstruktionsverfahren zur Behandlung von Aortenklappeninsuffizienz (4,5) führte zur Verbreitung und Popularisierung dieser Techniken, da diese im Hinblick auf die Beständigkeit des Rekonstruktionsergebnisses zuverlässige mittel- und langfristige Ergebnisse lieferten (6,7). In den letzten 21 Jahren haben wir verschiedene Techniken angewandt, um die Aortenklappeninsuffizienz zu behandeln, und dabei die Pathologie der Aortenklappentaschen sowie die Aortenwurzel therapiert; beide zusammen bilden die Einheit der Aortenklappe (8-12). In dieser Studie berichten wir über unsere klinischen und echokardiographischen Langzeitergebnisse der Aortenklappenrekonstruktion bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz mit dem Fokus auf die Beständigkeit des Rekonstruktionsergebnisses.

3.2 Chirurgische Techniken

Das Ziel der Rekonstruktion ist die Wiederherstellung der physiologischen Klappengeometrie. Die Durchführbarkeit der Rekonstruktion wurde sowohl in der präoperativen Echokardiographie, als auch intraoperativ beurteilt. Rekonstruierbare Aortenklappen wurden als solche definiert, wenn diese zarte, mobile Taschen zeigten ohne relevante Sklerosierung oder Verkalkung. Die Klappe wurde intraoperativ auf Gewebequalität, Grad der Sklerosierung, angeborene Fenestrierung oder postendokarditische Veränderung systematisch untersucht, aber auch auf die Höhe der Klappentaschen sowie die Erweiterung der Dimensionen der Aortenwurzel,

auf sinotubulärer Ebene, im Bereich der Mitte der Aorten-Sinus, und auf Höhe des basalen Annulus. Bei 251 (45%) Patienten wurde die Operation minimalinvasiv über eine partielle obere Sternotomie durchgeführt; die restlichen Patienten wurden über eine komplette mediane Sternotomie versorgt. Die Kanülierung für die Herz-Lungen-Maschine erfolgte in der Regel über eine zentrale aortale Kanülierung (Aorta ascendens) und venös über den rechten Vorhof. Bei zusätzlichem Eingriff an Mitralk- oder Trikuspidalklappe wurde eine bicavale Kanülierung durchgeführt. Bei Patienten mit zusätzlichem Eingriff am Aortenbogen wurde die rechte Arteria Axillaris für die Kanülierung verwendet. Nach Aortenklammung erfolgte die quere Aortotomie circa 1 cm oberhalb des sinotubulären Übergangs zur Darstellung der Aortenklappe. Zur Kardioprotektion wurde kalte Blutkardioplegie selektiv über die Koronarostien appliziert. Filzarmierte Haltenähte (Polypropylene 4-0) wurden zur Exposition im Bereich der Kommissuren platziert.

3.2.1 Taschenrekonstruktion bei trikuspiden Klappen

Ein Taschenprolaps, bei dem das betroffene Segel übermäßig hervorsteht und die Undichtigkeit der Aortenklappe verursacht, kann durch bestimmte Raffnähte (Plikatur) korrigiert werden (Abb. 1). Eine zentrale Plikatur wurde mit einem 5-0 oder 6-0 Polyamid 6.6 Monofilament Faden (Cardionyl®, Peters Surgical, Bobigny Cedex, France) am freien Rand des betroffenen Segels platziert. Der entstandene Trichter wurde mit einer zweiten Naht fortlaufend verschlossen. Zusätzliche Nähte wurden platziert, bis die gewünschte Höhe im Verhältnis zur nicht-prolabierten Tasche erreicht wurde.

Bei manchen Patienten zeigten sich Perforationen der Taschen, meistens sekundär postendokarditisch. Wenn Restriktion und schwere Verkalkungen nicht vorhanden waren, wurden die Perforationen mit einem autologen Perikardpatch rekonstruiert, welches mit einer feinen Polypropylene fortlaufenden Naht am freien Rand der Tasche genäht wurde (Abb. 2).

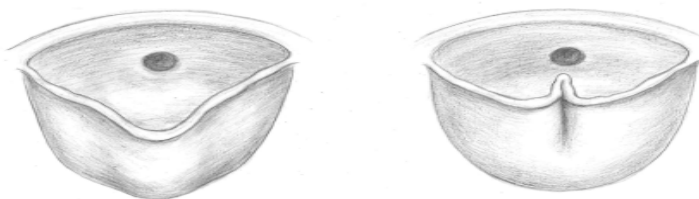


Abb. 1 Beispiel einer Taschenplikatur der Aortenklappe bei vorliegendem Segelprolaps (Salem R et al., Referenz 25)

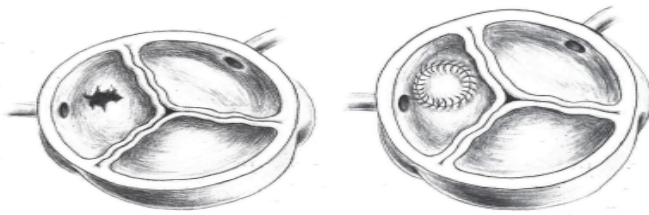


Abb. 2 Beispiel einer Segelrekonstruktion mit Perikardpatch bei vorliegender Segelperforation der Aortenklappe (Salem R et al., Referenz 25)

3.2.2 Rekonstruktion der Aortenwurzel

Dilatation des basalen Annulus

Unsere Technik zur Behandlung des dilatierten Aortenannulus wurde über die Jahre modifiziert. Initial wurden geringgradige Erweiterungen des Aortenannulus mit subkommissuralen Nähten zur Plikatur des Annulus therapiert (Abb. 3), wie durch Cabrol beschrieben (13). Später führten wir eine Annuloplastie nach Schäfers durch (14), Abb. 4. Schwere Dilatationen sind häufig vergesellschaftet mit annulo-aortaler Ektasie, die wir mit klappenerhaltendem Wurzelersatz behandelten.

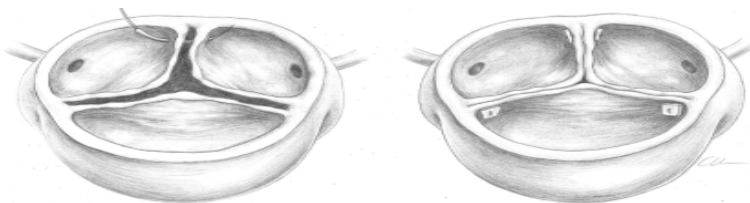


Abb. 3 Beispiel von subkommissuralen Nähten bei vorliegender Erweiterung des Aortenannulus (Salem R et al., Referenz 25)

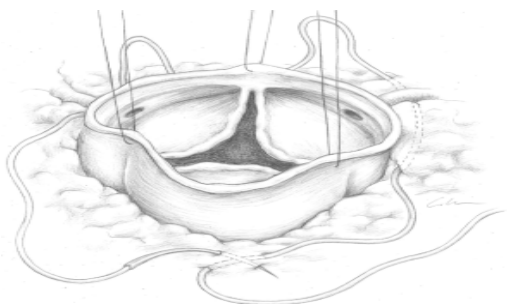


Abb. 4 Beispiel einer Annuloplastie nach Schäfers (Salem R et al.,Referenz 25)

Dilatation der Aortenwurzel

Bei Dilatation oder Aneurysma der Aortenwurzel (Abb. 5) als zugrundeliegender Ursache für die Aortenklappeninsuffizienz und zugleich vorliegenden zarten Taschen wurde eine Aortenklappenreimplantation nach David durchgeführt (Abb. 6). Diese OP Technik ist ein über viele Jahre gut etabliertes Verfahren (5), das auch im Falle einer akuten Typ A Aortendissektion anwendbar ist, wie wir in einer vorangegangenen Publikation beschrieben haben (11). Zu Beginn unserer Serie haben wir die Standard David-Prozedur durchgeführt. Seit 2005 haben wir die Methode modifiziert, indem wir drei Nähte auf der annulären Basis der Prothese gesetzt haben, um Pseudoneosinus zu schaffen; später fügten wir drei zusätzlichen Nähte zur Reimplantation der Kommissuren auf Höhe des neo-sinotubulären Übergangs hinzu (Abb. 7), wodurch eine mehr physiologische Form der Prothese annähernd an die Aortenwurzel erzielt werden sollte (10). Durch diese Modifikation haben wir eine verbesserte Segeldynamik der Aortenklappe beim Öffnen und Schließen beobachtet (8). Nach Resuspension der Aortenklappentaschen wurden diese erneut auf ihre Geometrie hin überprüft und, falls notwendig, erfolgten zusätzliche Korrekturen. Das Rekonstruktionsergebnis wurde intraoperativ mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) kontrolliert.

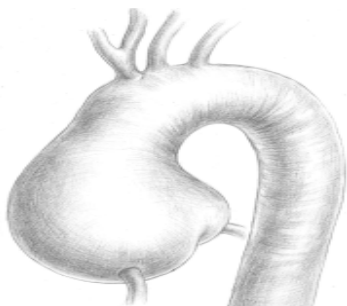


Abb. 5 Aortenwurzel-Aneurysma (Salem R et al., Referenz 25)

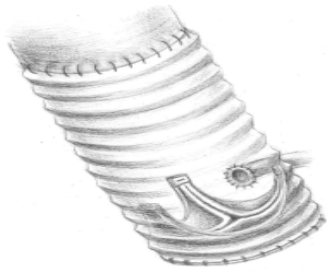


Abb. 6 Aortenklappenreimplantation nach David (Salem R et al., Referenz 25)

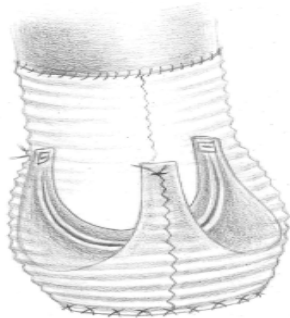


Abb. 7 Modifizierte David Prozedur mit Neosinus-Technik (Salem R et al., Referenz 25)

Rekonstruktion des sinotubulären Übergangs

Bei Patienten mit einem Aneurysma des tubulären Anteils der Aorta ascendens und des sinotubulären Übergangs (Abb. 8) wurde die sinotubuläre Rekonstruktionstechnik nach Frater durchgeführt (15), Abb.9. Ein zurechtgeschnittener kurzer Streifen einer Dacronprothese des gewünschten Diameters wurde mit der Position der drei Kommissuren markiert (meistens 120°-Orientierung). Dieser Streifen wurde in Teleskop-Technik mit einer Polypropylene 4-0 mit Filzverstärkung an der Aortenwurzel fortlaufend anastomosiert, mit besonderer Rücksicht auf die 120°-Markierung der Kommissuren, um ein Verziehen der Aortenwurzel zu vermeiden.

