

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie UKGM,  
Standort Marburg

Direktor: Professor Dr. med. Ardawan J. Rastan  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Einfluss der Aortenpathologie auf das Postimplantationssyndrom nach  
TEVAR (Stentimplantation in der thorakalen Aorta)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Lachezar Volevski aus Madan, Bulgarien**

**Marburg, 2024**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
03.04.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referentin: Frau PD PhD Dr.med. T. Andrási-Wensauer

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Mahnken

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1 Einleitung.....</b>   | <b>6</b>  |
| 1.1 Die Pathologie der thorakalen Aorta .....                              | 6         |
| 1.2 Die endovaskuläre Therapie der thorakalen Aorta (TEVAR) .....          | 7         |
| 1.3 Das Postimplantationssyndrom nach TEVAR.....                           | 7         |
| <b>2 Fragestellung.....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>3 Zusammenfassung der publizierten Ergebnisse.....</b>                  | <b>9</b>  |
| 3.1 Patienten Auswahlkriterien .....                                       | 9         |
| 3.2 Anästhesie-Protokoll.....  | 10        |
| 3.3 Interventionelles Vorgehen.....  | 11        |
| 3.4 Spezielle Diagnostik .....   | 12        |
| 3.5 Datenerhebung .....  | 12        |
| 3.6 Ausmessung der parietalen Aorten-Thrombus .....                        | 12        |
| 3.7 Definitionen .....   | 13        |
| 3.8 Statistische Auswertung.....   | 13        |
| 3.9 Patienten Kohorte.....   | 14        |
| 3.9.1 Eigenschaften der behandelten Patienten .....                        | 14        |
| 3.9.2 Eigenschaften der TEVAR Therapie .....                               | 14        |
| 3.9.3 Klinische Behandlungsergebnisse.....                                 | 15        |
| 3.9.4 Auswertung der Thromben-Volumen .....                                | 15        |
| 3.9.5 PIS Inzidenz und Mortalität nach TEVAR.....                          | 15        |
| 3.9.6 Statistische Auswertung der TEVAR Daten.....                         | 16        |
| 3.9.7 Inflammation nach TEVAR mit supra-aortaler „Debranching“ (SAD) ..... | 16        |
| <b>4 Diskussion .....</b>  | <b>17</b> |
| 4.1 PIS nach TEVAR.....  | 17        |
| 4.2 Einfluss eines frischen Aortenthrombus auf das PIS.....                | 18        |
| 4.3 Einfluss des Stent-Materials auf das PIS .....                         | 18        |
| 4.4 Einfluss der TEVAR-Intervention auf das PIS.....                       | 19        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 4.5       | Einfluss der Aortenpathologie auf das PIS .....  | 20        |
| 4.6       | Einfluss der chirurgischen supra-aortalen Revascularization (SAD) auf das PIS nach TEVAR ..... | 22        |
| 4.7       | Limitationen .....   | 23        |
| 4.8       | Schlussfolgerung .....   | 23        |
| <b>5</b>  | <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>6</b>  | <b>Summary .....</b>   | <b>25</b> |
| <b>7</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>8</b>  | <b>Anhang – Lebenslauf .....</b>   | <b>30</b> |
|           | <b>Publikationsverzeichnis.....</b>  | <b>33</b> |
|           | <b>Vortragsverzeichnis .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>9</b>  | <b>Anhang - Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen .....</b>                               | <b>34</b> |
| <b>10</b> | <b>Anhang - Danksagung .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>11</b> | <b>Anhang - Erste Publikation - als Erstautor</b>  |           |
| <b>12</b> | <b>Anhang - Zweite Publikation - als Erstautor</b>   |           |
| <b>13</b> | <b>Anhang - Dritte Publikation - als Erstautor</b>   |           |

## Abkürzungsverzeichnis

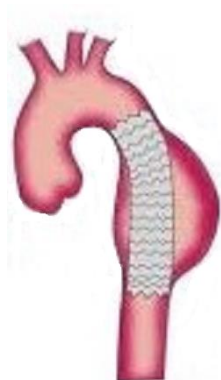
|                   |  |
|-------------------|--|
| TEVAR.....        | Thorakale Endovaskuläre Aortenrekonstruktion (Stent)       |
| EVAR.....         | Endovaskuläre Rekonstruktion der abdominelle Aorta (Stent) |
| PIS.....          | Postimplantationssyndrom                                   |
| TAA.....          | Aneurysma der Aorta thoracica                              |
| TAD.....          | akute Dissektion der Aorta thoracica (Typ B)               |
| TAR.....          | Ruptur der Aorta thoracica                                 |
| PAU.....          | Penetrierender Ulcus der Aorta thoracica                   |
| ZVK.....          | Zentraler Venenkatheter                                    |
| DK.....           | Dauerkatheter  |
| ITN.....          | Intubationsnarkose   |
| OR (OP-Saal)..... | Operationsaal  |
| CI (HI).....      | Herz Index   |
| CSF.....          | Zerebrospinaler Fluid                                      |
| CT.....           | Computer-Tomographie                                       |
| CRP.....          | Reaktives Protein C  |
| WBC.....          | Leukozytenzahl   |
| ACE.....          | Angiotensin-Converting-Enzyme                              |

# 1 Einleitung

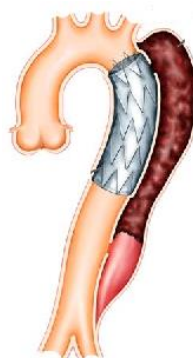
Die endovaskuläre Behandlung von Erkrankungen der Brustaorta kann eine systemische Entzündungsreaktion auslösen, die als Postimplantationssyndrom (PIS) bekannt ist. Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch Fieber sowie eine Zunahme von Entzündungsmarkern im Blut des Patienten. Abgesehen von den Beschwerden ist die Auswirkung des Postimplantationssyndroms auch auf das klinische Ergebnis der Patienten besorgniserregend. So kommt es oft zu einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer komplizierteren postoperativen Genesung.

