



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Surgical solutions for complex aortic root pathology**

Schneider, A.W.

### **Citation**

Schneider, A. W. (2021, September 15). *Surgical solutions for complex aortic root pathology*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3210132>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3210132>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden

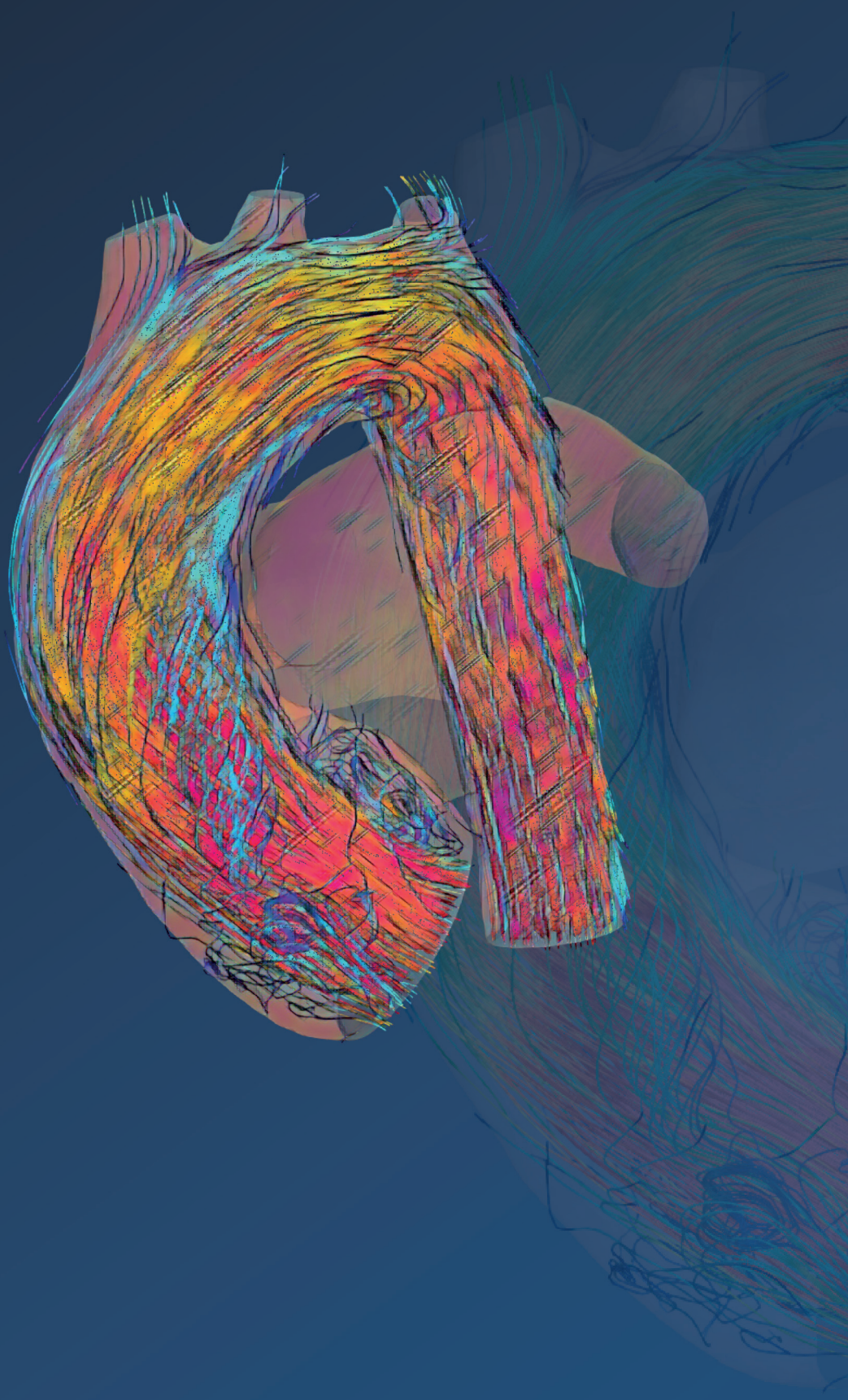


The handle <https://hdl.handle.net/1887/3210132> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Schneider, A.W.