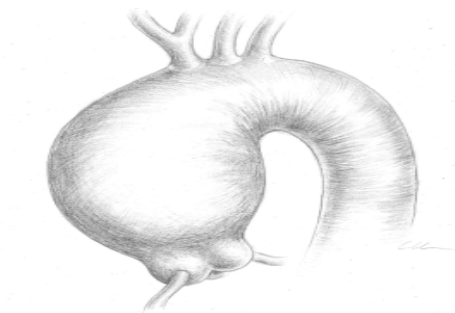


Abb. 8 Aneurysma des sinotubulären Übergangs und der Aorta ascendens (Salem R et al., Referenz 25)

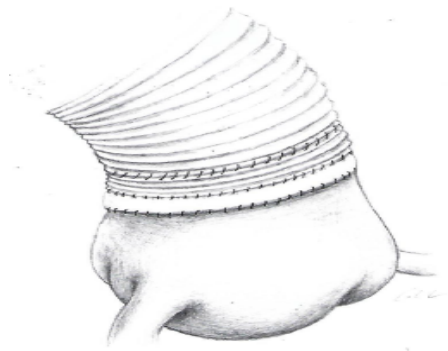


Abb. 9 Beispiel einer sinotubulären Rekonstruktionstechnik nach Frater (Salem R et al., Referenz 25)

3.2.3 Rekonstruktion der bikuspiden Aortenklappe

Rekonstruktionstechniken der bikuspiden Aortenklappe wurden von uns zuvor veröffentlicht (9, 12). Obwohl die Pathologie der bikuspiden Aortenklappe meist multifaktoriell ist, ist sie meistens durch eine Kombination aus Ringdilatation und Prolaps der fusionierten Tasche bedingt. Die nicht-fusionierte Tasche steht meist höher in der Koaptationsebene. Dementsprechend sollte die fusionierte Tasche mittels Plikatur und Perikardpatchaugmentation (Abb. 10) so korrigiert werden, dass die Koaptationsfläche vergrößert wird. Begleitende Wurzelaneurysmen wurden mit Hilfe von klappenerhaltendem Wurzelersatz behoben.

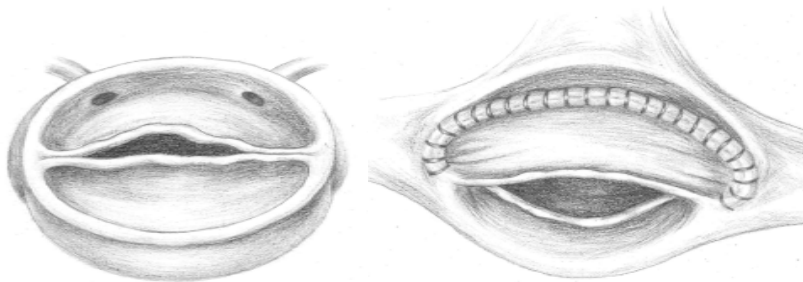


Abb. 10 Beispiel einer Perikardpatchaugmentation bei bikuspider Aortenklappe (Salem R et al., Referenz 25)

3.3. Darstellung des Manuskripts

3.3.1 Patienten und Methoden

Insgesamt wurden 560 Patienten eingeschlossen. Diese haben sich zwischen 1996 und 2017 am Universitätsklinikum Frankfurt einer Aortenklappenrekonstruktion oder Aortenwurzelrekonstruktion unterzogen. Das mittlere Alter betrug 57 ± 16 Jahre; 409 Patienten (73%) waren männlich. Es wurden Patienten mit trikuspidaler ($n=415$, 74%) sowie bikuspidaler ($n=145$, 26%) Aortenklappe in die Untersuchung eingeschlossen. Die präoperativen Patientendaten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Diese Studie wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt a.M. genehmigt.

Tabelle 1: Präoperative Patientencharakteristika

n	560
Männlich	409 (73%)
Alter (Jahre, durchschn.)	57 ± 16
Arterielle Hypertonie	396 (70%)
Koronare Herzkrankheit	87 (16%)
Stanford Typ A Aortendissektion	42 (8%)
Aneurysma der Aorta ascendens	98 (18%)
Aneurysma des Aortenbogens	109 (19%)
Mitralklappeninsuffizienz	47 (8%)
Marfan Syndrom	20 (4%)
NYHA Klassifikation	
NYHA Klasse I	90 (16%)
NYHA Klasse II	218 (39%)
NYHA Klasse III	221 (39%)
NYHA Klasse IV	31 (6%)
Aortenklappeninsuffizienz, Grad	

<2°	111 (20%)
2°	95 (17%)
≥3°	354 (63%)
Bikuspide Aortenklappe	145 (26%)
Trikuspide Aortenklappe	415 (74%)
Ejektionsfraktion (% , durchschn.)	54±16

NYHA: New York Heart Association Klassifikation.

3.3.2 Chirurgische Ergebnisse

Die chirurgischen Ergebnisse und die perioperativen Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei 313 Patienten (56%) wurde eine David-Prozedur angewandt. Abhängig vom Ausmaß der aneurysmatischen Erweiterung der Aorta erfolgten gleichzeitig ein Teilbogen- oder ein kompletter Bogenersatz (Tabelle 2). Die restlichen 247 Patienten (44%) ohne Wurzelaneurysma unterzogen sich einer isolierten Rekonstruktion der Klappentaschen. Hiervon erhielten die meisten (52%) eine Perikardpatchaugmentation. Bei 21 Patienten (4%) erfolgte eine erneute Rekonstruktion während derselben Operation, um das chirurgische Ergebnis zu optimieren.

Tabelle 2: Operative und perioperative Ergebnisse

David Prozedur	313 (56%)
Standard David Prozedur	105 (34%)
Modifizierte David Prozedur (Pseudo-/Neosinus)	208 (66%)
zusätzliche Segelplikatur	125 (40%)

zusätzliche Perikardpatchaugmentation	25 (8%)
zusätzlicher Teilbogenersatz	78 (25%)
zusätzlicher kompletter Bogenersatz	12 (4%)
zusätzlich "Elephant trunk" Technik	14 (4%)
<hr/>	
Isolierte Aortenklappenrekonstruktion	247 (44%)
Trianaguläre Resektion des Segels	20 (8%)
Segelplikatur	124 (50%)
Perikardpatchaugmentation	128 (52%)
Subkommissurale Nähte	62 (25%)
Sinotubuläre Rekonstruktion	60 (24%)
<hr/>	
Begleitprozeduren	
aortocoronare Bypassoperation	82 (15%)
Mitralklappenrekonstruktion	47 (8%)
Herzlungenmaschinenzeit (Minuten, durchschn.)	172±48
Aortenklemmzeit (Minuten, durchschn.)	124±36
Intensivverweildauer (Tage, durchschn.)	2.4±5
Beatmungsdauer (Stunden, durchschn.)	20±26
Herzschriltmacherimplantation	11 (2%)
30-Tage-Mortalität	8 (1.4%)

3.3.3 Früh-postoperative klinische Ergebnisse

Die 30-Tage Mortalität betrug 1,4% (n=8). Darunter fielen 2 Patienten mit einer David-Prozedur, 2 mit isolierter Aortenklappenrekonstruktion und 4 Patienten mit begleitender aortokoronarer Bypassoperation und Mitralklappenrekonstruktion). Multiorganversagen war die Todesursache bei 4 Patienten. Ein weiterer Patient verstarb an einer Mesenterialschämie, ein Patient erlitt eine Peritonitis mit Sepsis, ein weiterer Patient verstarb aufgrund einer Milzruptur und ein Patient erlitt ein Herzversagen. In 11 Fällen (2%) zeigte sich postoperativ ein atrioventrikulärer Block Grad 3 mit der Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation. Es gab keine Reoperation an der Aortenklappe. Bei 8 Patienten wurden früh-postoperative neurologische Komplikationen (Schlaganfälle) verzeichnet (1,4%). Bei keinem Patienten trat eine früh-postoperative Endokarditis auf.

Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten 96% der Patienten (n=540) eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) von 0 oder Grad I. Nur 7 Patienten hatten eine AI Grad II (1,3%). Es gab keine Patienten mit einer AI >II° zum Zeitpunkt der Entlassung. Die Gradienten über der Aortenklappe waren durchschnittlich 7 ± 5 mmHg (mittlerer Gradient) bzw. 11 ± 9 mmHg (maximaler Gradient) zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus.

3.3.3 Spät-postoperative klinische Ergebnisse

Wir haben 535 Patienten (97%) über einen durchschnittlichen Zeitraum von $6,3 \pm 4,6$ Jahren nachverfolgt und damit eine Nachuntersuchungszeit von 3511 Patientenjahren erreicht. Die Ergebnisse der zuletzt durchgeführten Nachuntersuchung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Ergebnisse der letzten Nachuntersuchung

Ereignis	n (%/pty)
Spätmortalität	132
Reoperation	39 (1.1)
Endokarditis	9 (0.2)

Neurologische Komplikation (Schlaganfall)	11 (0.3)
Blutung	11 (0.3)
Echokardiographische Ergebnisse	
AI \geq 3°	5 (0.1)
LVEDD(mm)	45 \pm 20
P mean(mmHg)	9 \pm 7
P max(mmHg)	15 \pm 12
EF(%)	55 \pm 16

AI: Aortenklappeninsuffizienz; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; p mean: mittlerer Gradient über d. Aortenklappe; p max: maximaler Gradient über d. Aortenklappe; EF: Ejektionsfraktion.

Es gab 132 Verstorbene in der Nachuntersuchungsperiode, mit überwiegend nicht kardial bedingter Todesursache. Bei 13 Patienten führten kardiovaskuläre Ereignisse zum Tod. Das 5-Jahres-Überleben betrug 86% und das 10-Jahres-Überleben 70% (Abb. 11).

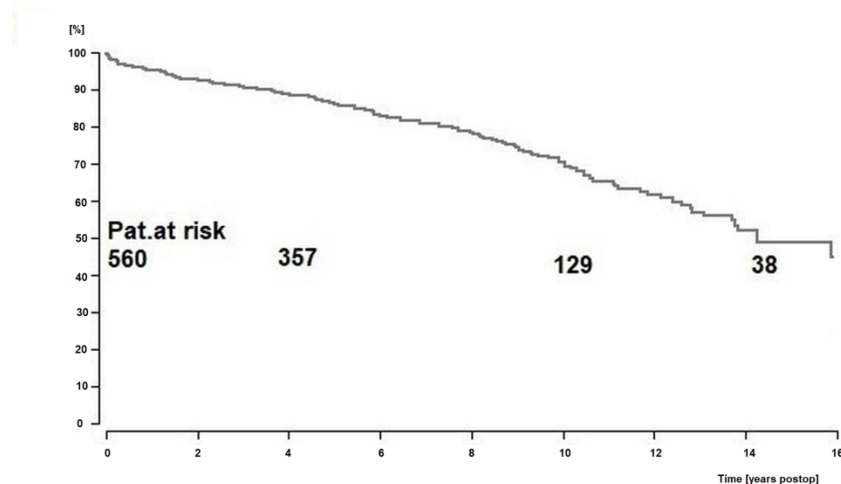


Abb. 11 Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Salem R et al., Referenz 25)

In der Nachuntersuchungsperiode mussten 39 Patienten reoperiert werden. Hierbei führte bei 25 Patienten eine relevante AI zur Reoperation an der Aortenklappe; bei 5 Patienten war eine kombiniertes Vitium und bei 9 Patienten eine Endokarditis der Grund für die Reoperation. Die Aortenklappe wurde bei 19 Patienten erneut rekonstruiert und bei 20 ersetzt. Bei den 25 Reoperationen aufgrund von

wiederkehrender AI wurde bei 9 Patienten ein Prolaps vorgefunden, eine Taschenperforation bei 3 Patienten und ein Kommissurabriss bei 2 Patienten. Zudem zeigten sich eine Taschenfibrose bei 3 Patienten, Verkalkungen der Aortenklappe bei 4 Patienten sowie eine Ringdilatation bei 4 weiteren Patienten.

Die 10-Jahres-Reoperationsfreiheit betrug 88% (Abb. 12) und wies keinen signifikanten Unterschied in den 3 Untergruppen auf (Abb. 13): Reimplantation nach David versus trikuspide AKR mit $p=0,4$; Reimplantation nach David versus bikuspidale AKR mit $p=0,3$; trikuspide versus bikuspidale AKR mit $p=0,2$.

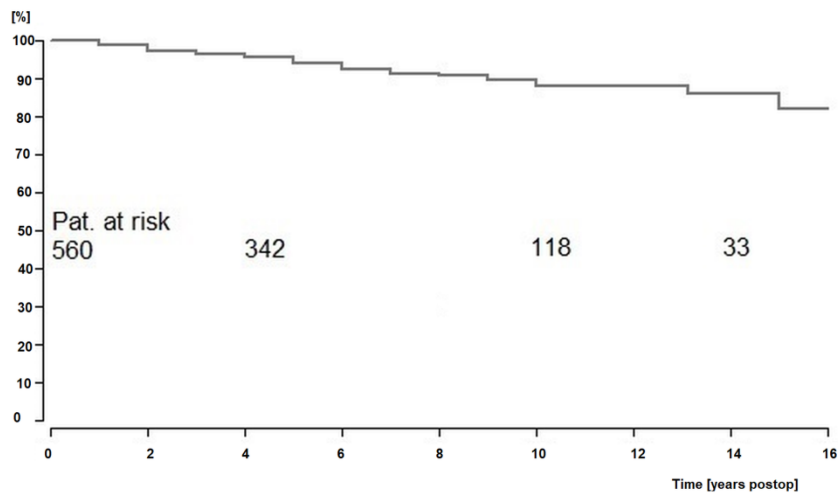


Abb. 12 Kaplan-Meier Kurve für Freiheit von Reoperation (Salem R et al., Referenz 25)

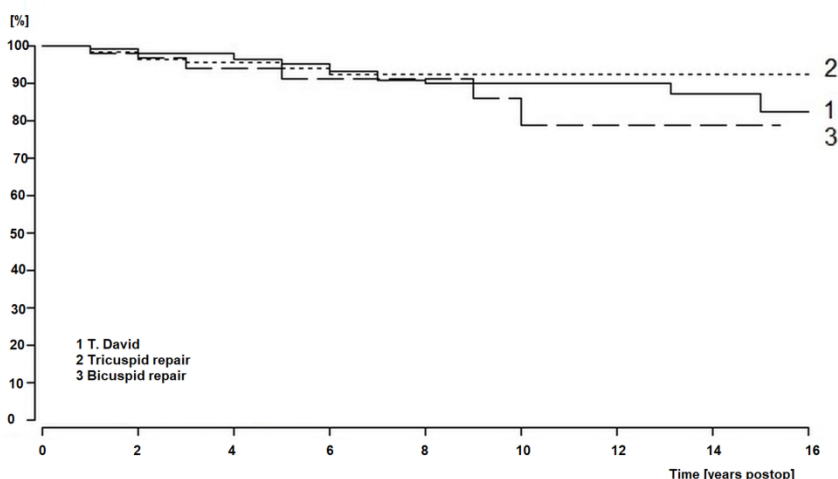


Abb. 13 Kaplan-Meier Kurve für Freiheit von Reoperation, Subgruppen (Salem R et al., Referenz 25)

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung hatten 28 Patienten eine zweitgradige AI. Fünf Patienten hatten eine AI Grad III. Die 10-Jahres-Freiheit von Reoperation oder Rest-AI $\geq 2^\circ$ betrug 80% (Abb. 14), und wies keinen signifikanten Unterschied in den 3 Untergruppen auf (Abb. 15): David versus trikuspide AKR mit $p=0,3$; David versus bikuspide AKR mit $p=0,5$; trikuspide versus bikuspide AKR mit $p=0,3$.

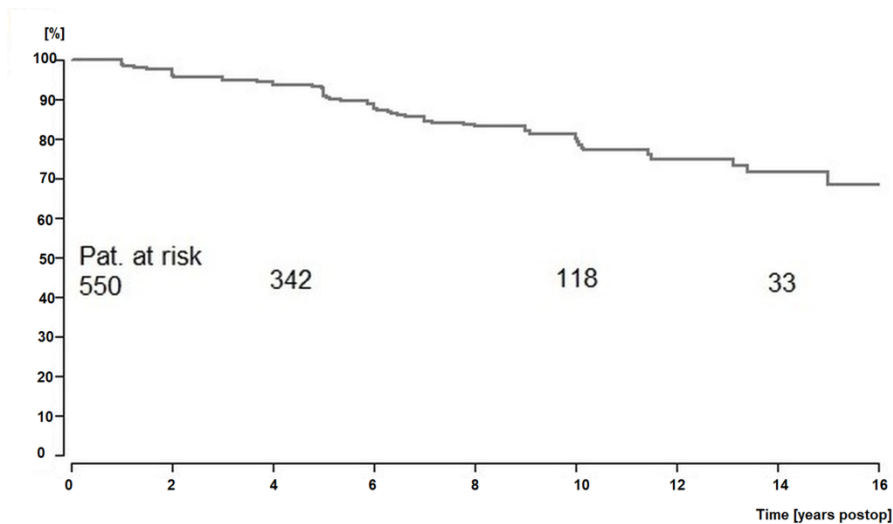


Abb. 14 Kaplan-Meier Kurve für Freiheit von Reoperation oder AI $\geq 2^\circ$ (Salem R et al., Referenz 25)

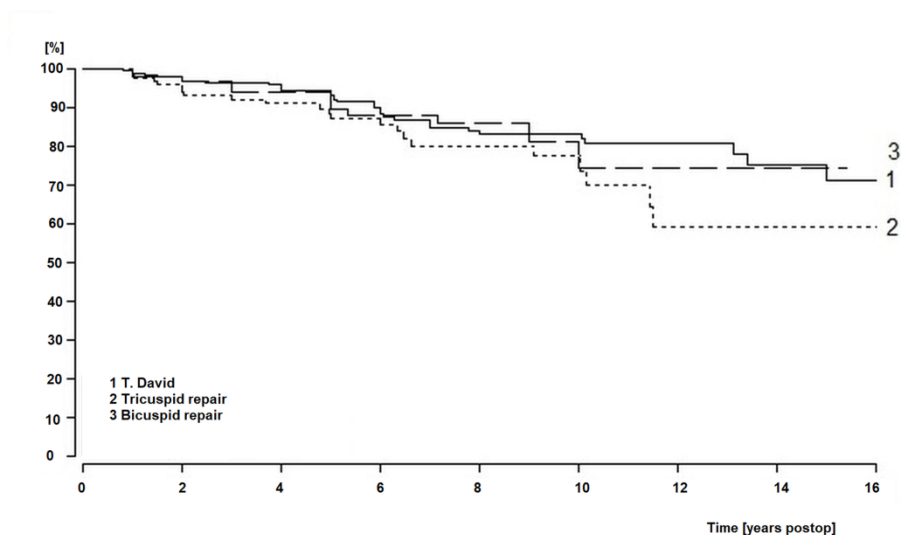


Abb. 15 Kaplan-Meier Kurve für Freiheit von Reoperation oder AI $\geq 2^\circ$, Subgruppen (Salem R et al., Referenz 25)

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung waren 91% der Patienten im NYHA Stadium I oder II.