**Title:** Surgical solutions for complex aortic root pathology

**Issue Date:** 2021-09-15



# **NEDERLANDSE SAMENVATTING**



Dit proefschrift richt zich op de lange termijn uitkomsten na biologische aortawortelvervanging met de focus op protheses zonder stent. Stentloze protheses hebben als voordeel dat ze een groter effectief openingsoppervlakte hebben, wat zorgt voor een optimale hemodynamiek. Welke prothese het meest geschikt is voor welke patiënt hangt echter van verscheidene factoren af, waaronder leeftijd en comorbiditeit. In dit proefschrift worden uitkomsten na aortawortelvervanging middels de pulmonalis homograft en de Freestyle stentless bioprothese besproken. De resultaten van dit proefschrift kunnen worden gebruikt in het beslisproces omtrent welke prothese het meest geschikt is voor welke patiënt.

In **Hoofdstuk 1** wordt het spectrum van aortaklep- en -wortelpathologie geïntroduceerd en chirurgische therapieën besproken. De ontwikkeling, anatomie, morfologie en dynamiek van de aortaklep en -wortel worden in detail besproken. De complexe relatie tussen de verschillende onderdelen die gezamenlijk het aortaklep apparaat vormen wordt toegelicht. Een goede klepfunctie hangt af van het optimaal functioneren van al deze onderdelen. De diastolische belasting van de klepblaadjes wordt in een normale aortawortel gedeeld met de aortawand. Dit impliceert dat de belasting van klepprotheses die niet de gehele aortawortel vervangen, en als gevolg de druk niet delen met de aortawand, onder grotere belasting staan. De etiologie en het natuurlijk beloop van aortaklep aandoeningen in kinderen en volwassenen wordt besproken, en verschillende behandelingen worden toegelicht.

Aortaklep aandoeningen in jonge kinderen is doorgaans aangeboren. Ernstige aangeboren aortaklepstenose kan worden vergezeld door obstructie van de linker kamer uitstroombaan (LVOTO) door onvoldoende ontwikkeling van de uitstroombaan en hypertrofie van het myocard. Vaak gaat dit gepaard met andere cardiale afwijkingen. De ernst van de onderontwikkeling van de linker ventrikel bepaalt of er kan worden toegewerkt naar een biventriculaire correctie, dan wel naar univentriculaire palliatie. In het geval dat biventriculaire correctie mogelijk is dient de uitstroombaanobstructie te worden opgeheven en de onderontwikkelde aortaklep en -wortel te worden vervangen. De vaste maat van klepprotheses maakt deze ongeschikt om met het kind mee te groeien. In deze patiënten kan de eigen pulmonalisklep – wel in staat mee te groeien met het kind- worden gebruikt om de aortaklep te vervangen. Daarnaast kan de uitstroombaan worden verwijd

door het interventriculaire septum te incideren. De uitkomsten na deze “Ross-Konno” operatie worden beschreven in **Hoofdstuk 2**.

De mediane leeftijd van de studiepopulatie was 12.8 maanden, waarvan 46% minder dan een jaar oud was. De grote meerderheid (92%) had reeds 1 of meerdere cardiale interventies ondergaan. De 12.5% vroege sterfte in dit cohort toonde het hoge risico van de Ross-Konno procedure. Een slechte linkerkamerfunctie, als uiting van ernstige onderontwikkeling, was een onafhankelijke risicofactor voor vroege sterfte. De mediane follow-up tijd was 4.3 jaar (bereik, 0 tot 20 jaar). Reoperaties wegens falen van de autograft was nodig in 5 patiënten na een mediane duur van 14 jaar na de Ross-Konno procedure, met name wegens dilatatie van de autograft met bijkomende lekkage. Vrijheid van alle reoperaties na 10 en 15 jaar was respectievelijk 55% en 33%. De meeste reoperaties waren wegens degeneratie of niet meer passen van de rechtszijdige prothese.