Zusätzlich zu den 9 Patienten, die aufgrund von Endokarditis reoperiert wurden, gab es zwei Patienten mit Endokarditis, die erfolgreich mit Antibiotika therapiert werden konnten und nicht reoperiert werden mussten. Die linearisierte Inzidenz für Endokarditis war 0,2% pro Patientenjahr. Neurologische Ereignisse (Schlaganfälle) wurden bei 11 Patienten beobachtet mit einer linearisierten Inzidenz von 0,3% pro Patientenjahr. Es gab 11 Blutungsereignisse, davon 7 gastrointestinale und 4 zerebrale Blutungen. Hiervon waren 6 Patienten unter einer Dauertherapie mit Vitamin-K-Antagonisten. Die linearisierte Inzidenz für Blutungskomplikationen betrug somit 0,3% pro Patientenjahr. Insgesamt ergibt sich eine linearisierte Inzidenz für klappenbezogene Komplikationen (neurologische Ereignisse, Blutungen, Endokarditis, Reoperation) von 2% pro Patientenjahr.

3.4 Diskussion

Der Aortenklappenersatz galt bisher als die Methode der Wahl zur Behandlung der Aortenklappeninsuffizienz. Erst in jüngster Zeit wurde in den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (European Association for Cardio-Thoracic Surgery = EACTS) sowie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society Cardiology = ESC) aus dem Jahr 2017 die Aortenklappenrekonstruktion als mögliche Behandlungsalternative für die Aortenklappeninsuffizienz aufgeführt (Klasse 1C Empfehlung) (16). Dementsprechend haben wir in den letzten drei Dekaden bei Patienten mit zarten, nicht destruierten Klappentaschen die Aortenklappenrekonstruktion dem Klappenersatz vorgezogen. Diese Studie untersucht die Langzeitergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktion bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz mit dem Fokus auf der Beständigkeit des Rekonstruktionsergebnisses. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 70%, und die Freiheit von Reoperation war 88% nach 10 Jahren (Abb. 11, 12). Die linearisierte Inzidenz von klappenbezogenen Komplikationen betrug 2% pro Patientenjahr in unserer Studie.

Die 30-Tage-Mortalität ist mit 1,4%, gut vergleichbar mit denen anderer Studien (5, 17, 18). Hinsichtlich der 10-Jahres Überlebensrate variieren publizierte Langzeitergebnisse zwischen 80-90% (6, 7, 17, 18). Die 10-Jahres Überlebensrate unserer Serie ist mit 70% dahingegen geringer. Dafür können unterschiedliche Gründe vorliegen: Das Durchschnittsalter unserer Patientenpopulation betrug zum Zeitpunkt der Operation 57 Jahre; fast 10 Jahre älter als die Studienpopulationen von Ergebnissen aus bekannten Publikationen über Aortenklappenrekonstruktionen (5, 19), durch ein höheres Alter bei Patienteneinschluss wird das Langzeit-Überleben schlechter. Zudem erhielten 42% unserer Patienten die Aortenklappenrekonstruktion im Rahmen eines Kombinationseingriffes, also begleitend zu Mitral- oder Aorteneingriffen, oder auch zusammen mit aortokoronarer Bypass-Operation, was sicherlich das Langzeit-Überleben beeinflussen kann. Ein weiterer Einflussfaktor könnte die 8%-ige Rate an Patienten, die sich notfallmäßig mit einer akuten Typ A Aortendissektion vorgestellt haben und im Rahmen der Operation eine Aortenklappenrekonstruktion erhalten haben, sein.

Die 10-Jahres-Reoperationsfreiheit in unserer Serie betrug 88%, und die linearisierte Reoperationsrate war 1,1% pro Patientenjahr, beides Daten die gut vergleichbar sind mit vorliegenden Publikationen (6, 17, 18, 19). Verglichen hierzu ist bei Patienten, die sich in der 6. Lebensdekade einem Aortenklappenersatz mittels einer biologischen Prothese unterziehen, eine Rate an Prothesendegeneration von etwa 2-3% pro Jahr beschrieben (20). In unserer Studie haben wir zum Teil restriktive Klappentaschen nicht konsequent als Kontraindikation für eine Klappenrekonstruktion angesehen; so wurden Perikardpatchaugmentationen sowohl bei bikuspiden als auch bei trikuspiden Klappen angewandt, insgesamt bei 153 Patienten (27%). Lediglich 6 Patienten mit erfolgter Perikardpatchaugmentation bei restriktiven Taschen mussten aufgrund von aufgetretener Klappeninsuffizienz oder -stenose bei Sklerosierung (Verkalkung) und Schrumpfung des Patches reoperiert werden. Es ist beschrieben, dass restriktive Taschen ein negativer Einflussfaktor für die Haltbarkeit des Rekonstruktionsergebnisses sein können (19). Ebenso wurden Rezidive von Aortenklappeninsuffizienzen nach erfolgter Anwendung von Perikardpatchaugmentationen beobachtet, was durch den Stress auf die koaptierenden Taschen als mögliche Ursache zu erklären ist (21). Des Weiteren kann die mangelnde Korrektur des basalen Annulus bei isolierter subvalvulärer Annuloplastie ein möglicher Grund für die wiederkehrende AI nach Rekonstruktion

sein (22). Die negative Auswirkung dieser Faktoren war zu Beginn unserer Studie noch nicht näher beschrieben, was demnach die Ergebnisse, insbesondere die Reoperationsrate sicherlich beeinflusst hat.

Insgesamt konnte die Aortenklappe bei 19 von 39 Patienten erneut rekonstruiert und die restlichen 20 mit einem Klappenersatz versorgt werden. Langzeitergebnisse der klappenbezogenen Morbidität nach biologischen oder mechanischem Klappenersatz wurde in vielen Serien ausführlich untersucht (1-3, 23). Die Inzidenz von Prothesenendokarditis wurde mit 0,5-1% pro Patientenjahr beschrieben (23). Unsere Serie weist eine Inzidenz für Endokarditis nach Klappenrekonstruktion von 0,2% pro Patientenjahr auf, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen anderer großer Studien (16, 19). Unsere Thromboembolie-Rate betrug 0,3% pro Patientenjahr, die vergleichsweise ein Viertel der Inzidenz nach Klappenersatz darstellt (24). Ähnliche Resultate diesbezüglich wurden auch in anderen Serien veröffentlicht (16, 19).

Zusammenfassend beträgt die linearisierte Inzidenz von klappenbezogenen Komplikationen nach Rekonstruktion (Endokarditis, Thromboembolie, Blutung und Reoperation) in unserer Serie 2% pro Patientenjahr (25), und liegt damit erheblich niedriger als die Inzidenz von klappenprothesenbezogenen Komplikationen nach Klappenersatz von etwa 5% pro Patientenjahr (20).

Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass die Aortenklappenrekonstruktion mit guten Langzeitergebnissen und niedriger Rate an klappenbezogenen Komplikationen durchgeführt werden kann. Die Rekonstruktionstechnik sollte individuell am Patienten, je nach vorliegender Pathologie, angepasst werden.

Salem R, Zierer A, Karimian-Tabrizi A, Miskovic A, Moritz A, Risteski P, Monsefi N. Aortic Valve Repair for Aortic Insufficiency or Dilatation: Technical Evolution and Long-term Outcomes. *Annals Thorac Surg* 2020;accepted for publication 27 March 2020.

Journal Pre-proof

Aortic Valve Repair for Aortic Insufficiency or Dilatation: Technical Evolution and Long-term Outcomes

Razan Salem, MD, Andreas Zierer, MD PhD, Afsaneh Karimian-Tabrizi, Aleksandra Miskovic, MD, Anton Moritz, MD PhD, Petar Risteski, MD, Nadejda Monsefi, MD

PII: S0003-4975(20)30702-5

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.105>

Reference: ATS 33773

To appear in: *The Annals of Thoracic Surgery*

Received Date: 13 July 2019

Revised Date: 21 March 2020

Accepted Date: 27 March 2020

Aortic Valve Repair for Aortic Insufficiency or Dilatation: Technical Evolution and Long-term Outcomes

Aortic valve repair strategies

Razan Salem¹, MD, Andreas Zierer², MD PhD, Afsaneh Karimian-Tabrizi¹, Aleksandra Miskovic¹, MD, Anton Moritz², MD PhD, Petar Risteski^{1*}, MD, Nadejda Monsefi^{3*}, MD

¹Department of Thoracic- and Cardiovascular Surgery, University Hospital Frankfurt, Frankfurt a.M., Germany

²Department of Thoracic- and Cardiovascular Surgery, Kepler University Hospital, Linz, Austria

³Department of Thoracic- and Cardiovascular Surgery, Siegburg Heart Center, Germany

*Both authors contributed equally (last author)

Abstract

Background: Aortic valve repair is an attractive alternative to valve replacement for the treatment of aortic valve insufficiency. Hereby, we report on the mid-term outcomes after aortic valve repair for aortic valve insufficiency with emphasis on durability of repair.

Methods: Between 1996 and 2017, 560 consecutive patients (mean age 56 ± 16 years) underwent various aortic valve repair procedures on tricuspid ($n=415$, 74%) and bicuspid aortic valve ($n=145$, 26%). In 313 patients (56%) the David procedure was performed. Cusp repair without aortic root procedure was applied in 247 (44%) patients. Concomitant procedures were CABG (Coronary artery bypass grafting) in 82 (15%) patients and mitral valve repair in 47 patients (8%). Clinical and echocardiographic follow-up were complete in 97%. Mean follow-up was 6.3 ± 4.6 years.

Results: Thirty-day mortality was 1.4% ($n=8$). Late mortality was observed in 132 patients with cardiovascular events accounting for mortality in 13 patients: survival at 10 years was 70%. Reoperation on the aortic valve was performed on 39 patients for recurrent insufficiency, isolated in 25 or combined with valve stenosis in 5 patients; endocarditis accounted for reoperation in 9 patients (0.2 %/patient year). Freedom from reoperation was 88% at 10 years. Cumulative linearized incidence of all valve-related complications was 2% per patient per year.

Conclusions: Aortic valve repair for insufficiency is a durable procedure with low valve-related morbidity and mortality in mid-term.

Introduction

Several best evidence reports have defined the long-term complications with prosthetic valve replacement all contributing to a cumulative risk of valve-related morbidity and mortality reaching up to 50% in 10 years [1-3]. The introduction of valve-sparing root procedures [4,5] lead to further popularization of the repair principle with good mid-term and long term outcomes regarding durability [6, 7]. Over the last 21 years we have been using different techniques to treat aortic valve insufficiency [8-12]. In this study we report on the mid-term outcomes and durability after aortic valve repair for aortic valve insufficiency.

Patients and methods

Study Population

We report on 560 consecutive patients with aortic valve insufficiency or aortic root dilatation that underwent aortic valve repair or root reimplantation technique in University Hospital Frankfurt a.M. between 1996 and 2017. Mean age was 57±16 years and 409 (73%) were male. Patients with either tricuspid (n=415, 74%) or bicuspid valves (n=145, 26%) were included in this study. The preoperative patients' characteristics are listed in Table 1. The documented rate of Marfan syndrome was 4%. Indeed the rate could be higher. However, we only listed the patients who were already tested positive for Marfan syndrome in an extern laboratory preoperatively. This study was approved by our institutional ethical committee.

Surgical techniques

The goal of the reconstruction was to restore the valve's normal geometry. Valves suitable for repair were defined as valves with tender mobile leaflets without significant fibrosis or calcification. Intraoperative inspection of the aortic cusps (quality of the cusp tissue, degree of calcification, congenital fenestration or

postendocarditic defects), commissure height and rotation, as well as the dilatation of the basal ring, the Sinus of Valsalva and the sinotubular junction was performed systematically. A partial upper sternotomy was performed in 251 (45%) patients; the remaining patients underwent median sternotomy. Cannulation for cardiopulmonary bypass was achieved by aortic and right atrial cannulation, respectively bicaval venous cannulation in cases of concomitant mitral valve repair. Patients who underwent concomitant aortic arch replacement the right axillary artery was used for arterial cannulation. After cross-clamping, the aortic valve was accessed by a transverse aortotomy about 1 cm above the sinotubular junction (STJ). Cold blood cardioplegia was selectively applied through the coronary ostia.

Cusp repair techniques in tricuspid valves

Echocardiographic assessment preoperatively showed cusp prolapse if aortic cusp was below the physiologic height of coaptation and was prolapsing into the left ventricle during diastole. Intraoperatively we exposed the valve with the help of traction sutures placing at the commissures. Prolapsing leaflets show a “bending” edge in comparison to the reference cusp when the closing edge of a leaflet is grasped with forceps. When all three leaflets prolapse as we observed it frequently in David procedures we started to plicate the free margin of one of the cusps to a degree that a belly is achieved, this was the reference cusp. The others were then corrected to its height.

Repair was done by using a central plication which was placed from the aortic aspect at and close to the free margin using a 5-0 treated polyamide 6.6 monofilament suture (Cardionyl[®], Peters Surgical, Bobigny Cedex, France). Additional stitches were placed as required until the free margin achieved the height of the non-prolapsing reference cusp.

Several patients presented with cusp perforation mostly secondary to endocarditis. If the cusp was not restricted or calcified, the perforations were repaired with an autologous pericardial patch.

Dilatation of the basal ring

Our technique for dilated basal ring has changed over the study period. Initially, mild dilatations were treated with subcommissural plication of the aortic annulus as first described by Cabrol [13]. Later, we switched to suture annuloplasty as described by Schaeffers [14] with additional cusp repair. We chose the Hegar dilator for this annuloplasty technique. The annuloplasty was tied around a Hegar dilator starting outside the right/left commissure through the septal myocardium.

Dilatation of the aortic root

If root dilatation was the underlying cause for aortic insufficiency and cusp tissue structure was in good condition, the David procedure was performed [5]. In the beginning of our series we used the standard David technique. A tubular Dacron (polyethyleneterephthalat) graft (Hemashield, Maquet, Germany) was used for the David technique. We initially sized the grafts according to the formula (leaflet height in mm \times 1.5)+2mm. Later we took the following method: size of the (non-dilated) annular diameter, adding about 2mm for aortic wall thickness and additional 5mm in order to create the pseudosinus. Since 2005 we modified the procedure by placing three stitches at the annular base of the prosthesis creating pseudoneosinuses and later on by adding three additional stitches to reimplant the commissures at the level of the neo-sinotubular junction for a more physiologically shaped sinuses [10]. By this modification we observed a superior opening and closing velocity [8]. Surgical results were controlled by intraoperative transesophageal echocardiography.

Repair of the sinotubular junction

Patients with aneurysm of the tubular part of the ascending aorta and dilation of the sinotubular junction underwent sinotubular repair as described by Frater and colleagues [15]. A short segment of the Dacron prostheses with the desired diameter of the sinotubular junction was prepared by marking the position of the commissures (mostly 120° orientation). This segment was anastomosed in telescoping technique on the inside of the aortic root adding a strip of Teflon felt as external reinforcement. Attention was taken to mark the 120° orientation of the commissures on the graft in order to avoid distortion of the aortic root. The anastomosis between the graft and the aortic root was performed at the level of the sinotubular junction with polypropylene 4-0 continuous suture.

Bicuspid valves

With our patch extension technique we overcorrected bicuspid valves [9,12]. The patch was sutured slightly to the contralateral side and slightly above the commissural tip. By this any gap in the commissural area was corrected. We did not tricuspidalize a bicuspid valve. Even though the pathology of bicuspid aortic valves is often multifactorial, most common is the combination of dilatation of the basal ring and prolapse of the fused cusp. As the nonfused cusp often is higher in the coaptation level, the fused cusp must be corrected accordingly by plication and/or pericardial patch augmentation in order to increase the coaptation surface. Concomitant root aneurysm with bicuspid valve was corrected with valve-sparing root replacement.

Follow-up and statistical analysis

Clinical follow-up and transthoracic echocardiography examinations were scheduled for discharge, at 1, 5 and 10 years thereafter. Mean follow-up was 6.3±4.6 years and 97% complete, median follow-up was 5.6 years. Categorical data are expressed as percentages and continuous data were expressed as mean value ± standard

deviation. Results between the two groups aortic valve/root repair and aortic valve/root repair with complex procedures (subanalysis in table 4 and 5) were compared with the help of chi-square test, respectively fisher's exact test for qualitative data and Mann-Whitney U test for quantitative data. Survival and freedom from reoperation or aortic insufficiency $\geq 2^\circ$ were calculated using the Kaplan-Meier estimates and additionally compared with log rank test between the subgroups operated with different techniques. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Early results

Surgical procedures and perioperative data are summarized in Table 2. In 313 (56%) patients the David procedure was applied. Depending on the extent of aortic aneurysm additional hemiarch or complete arch replacement was performed (Table 2). The remaining 247 (44%) patients without aortic root aneurysm underwent isolated leaflet repair. Most of them (52%) received pericardial patch augmentation. Second pump run was required in 21 (4%) for re-repair and 2 (0.4%) for replacement of the aortic valve.

Thirty-day mortality was 1.4% (n = 8, 2 with David procedure, 2 with isolated AVR, 4 with concomitant CABG/MVR). Causes of death were multi organ failure in four patients, mesenteric ischemia in one patient, peritonitis with sepsis in one patient, spleen rupture in one patient and acute cardiac failure in one patient. There were 11 (2%) cases of atrioventricular block requiring pacemaker implantation and no immediate reoperation at the aortic valve during the initial hospital stay. Eight (1.4%) early strokes were observed in this patient population. Early endocarditis of the aortic valve was not observed.

At time of discharge 540 (96%) patients had aortic valve insufficiency zero or grade 1. Only 7 patients had AI grade 2 (1.3%). We did not observe patients with AI>2°. The mean and peak gradients at discharge were low with 7±5 mmHg and 11±9 mmHg, respectively.

Late outcomes

We followed 535 patients (97% completeness) during a mean period of 6.3±4.6 years for a total of 3511 patient-years. Last follow-up data are presented in Table 3.

Late mortality was observed in 132 (24%) patients. Cardiovascular events accounted for mortality in 13 patients (2%). Survival was 86% at 5 years and 70% at 10 years (Figure 1).

Reoperations on the aortic valve were performed on 39 patients (1.1 %/pty), due to aortic valve insufficiency in 25 patients (0.7 %/pty), combined aortic valve stenosis and insufficiency in 5 patients (0.1 %/pty) and endocarditis in 9 patients (0.2 %/pty). Two of that 5 patients with aortic valve stenosis had bicuspid aortic valve (BAV). The aortic valve was re-repaired in 19 (0.5 %/pty) and replaced in 20 patients (0.6 %/pty). At reoperation for recurrent aortic valve insufficiency, we found cusp prolapse in 9 patients (0.2 %/pty), cusp perforation in 3 patients (0.09 %/pty), commissural detachment in 2 patients (0.06 %/pty), cusp fibrosis in 3 patients (0.09 %/pty), calcification of the valve in 4 patients (0.11 %/pty), annulus dilatation in 4 patients (0.11 %/pty). Freedom from reoperation was 88% at 10 years (Figure 2) and did not differ significantly between subgroups (Figure 3): David vs tricuspid AVR with p=0.4, David vs bicuspid AVR with p=0.3, tricuspid vs bicuspid AVR with p=0.2. We observed a 7% reoperation rate in patients with cusp plication, respectively 13% in patch augmentation and 10% in subcommissural annuloplasty.

At last follow up we observed 28 patients (0.8 %/pty) with aortic insufficiency grade 2 and five patients (0.1 %/pty) with aortic insufficiency greater than grade 2. Combined

freedom from aortic insufficiency $\geq 2^\circ$ or reoperation was 80% at 10 years (Figure 4), and did not differ significantly between subgroups (Figure 5): For the David group 83%, for the tricuspid AVR 77% and for the bicuspid AVR group 75% at 10 years; David vs tricuspid AVR with $p=0.3$, David vs bicuspid AVR with $p=0.5$, tricuspid vs bicuspid AVR with $p=0.3$. We could not identify isolated severe aortic valve stenosis in our cohort in the follow-up period. We identified 2 patients (0.06 %/pty) with moderate aortic valve stenosis, one of them had BAV. We observed 8 patients (0.23 %/pty) with mild aortic valve stenosis, 4 of them had BAV.

At last follow up 91% of the patients were in NYHA class I and II.