De resultaten beschreven in Hoofdstuk 2 laten zien dat de Ross-Konno operatie een duurzame oplossing kan bieden voor uitgebreide uitstroombaanobstructie in een hoog-complexe patiëntengroep. De hoge vroege sterfte in patiënten met een verminderde kamerfunctie benadrukt het belang van goede patiëntenselectie. Reoperaties vanwege falen van de autograft kan op de lange termijn voorkomen.

In jonge patiënten met aortaklep aandoeningen met een normaal ontwikkelde linker ventrikel kan chirurgisch ingrijpen doorgaans worden uitgesteld tot later in het leven, bijvoorbeeld door ballondilatatie van een stenotische klep. Daarnaast presenteren aangeboren hartklepafwijkingen zich regelmatig pas in de adolescentie. In deze patiënten kan de pulmonalisklep worden gebruikt om de aortaklep te vervangen, zonder daarbij de uitstroombaan te hoeven verwijderen. Zoals in hoofdstuk 2 beschreven, kan dilatatie van de autograft leiden tot reoperaties later in het leven. In **Hoofdstuk 3** worden uitkomsten na zowel de Ross als Ross-Konno operatie beschreven, met nadruk op autograftfunctie op de lange termijn, geanalyseerd middels concurrerend risico (“competing-risks”) modellen.

Data van 154 patiënten die de Ross (n=105) dan wel Ross-Konno (n=49) operatie ondergingen werd geanalyseerd. Er waren 8 (5%) vroege sterftes, waarvan 6 de Ross-Konno procedure ondergingen, en 10 (7%) late sterftes. Na 15 jaar was 86% van het totale cohort en 91% van de Ross subgroep nog in leven. De cumulatieve incidentie van reoperatie na 15 en 20 jaar was respectievelijk 35.2% en 45.3%.

Zesentwintig patiënten moesten worden gereopereerd aan de autograft, waarvan 20 wegens dilatatie. De cumulatieve incidentie van autograft reoperatie na 15 en 20 jaar was respectievelijk 20.1% en 31.1%.

De data beschreven in Hoofdstuk 3 laat zien dat de Ross procedure veilig kan worden verricht in jonge patiënten met een laag aantal klepgerelateerde events. De functie van de pulmonalis autograft blijft het eerste decennium stabiel, echter maakt autograft dilatatie in het tweede decennium reoperatie noodzakelijk.

Zoals beschreven in Hoofdstukken 2 en 3 leidt dilatatie van de pulmonalis autograft tot reinterventie op de lange termijn. In **Hoofdstuk 4** wordt een chirurgische techniek beschreven waarbij de autograft wordt verstevigd om deze dilatatie op termijn te voorkomen. Na het vrijmaken van de autograft uit het hart wordt deze gereïmplanteerd in een vaatprothese, waarbij de wanden van de sinussen worden getrimd. Deze techniek maakt lekkage van de autograft door dilatatie onmogelijk, waardoor het lange termijn functioneren van de autograft mogelijk wordt verbeterd. Door het fixeren van de autograft in een buisprothese wordt echter de mogelijkheid van de autograft om met een kind mee te groeien ontnomen, waardoor deze techniek alleen geschikt is voor volggroeide patiënten.

Momenteel zijn er verschillende stentloze bioprotheses beschikbaar die gebruikt kunnen worden om de aortaklep en -wortel te vervangen. De Freestyle stentloze bioprothese is beschikbaar sinds 1992. In **Hoofdstuk 5** worden lange-termijnuitskomsten na het gebruik van deze prothese beschreven. Daarnaast is er een concurrerende-risico regressie model gemaakt, waarmee voorspellende data omtrent het te verwachten beloop na gebruik van deze prothese kan worden geconstrueerd.

Data van 604 patiënten, geopereerd tussen 1993 en 2014 werd zowel retrospectief als prospectief verzameld. Dit hoofdstuk laat zien dat de Freestyle prothese veilig kan worden gebruikt om de aortaklep en -wortel te vervangen, met afname van de vroege sterfte in de laatste jaren van dit cohort. Het regressiemodel identificeerde leeftijd, nierfunctie en implantatietechniek als significante risicofactoren voor overlijden (leeftijd en nierfunctie) en voor het ontwikkelen van structureel klepfalen (leeftijd en implantatietechniek). De cumulatieve incidenties van structureel klepfalen 15 jaar na operatie reikten van 36% in patiënten met maximaal aantal risicofactoren (jong, slechte nierfunctie en subcoronaire

implantatietechniek) tot 4% in patiënten ouder dan 70 met een goede nierfunctie die een aortawortelvervangende ondergingen.

Hoofdstuk 5 laat zien dat de Freestyle prothese een waardevolle optie biedt voor patiënten die een aortawortelvervangende nodig hebben. De voorspellende data die in dit hoofdstuk gepresenteerd wordt kan bijdragen aan het volledig informeren van patiënten over het te verwachten (geïndividualiseerde) klinische traject na implantatie van deze prothese. Dit draagt bij aan de gezamenlijke keuze tussen patiënt en chirurg.

Het vorige hoofdstuk liet goede resultaten van de Freestyle prothese zien in een diverse patiëntenpopulatie. In **Hoofdstuk 6** wordt het gebruik van deze prothese in de context van uitgebreide aortaklep (-prothese) endocarditis geadresseerd. Ernstige aortaklependocarditis breidt zich regelmatig uit naar de perivalvulaire structuren, zoals de aorto-mitrale overgang en het dak van het linker atrium. Zeldzamer is uitbreiding naar het membraneuze septum richting het rechter atrium, en naar de pulmonalisklep. De hoeksteen van de behandeling van endocarditis is de resectie van ál het geïnfecteerde weefsel. Dit noodzaakt vaak complexe reconstructie van de verwijderde structuren. De flexibele hechtring van de Freestyle prothese maakt dat deze goed te implanteren is in een gereconstrueerde 'annulus'.

Vierenvijftig achtereenvolgende patiënten werden geanalyseerd, waarvan 29 patiënten een prothese-endocarditis hadden en 13 patiënten reeds septische embolieën voorafgaand aan chirurgie. Er was 11% vroege sterfte en de geschatte 5-jaarsoverleving was 70%. Er was geen verschil in overleving tussen native en prothese-endocarditis. Één patiënt onderging reoperatie voor opnieuw opgetreden endocarditis, 2,3 jaar na de eerdere operatie. De functie van de prothese was goed na een mediane follow-up van 3,5 jaar.

Endocarditis van de aortaklep die uitbreidt naar de omliggende weefsels is een levensbedreigende aandoening die agressieve chirurgische resectie van ál het geïnfecteerde weefsel, gevolgd door reconstructie vereist. Hoofdstuk 5 laat zien dat de Freestyle prothese een waardevolle optie is in deze specifieke context. Hoewel hoog risico, aangetoond door de vroege sterfte, is chirurgie de enige genezende optie in deze patiëntengroep. Recidief endocarditis trad in dit cohort nauwelijks op.

Er bestaat controverse over wat de beste prothese is om een aortaklep (en -wortel) te vervangen. Zowel biologische als mechanische protheses hebben hun voor- en nadelen. Samenvattend, bioprotheses slijten met de tijd, maar voor mechanische protheses is levenslange antistolling noodzakelijk, met alle risico's van dien. In **Hoofdstuk 7** worden de resultaten na gebruik van beide protheses besproken. Propensity-score matching is toegepast om beide groepen vergelijkbaar te maken.