Apart of the nine patients (0.2 %/pty) reoperated for endocarditis, another two patients (0.06 %/pty) were successfully treated with antibiotics. Therefore, the linearized incidence of endocarditis was 0.2 %/pty. Neurologic events (stroke) were observed in 11 patients during follow-up with a linearized incidence rate of 0.3 %/pty. There were 11 bleeding events (0.3 %/pty) during follow-up, described as 7 (0.19 %/pty) gastrointestinal and 4 (0.11 %/pty) cerebral hemorrhages. Six of these patients (0.17 %/pty) were on permanent oral anticoagulation with vitamin K antagonists. Totally 120 patients received oral anticoagulants. The linearized incidence of bleeding events was 0.3 %/pty. Altogether, the cumulative linearized incidence of all valve-related complication (neurologic and bleeding events, endocarditis and reoperations) was 2 %/pty.

We also made a sub-group analysis and separated the group of patients for a clearer picture of the outcomes. The results are presented in table 4 for the patient group 1 (aortic valve/root repair procedure, $n=399$) and table 5 for the patient group 2 (aortic valve/root repair procedure with concomitant complex procedure involving CABG, mitral valve repair, $n=119$). Patients with type A aortic dissection treatment were excluded ($n=42$). Postoperative results between the two groups were compared:

There were no significant differences in CPB ($p=0.23$), cross clamp time ($p=0.73$) and ventilation time ($p=0.06$). The ICU time was significantly higher in group 2 ($p=0.02$), similarly the pacemaker implantation rate ($p=0.004$). The 30-d mortality of group 1 was significantly lower than that of group 2 (0.5% vs. 5%, $p=0.002$). There was also a significant difference in the late mortality between the two groups (group 1, $n=70$ vs. group 2, $n=50$, $p<0.001$). The linearized reoperation rate of group 1 was 1.3 %/pty vs. 0.3 %/pty of group 2, $p=0.005$. There were no significant differences between the two groups regarding endocarditis ($p=0.42$), late stroke ($p=0.52$) or late bleeding ($p=0.08$) rate. At last follow up there were 3 patients of group 1 and 2 patients of group 2 with $AI\geq 3^\circ$ ($p=0.32$). The Kaplan-Meier-survival rate at 10 years was 77% for group 1 and 50% for group 2, that revealed a significant difference ($p<0.001$).

Comment

Aortic valve replacement has been traditionally considered the standard therapy for aortic valve insufficiency. Only recently, the 2017 European Association for Cardio-Thoracic Surgeons/ European Society of Cardiology Guidelines for management of valvular heart disease recommend aortic valve repair as a feasible alternative to valve replacement (Class IC indication) [16]. In accordance to the common advantages seen with mitral valve repair over replacement, over the last three decades we have considered aortic valve repair in all patients coming to us with non-calcified and non-destructed aortic leaflets. At 10 years, late survival was 70%, and freedom from reoperations was 88%. The cumulative linearized incidence of all valve-related complication was 2% per patient per year.

Thirty-day mortality was 1.4%, well comparable to other large series [5,17,18]. The mean age in our study population was 57 years at the time of operation, almost a

decade more than the study populations in other landmark articles [5,19], which brings implications upon the mid-term survival. In addition, 42% of our patients had concomitant coronary artery bypass, mitral valve or aortic arch surgery which also influences mid-term outcomes. Reported outcomes after aortic valve repair range between 80-90% at 10 years [6,7,17,18]. The 10-year survival in this series is 70% that is lower. A reason could be explained by the 8% rate of patients with diagnosed type A aortic dissection who underwent aortic valve repair in our series. Our study population is heterogenous due to complex concomitant procedures. Therefore the total survival rate should be considered carefully. When we look at the sub-group analysis of patients with isolated aortic valve/root procedure the 10-year survival rate is 77% which is more suitable for comparison with other studies. Freedom from reoperation was 88% at 10 years, respectively 94% at 5 years, and the linearized rate of reoperation was 1.1% per patient per year, comparable to other contemporary reports [6,17-1]. With aortic valve replacement, the rate of structural valve deterioration of bioprostheses in patients in the sixth decade is reported in range of 2-3%/year [20]. Throughout the study, restrictive cusps were not considered absolute contraindication for the repair, as pericardial patch augmentation was used both in bicuspid but also in tricuspid valve repairs, accounting for 153 (27%) patients in this study population. Only 6 patients with pericardial patch augmentation of restrictive cusps had to be reoperated for insufficiency or stenosis following calcification or thickening and shrinking of the patch. Known factors that negatively influence the recurrence of late aortic valve insufficiency and therewith reoperations have been reported to be cusp restriction [19], use of autologous or xenologous pericard patch to augment the cusp tissue [21] in points of high cusp stress, lack of systemic correction of the basal ring dilation with subvalvular circular annuloplasty [22] and lack of systemic assessment of valve configuration using the effective height

concept [7]. The adverse effects of these factors were unknown during the first half of our study period and this certainly made impact on the late outcomes in this study. Altogether, 19 from 39 patients were re-repaired and the remaining 20 had to be replaced. Valve-related morbidity with biologic and mechanical valve substitutes have been extensively studied [1-3,23]. The incidence of prosthetic valve endocarditis has been reported between 0.5-1 percent per patient per year [23]. We found a 0.2% per patient per year incidence of endocarditis in our series of valve repair, which compares well to other large valve repair series [16,19]. The linearized rate of thromboembolic events was 0.3% per patient per year in our series. Similar rates in aortic valve repair have been reported [16,19], which is approximately a quarter of the incidence seen with prosthetic aortic valves [24].

Altogether, the cumulative linearized incidence of all valve-related complication (endocarditis, thromboembolic and bleeding complications and reoperations) in our study was 2% per patient per year which is considerably lower to the reported incidence of prosthetic valve complications of 5% per patient per year [20].

To summarize the sub-group analysis (table 4, 5) one can say that additional complex procedures like CABG or mitral valve repair have an influence on the survival outcome in our study. A complex coronary anatomy and challenging anastomoses can enhance the degree of difficulty of the operation that should not be underestimated. The 30-day mortality (0.5% vs. 5%, $p=0.002$) and late mortality (17% vs. 44%, $p<0.001$) are significantly higher in patients with complex additional procedures which might be related to the additional valve and coronary disease pathology. Concomitant procedures like CABG or mitral valve repair can enhance the mortality in the postoperative course. The 10-year survival rate of the patients of group 1 (aortic valve/root repair without concomitant complex procedure) was 77%, that is better comparable to other studies [6,7,17,18]. The linearized reoperation rate

of group 1 patients is 1.3 %/pty, that is similar to the result of our total cohort (n=560) with 1.1 %/pty and still favourable in respect of durability. The linearized rate for $AI \geq 3^\circ$ of group 1 patients is 0.1 %/pty, respectively 0.3 %/pty for group 2 with $p=0.32$ and is similar to the rate of the total cohort with 0.1 %/pty. There were no significant differences between the two groups 1 and 2 regarding endocarditis ($p=0.42$), late stroke ($p=0.52$) or late bleeding ($p=0.08$) rate. Altogether, the cumulative linearized incidence of all valve-related complications in group 1 was 2% and still like the rate of the total cohort of our study (2%).

The study demonstrates that aortic valve repair is durable with favorable mid-term results.

Disclosure

All authors confirm that there is no conflict of interest to be disclosed.

References

1. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:893-904.
2. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with mechanical versus bioprosthetic valve: final report of the veterans affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-8.
3. Kulik A, Bedard P, Lam B-K et al. Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-ages patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2006;30:485-91.
4. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:435-438,1993.
5. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:617- 621,1992.
6. David TE, David CM, Feindel CM, Manlhiot C. Reimplantation of the aortic valve at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Feb;153:232-238.
7. Schäfers HJ, Raddatz A, Schmied W et al. Reexamining remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Feb;149(2 Suppl):S30-6.
8. Bakhtiary F, Monsefi N, Herrmann E., et al. Long-term results and cusp dynamics after aortic valve resuspension for aortic root aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2011;91:478-484.
9. Doss M, Moidl R, Wood JP, Miskovic A, Martens S, Moritz A. Pericardial patch augmentation for reconstruction of incompetent bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 2005;80:304 –7.

10. Moritz A, Risteski P, Dogan S et al. Six stitches to create a neosinus in David-type aortic root resuspension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:560-2.
11. Monsefi N, Miskovic A, Moritz A, Zierer A. Long-term results of the David Procedure in patients with acute type A aortic dissection. *Int J Surg* 2015;22:99-104.
12. Thudt M, Papadopoulos N, Monsefi N et al. Long-Term Results Following Pericardial Patch Augmentation for Incompetent Bicuspid Aortic Valves: A Single Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2017 Apr;103(4):1186-1192.
13. Cabrol A, Guiraudon G, Bertrand M. Le traitement de l'insuffisance aortique par l'annuloplastie aortique. *Arch Mal Coeur* 1966;59:1305-12.
14. Schäfers HJ. Aortic annuloplasty: a new aspect of aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 May;41(5):1124-5.
15. Frater RW. Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment. *Circulation* 1986;74:1136-1142.
16. Baumgartner V, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
17. Aicher D, Fries R, Rodionycheva S, Schmidt K, Langer F, Schäfers H-J. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:127-132.
18. Lansac E, Di Cerna I, Sleilaty G, et al. Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1033-42.
19. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: Impact on surgical techniques and clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:286-94.

20. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:994-1000.
21. Al Halees Z, Al Shahid M, Al Sanei A, Sallehuddin A, Duran C. Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(2):200—5.
22. Schneider U, Hofmann C, Aicher D, Takahashi H, Mura Y, Schaefer HJ. Suture annuloplasty significantly improves the durability of bicuspid aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 2017;103:504-10.
23. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72(1):31—7.
24. Ruel M, Masters RG, Rubens FD, et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:77-84.

Tables Table 1: Preoperative patients' characteristics

n	560
Male gender	409 (73%)
Age (years,mean)	57±16
Arterial hypertension	396 (70%)
Coronary artery disease	87 (16%)
Stanford type A aortic dissection	42 (8%)
Aneurysm of the ascending aorta	98 (18%)
Aneurysm of the aortic arch	109 (19%)
Mitral valve disease	47 (8%)
Marfan syndrome	20 (4%)
NYHA classification	
NYHA ClassI	90 (16%)
NYHA ClassII	218 (39%)
NYHA ClassIII	221 (39%)
NYHA ClassIV	31 (6%)
Aortic valve insufficiency	
<2°	111 (20%)
2°	95 (17%)
≥3°	354 (63%)
Bicuspid aortic valve	145 (26%)
Tricuspid aortic valve	415 (74%)
Ejection fraction (%)	54±16

NYHA: New York Heart Association Classification.

Table 2: Operative details

David procedure	313 (56%)
Standard David procedure	105 (34%)
Modified David procedure (pseudo-/neosinus)	208 (66%)
additional cusp plication	125 (40%)
additional pericardial patch augmentation	25 (8%)
additional hemiarch replacement	78 (25%)
additional total arch replacement	12 (4%)
additional elephant trunk	14 (4%)
<hr/>	
Aortic valve repair without root procedure	247 (44%)
triangular resection of cusp tissue	20 (8%)
free edge cusp plication	124 (50%)
pericardial patch augmentation of cusp tissue	128 (52%)
subcommissural plication sutures	62 (25%)
repair of the sinotubular junction	60 (24%)
<hr/>	
Concomitant procedures	
coronary artery bypass grafting	82 (15%)
mitral valve repair	47 (8%)
Cardiopulmonary bypass time (min)	172±48
Aortic cross clamp time (min)	124±36

Intensive care unit stay (days)	2.4±5
Ventilation time (hours)	20±26
Permanent pacemaker implantation	11 (2%)
30-day-mortality	8 (1.4%)

Table 3: Last follow-up data

Event	n (%/pty)
Late mortality	132
Reoperation	39 (1.1)
Endocarditis	9 (0.2)
Neurologic event(stroke)	11 (0.3)
Bleeding	11 (0.3)
Echocardiography data	
AI≥3°	5 (0.1)
LVEDD(mm)	45±20
P mean(mmHg)	9±7
P max(mmHg)	15±12
EF(%)	55±16

Table 4: Sub-analysis with operative details and results of patients with aortic valve/root procedure (n=399)

David procedure	225 (56%)
Aortic valve repair without root procedure	174 (44%)
Cardiopulmonary bypass time(min)	169±50
Aortic cross clamp time(min)	121±37
Intensive care unit stay(days)	2.2±4
Ventilation time(hours)	27±78
Permanent pacemaker implantation	4 (1%)
30-day-mortality	2 (0.5%)
Follow up	n (%/pty)
Late mortality	70
Reoperation	33 (1.3)
Endocarditis	7 (0.3)
Neurologic event(stroke)	9 (0.4)
Bleeding	6 (0.2)
AI≥3°	3 (0.1)
P mean(mmHg)	8±8
EF(%)	56±14

Table 5: Sub-analysis with operative details and results of patients with aortic valve/root procedure (n=119) and concomitant procedures like CABG (n=82) or mitral valve repair (n=47)

David procedure	51 (43%)
Aortic valve repair without root procedure	68 (57%)
Cardiopulmonary bypass time(min)	184±38
Aortic cross clamp time(min)	132±31
Intensive care unit stay(days)	3.4±4
Ventilation time(hours)	55±114
Permanent pacemaker implantation	7 (6%)
30-day-mortality	6 (5%)
Follow up	n (%/pty)
Late mortality	50
Reoperation	2 (0.3)
Endocarditis	1 (0.1)
Neurologic event(stroke)	2 (0.3)
Bleeding	5 (0.7)
AI≥3°	2 (0.3)
P mean(mmHg)	5±5
EF(%)	51±18

Figure legends

Figure 1:Survival

Figure 2:Freedom from reoperation

Figure 3:Freedom from reoperation in subgroups

Log-rank test:David versus tricuspid aortic valve repair (AVR) with $p=0.4$, David versus bicuspid AVR with $p=0.3$, tricuspid versus bicuspid AVR with $p=0.2$

Figure 4:Freedom from reoperation or aortic insufficiency $\geq 2^\circ$

Figure 5:Freedom from reoperation or aortic insufficiency $\geq 2^\circ$ in subgroups

Log-rank-test:David versus tricuspid aortic valve repair (AVR) with $p=0.3$, David versus bicuspid AVR with $p=0.5$, tricuspid versus bicuspid AVR with $p=0.3$