Data over 117 patiënten die een mechanische prothese hebben ontvangen werd vergeleken met data over 260 patiënten met Freestyle stenloze bioprothese. Propensity-score matching resulteerde in 103 gekoppelde paren. De mediane leeftijd na matchen was 65 jaar in beide groepen. Voor matchen leken er minder klepgerelateerde complicaties (trombo-embolie, bloeding, reïnterventie en klepgerelateerde sterfte) voor te komen in de biologische groep, en dit verschil werd statistisch significant na matchen. Daarnaast was de algehele sterfte in de biologische groep significant lager ten opzichte van de sterfte in de mechanische groep. Dit verschil werd met name veroorzaakt door plotselinge, onverklaarde sterftes, welke mogelijk toe te schrijven zijn aan (cerebrale) bloedingscomplicaties van de antistolling in de mechanische groep. Hoewel de incidentie van reoperaties niet significant verschilde is te verwachten dat met langere follow-up het aantal reoperaties met name in de biologische groep zal toenemen.

Hoofdstuk 7 laat zien dat zowel biologische als mechanische prothese goede opties zijn om de aortawortel te vervangen. Op de middellange-termijn is het gebruik van biologische protheses geassocieerd met minder klepgerelateerde complicaties.

Zoals eerder genoemd zijn bioprotheses onderhevig aan structurele slijtage in de tijd, vaak leidend tot reïnterventies. Met een toename van het gebruik van bioprotheses, ook in jongere patiënten, is de verwachting dat het aantal reïnterventies zal toenemen in de komende jaren. In **Hoofdstuk 8** wordt een uitgebreid overzicht gepresenteerd van de risico's van reïnterventies na aortaklep of -wortelvervang met een Freestyle bioprothese.

Een serie van 75 patiënten werd geanalyseerd. De mediane leeftijd was 62 jaar en de meerderheid van de patiënten moest een reïnterventie ondergaan wegens structureel klepfalen. Re-aortawortelvervang was de meest uitgevoerde procedure (51 patiënten), gevolgd door chirurgische AVR (16 patiënten) en transcatheter AVR (8 patiënten). De vroege sterfte bedroeg 9.3% en was het laagst

na re-aortawortelvervangings. Na een leercurve bedroeg trad er geen vroege sterfte meer op in de electieve chirurgisch reoperaties. Transcatheter technieken hebben het risico van, vaak lethale, obstructie van de coronairarteriën. Hoofdstuk 8 laat zien dat patientkarakteristieken meer bijdrage aan het risico op sterfte dan het type reïnterventie. Overwegingen voor zowel reoperaties als voor transcatheter klep-in-klep interventies worden uitgebreid besproken in hoofdstuk 8.

Reïnterventies na aortaklep of -wortelvervangings met een stentloze bioprothese hebben in de huidige tijd een acceptabel risico. Het periprocedurele risico wordt met name bepaald door patientkarakteristieken. Om het risico op coronair obstructie tijdens transcathetertechnieken zo laag mogelijk te houden dienen anatomische factoren nauwkeurig in acht te worden genomen.

## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Tot op heden bestaat er geen perfecte prothese om een aangetaste aortaklep en -wortel te vervangen. Alle momenteel beschikbare prothesen hebben zowel hun voordelen als tekortkomingen. Er zijn echter verschillende ontwikkelingen gaande om de prothesen te verbeteren.

### Mechanische prothesen

Het grootste nadeel van mechanische prothesen is de noodzaak van antistolling. Huidige ontwikkelingen zijn erop gericht de last van deze antistollingsbehandeling te verlagen door lagere waarde van het 'International Normalized Ratio' (INR) na te streven. Huidige richtlijnen adviseren een streef INR van 2.5 – 3.0 voor de meeste moderne mechanische prothesen. [1] Veranderingen in ontwerp (bijvoorbeeld soepelere scharnieren) of endothelialisatie van de klepbladen zouden kunnen leiden tot een lager streef INR waarmee het risico op trombo-embolieën en bloedingscomplicaties zou kunnen verminderen. [2,3] Echter, het valt nog te bezien of het lukt om de antistollingslast van mechanische prothesen voldoende te verminderen om toename van hun gebruik te rechtvaardigen.

### Biologische prothesen

Nieuwe methodes worden ontwikkeld om het klepweefsel van biologische prothesen dusdanig te behandelen dat er minder immuunreactie optreedt en calcificering wordt verminderd. Daarnaast worden structurele aanpassingen



gemaakt om eventuele toekomstige transcatheter klep-in-klep interventies beter te kunnen faciliteren, bijvoorbeeld door het maken van een expansiering in de prothese. [4] Deze ontwikkelingen zouden de levensduur van biologische protheses mogelijk kunnen verlengen en, indien slijtage toch optreedt, de impact van eventuele reïnterventies kunnen verminderen.

## **Tissue engineering**

Theoretisch zijn 'tissue engineered' hartkleppen (TEHV) de ideale protheses. Het doel van tissue engineering is een levende, competente klep te ontwikkelen, die zichzelf, net als een natieve klep, continue kan vernieuwen. Idealiter is de klep in staat te groeien, waardoor deze ook in kinderen gebruikt kan worden. Een driedimensionale mal is nodig, die vervolgens wordt bekleed en vervangen door eigen cellen van patiënten. Het gebruik van gedecellulariseerde aorta en pulmonalis homografts wordt momenteel onderzocht in de respectievelijk ARISE[5] en ESPOIR[6] studies, met veelbelovende vroege resultaten.

Als alternatief voor bestaande kleppen kan een mal ook worden gecreëerd door biomateriaal te fixeren aan een stent, 'electrospinning', 3D bioprinten, of een combinatie van voorgaande technieken. [7] Onafhankelijk van welke techniek wordt toegepast moeten de mallen, onder andere, biologisch afbreekbaar, niet thrombogeen, geschikt voor repopulatie met humane cellen en mechanisch robuust zijn. Daarnaast moeten ze geen immuunreactie opwekken. Hoewel de theoretische mogelijkheden van TEHV veelbelovend zijn, moeten er nog vele uitdagingen worden overkomen voordat ze routinematig kunnen worden toegepast in patiënten met hartklepaandoeningen.

## **Betrokkenheid van de patiënt**

Zoals eerder aangegeven bestaat de ideale klepprothese nog steeds niet. Daarom is het van groot belang patiënten te betrekken in de klepkeuze. Verschillende patiënten hebben verschillende levensstijlen en verschillende doelen in het leven die elk deze beslissing beïnvloeden. Om in staat te zijn weloverwogen een type prothese te kunnen kiezen dienen patiënten volledig te worden geïnformeerd over de beschikbare opties en de bijbehorende voor- en nadelen. Wensen en verwachtingen van de patiënt dienen mee te worden gewogen, en de uiteindelijke prothese keuze hoort een gezamenlijk besluit te zijn tussen de patiënt en de chirurg. De data gepresenteerd in dit proefschrift helpen dit proces van klepkeuze.

## REFERENTIES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Frendl CM, Tucker SM, Khan NA, Esch MB, Kanduru S, Cao TM, et al. Endothelial retention and phenotype on carbonized cardiovascular implant surfaces. *Biomaterials* 2014;35:7714–23. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.05.075.
3. Fallon AM, Shah N, Marzec UM, Warnock JN, Yoganathan AP, Hanson SR. Flow and thrombosis at orifices simulating mechanical heart valve leakage regions. *J Biomech Eng* 2006;128:30–9.
4. Puskas JD, Bavaria JE, Svensson LG, Blackstone EH, Griffith B, Gammie JS, et al. The COMMENCE trial: 2-year outcomes with an aortic bioprosthesis with RESILIA tissue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:432–9. doi:10.1093/ejcts/ezx158.
5. Tudorache I, Horke A, Cebotari S, Sarikouch S, Boethig D, Breymann T, et al. Decellularized aortic homografts for aortic valve and aorta ascendens replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:89–97. doi:10.1093/ejcts/ezw013.
6. Boethig D, Horke A, Hazekamp M, Meyns B, Rega F, Van Puyvelde J, et al. A European study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement: initial results from the prospective ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2019;6:184.–7. doi:10.1093/ejcts/ezz054.
7. Cheung DY, Duan B, Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1155–72. doi:10.1517/14712598.2015.1051527.