Figure 1

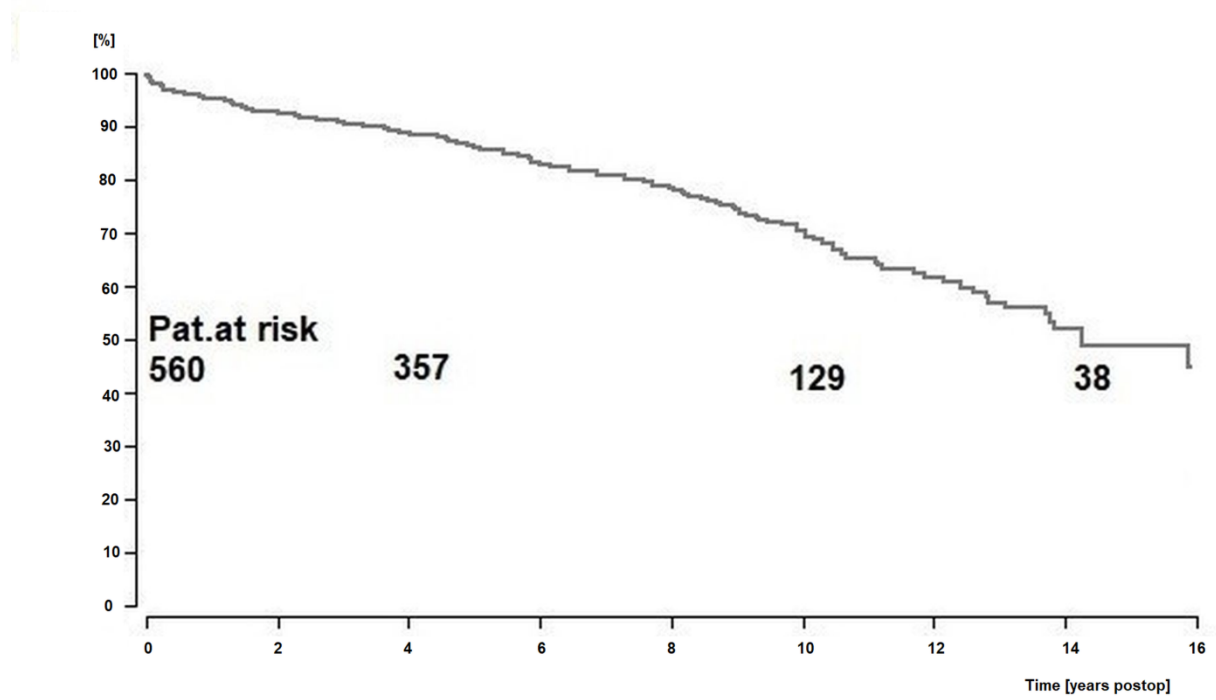


Figure 2

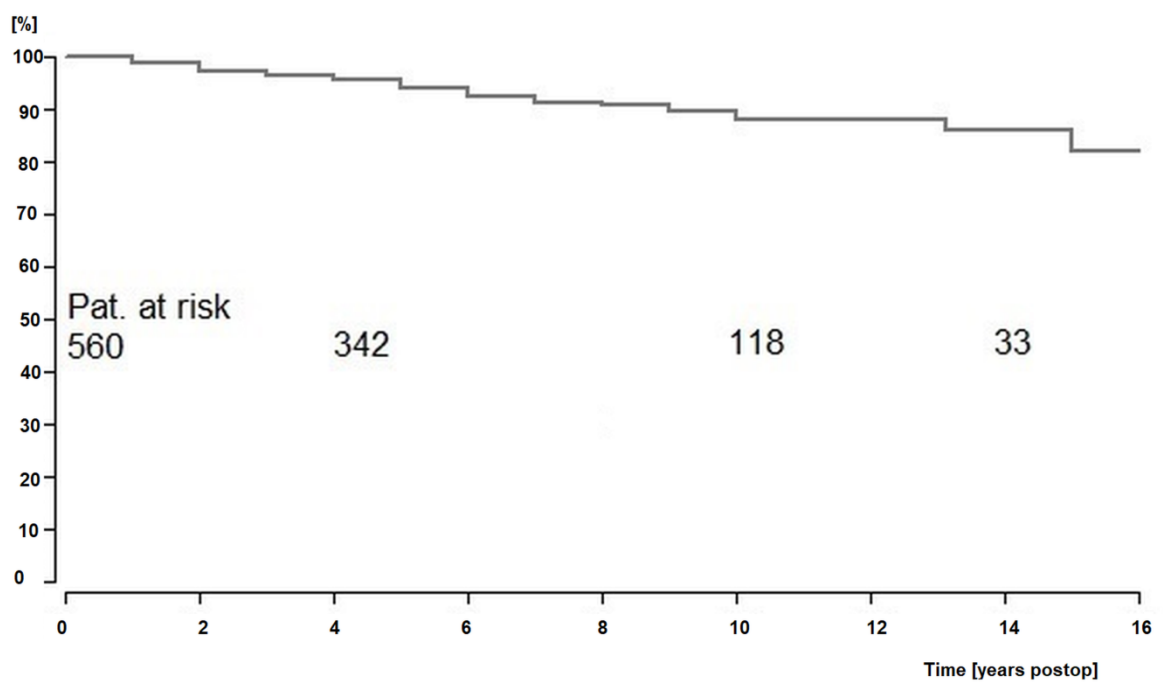


Figure 3

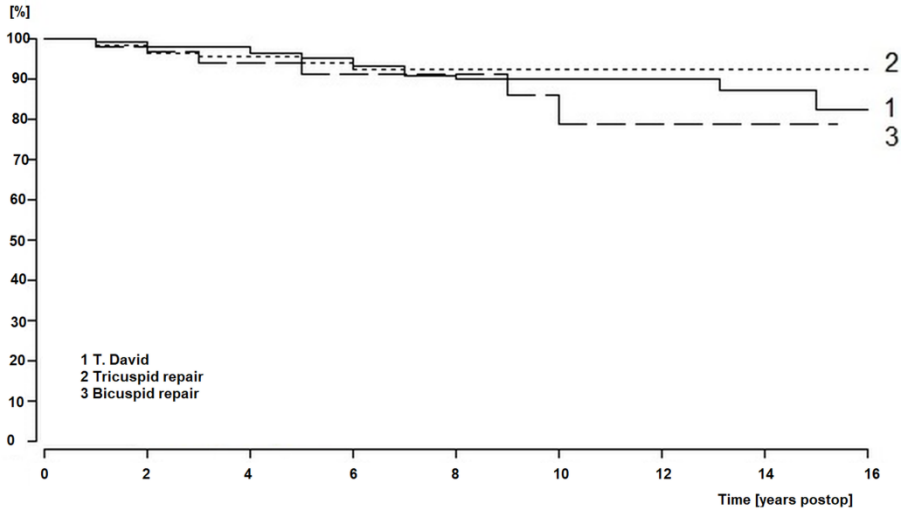


Figure 4

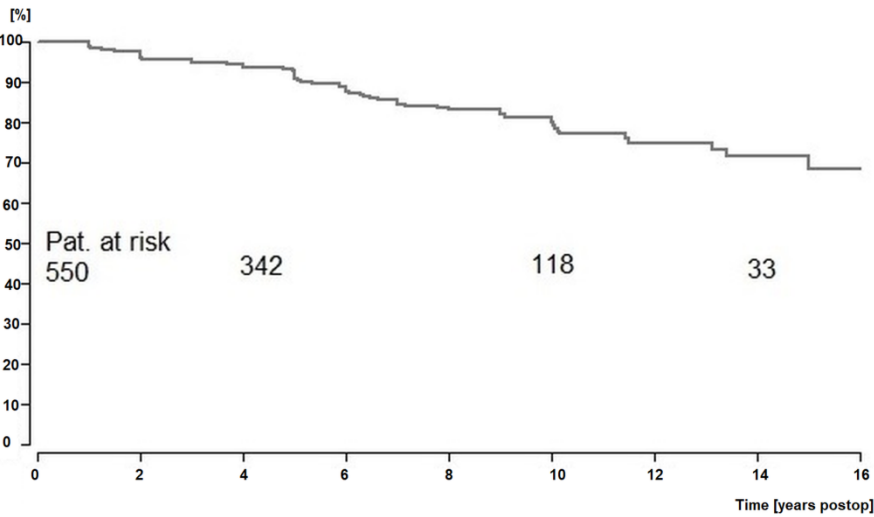
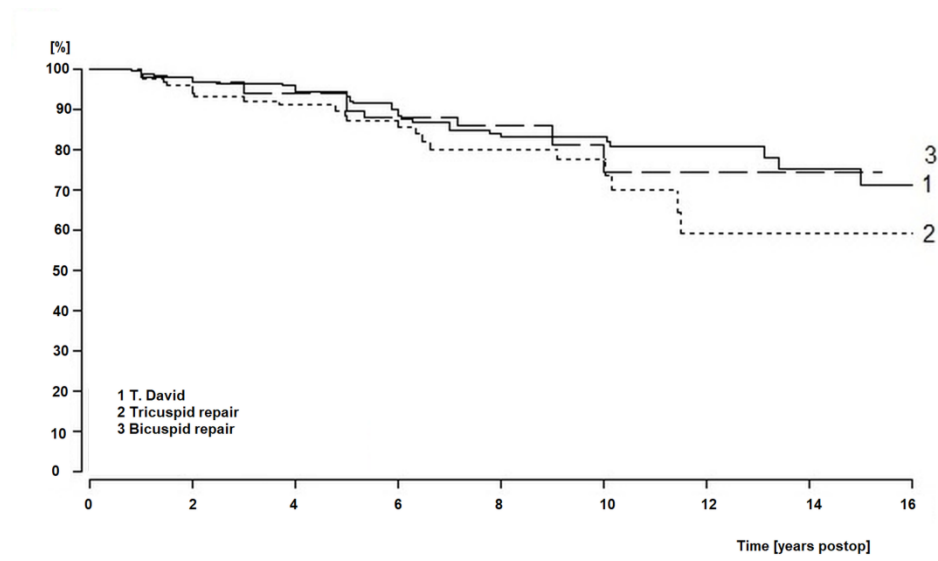
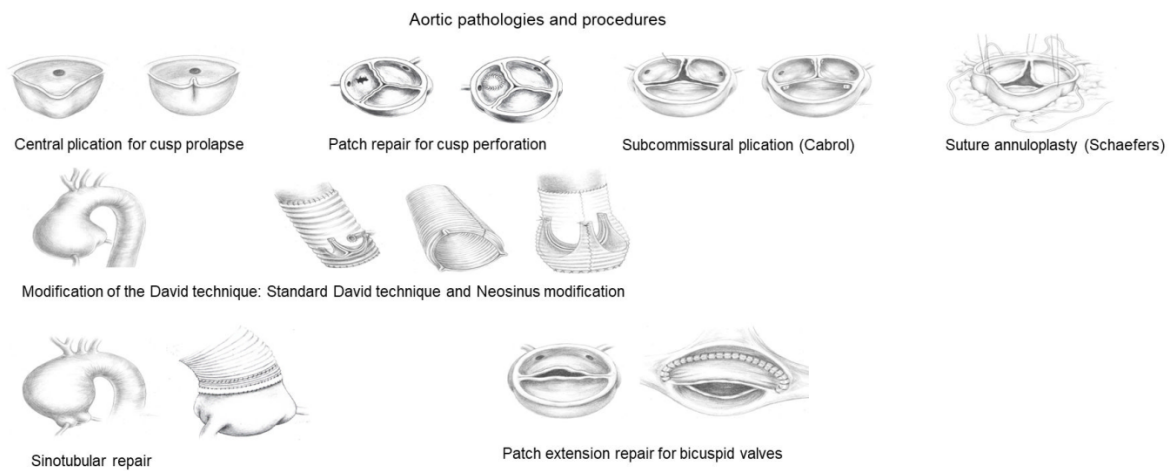


Figure 5



Graphical abstract



6 Darstellung des eigenen Anteils am Manuskript

Die vorliegende Studie habe ich eigenständig durchgeführt. Dies beinhaltet die Erfassung aller Patientendaten, sowohl retrospektiv anhand der vorliegenden Patientenakten als auch prospektiv anhand von Nachuntersuchungen wie telefonischer Befragung oder Auswertung von Patienten-Fragebögen und uns zugesandter Befunde aus dem Nachuntersuchungszeitraum. Die Dateneingabe mit statistischer Auswertung führte ich ebenfalls selbst durch. Weiterhin habe ich eine Literaturrecherche gemacht und den Entwurf des Manuskripts verfasst.

7 Literaturverzeichnis

1. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:893-904.
2. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with mechanical versus bioprosthetic valve: final report of the veterans affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1152-8.
3. Kulik A, Bedard P, Lam B-K et al. Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-ages patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2006;30:485-91.
4. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:435-438,1993.
5. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:617- 621,1992.
6. David TE, David CM, Feindel CM, Manlhiot C. Reimplantation of the aortic valve at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Feb;153:232-238.
7. Schäfers HJ, Raddatz A, Schmied W et al. Reexamining remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Feb;149(2 Suppl):S30-6.
8. Bakhtiary F, Monsefi N, Herrmann E., et al. Long-term results and cusp dynamics after aortic valve resuspension for aortic root aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2011;91:478-484.

9. Doss M, Moidl R, Wood JP, Miskovic A, Martens S, Moritz A. Pericardial patch augmentation for reconstruction of incompetent bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg* 2005;80:304 –7.
10. Moritz A, Risteski P, Dogan S et al. Six stitches to create a neosinus in David-type aortic root resuspension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:560-2.
11. Monsefi N, Miskovic A, Moritz A, Zierer A. Long-term results of the David Procedure in patients with acute type A aortic dissection. *Int J Surg* 2015;22:99-104.
12. Thudt M, Papadopoulos N, Monsefi N et al. Long-Term Results Following Pericardial Patch Augmentation for Incompetent Bicuspid Aortic Valves: A Single Center Experience. *Ann Thorac Surg.* 2017 Apr;103(4):1186-1192.
13. Cabrol A, Guiraudon G, Bertrand M. Le traitement de l'insuffisance aortique par l'annuloplastie aortique. *Arch Mal Coeur* 1966;59:1305-12.
14. Schäfers HJ. Aortic annuloplasty: a new aspect of aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 May;41(5):1124-5.
15. Frater RW. Aortic valve insufficiency due to aortic dilatation: correction by sinus rim adjustment. *Circulation* 1986;74:1136-1142.
16. Baumgartner V, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
17. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, Schmidt K, Langer F, Schäfers H-J. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:127-132.
18. Lansac E, Di Cerna I, Sleilaty G, et al. Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1033-42.

19. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: Impact on surgical techniques and clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:286-94.
20. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:994-1000.
21. Al Halees Z, Al Shahid M, Al Sanei A, Sallehuddin A, Duran C. Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28(2):200—5.
22. Schneider U, Hofmann C, Aicher D, Takahashi H, Muira Y, Schaeffers HJ. Suture annuloplasty significantly improves the durability of bicuspid aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 2017;103:504-10.
23. Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1985;72(1):31—7.
24. Ruel M, Masters RG, Rubens FD, et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:77-84.
25. Salem R, Zierer A, Karimian-Tabrizi A, Miskovic A, Moritz A, Risteski P, Monsefi N. Aortic Valve Repair for Aortic Insufficiency or Dilatation: Technical Evolution and Long-term Outcomes. *Annals Thorac Surg* 2020;accepted for publication on 27 March 2020.

10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Klinische Langzeitergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktions-Operationen bei 560 Patienten

in der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. med. Nadejda Monsefi ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Salem R, Zierer A, Karimian-Tabrizi A, Miskovic A, Moritz A, Risteski P, Monsefi N. Aortic Valve Repair for Aortic Insufficiency or Dilatation: Technical Evolution and Long-term Outcomes. *Annals Thorac Surg* 2020; accepted for publication on 27 March 2020.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)