## 1.1 Die Pathologie der thorakalen Aorta

Die Auswirkung der zugrundeliegenden Aortenpathologie einer Aortendissektion, eines Aortenaneurysma oder einer Aortenruptur bzw. ein perforierendes Ulcus auf das Auftreten eines PIS nach einer TEVAR wurde bisher nicht untersucht.



Aortenaneurysma



Aortendissektion



PAU/Aortenruptur

Die akute thorakale Aortendissektion Typ B (TAD), thorakales Aortenaneurysma einschließlich solcher, die durch chronische Aortendissektion Typ B verursacht wurden (TAA), penetrierendes Aortenulkus (PAU) und traumatische Aortenruptur mit penetrierendem intramuralem Hämatom (TAR) sind in dieser Studie gemäß den ESC-Leitlinien definiert (Fillinger MF, 2010).

## **1.2 Die endovaskuläre Therapie der thorakalen Aorta (TEVAR)**

Die endovaskuläre Behandlung (Stentimplantation) der thorakalen Aorta (TEVAR) ist als minimal-invasive Behandlungsoption die erste Wahl für nahezu alle Pathologien der absteigenden thorakalen Aorta (Walsh SR, 2008). Angesichts der zunehmenden Zahl von endovaskulärer Reparaturverfahren ist es für die behandelnden Ärzt:innen wichtig, sich mit möglichen Komplikationen, ihren Folgen und Behandlungsstrategien vertraut zu machen.

Während lokale Komplikationen wie Endoleaks, Transplantatmigration, Transplantatkollaps und Aortenruptur gut definiert sind (Daye D, 2018) und ihre Pathophysiologie und Behandlung allgemein gut erforscht sind, bleiben in Bezug auf systemische Komplikationen viele Fragen offen. Ischämische und embolische Komplikationen sind oft leicht zu diagnostizieren und zu erklären, allerdings gibt es bisher wenig Forschung zur Pathologie der Entzündungsreaktion nach einer TEVAR.

## **1.3 Das Postimplantationssyndrom nach TEVAR**

Das Postimplantationssyndrom (PIS) ist definiert als eine systemische Entzündungsreaktion die Fieber, Leukozytose und eine Zunahme anderer Entzündungsmediatoren im Blut eines Patienten nach einer endovaskulären Behandlung ohne Vorliegen einer mikrobiologischen oder viralen Infektion umfasst (Velázquez OC, 1999), (Gorla R, 2016).

Frühere Studien (Gorla R, 2016), (De La Motte L, 2011) bleiben hinsichtlich der Pathophysiologie und der klinischen Folgen dieses Syndroms unklar.

Während Risikofaktoren wie Alter, Menge des Stentgrafts und Art des Stentmaterials beschrieben wurden (Walsh SR, 2008), (Velázquez OC, 1999), (Gorla R, 2016), (De La Motte L, 2011), sind die Auswirkungen der Aortenpathologie und ihrer interventionellen Merkmale auf das Auftreten von einem PIS nach einer TEVAR noch nicht geklärt und die Auswirkung eines PIS auf das Behandlungsergebnis weiterhin umstritten.

## 2 Fragestellung

Das Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der Aortenpathologie auf das Auftreten von PIS nach TEVAR zu bestimmen und pathologie- und behandlungs-spezifische Prädiktoren für dieses Syndrom zu identifizieren. Insbesondere wird auf folgende Fragestellungen eingegangen:

- 1) Wie hoch ist die postoperative PIS-Häufigkeit nach TEVAR Eingriffen?  
Wie unterscheiden sich hierbei die Diagnosen Aortendissektion, Aortenaneurysma, Aortenruptur bzw. perforiertes Ulcus (PAU)?
- 2) Welche Zusammenhänge lassen sich zwischen einem PIS und Entzündungsparametern, Stent-Eigenschaften und Prozedur-Eigenschaften herausarbeiten?
- 3) Inwiefern hängt ein PIS mit einer früheren Mortalität nach einer TEVAR zusammen?
- 4) Inwiefern lässt sich ein Zusammenhang beim Auftreten von PIS früh nach einer TEVAR für verschiedene thorakale Aortenpathologien (AD, AA und PAU/AR) herstellen?



- 5) Lassen sich pathologie- und behandlungsspezifische Prädiktoren für ein PIS nach einer TEVAR identifizieren und welche Wirkung hat das PIS auf das Gesamtergebnis?
- 6) Welche Wirkung hat der adjuvanten supra-aortalen Revaskularisation (SAD) auf das PIS nach TEVAR.

### **3 Zusammenfassung der publizierten Ergebnisse**

Diese Studie wurde in der Klinik der Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Phillips Universität in Marburg retrospektiv durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte von Krankenakten der Patienten, die sich zwischen 2017 und 2019 einer TEVAR-Behandlung wegen verschiedener thorakaler Aortenpathologien unterzogen haben.

#### **3.1 Patienten Auswahlkriterien**

Die Einschlusskriterien und der Zeitpunkt des Eingriffs wurden basierend auf den Empfehlungen der Society of Vascular Surgery (Fillinger MF, 2010) und der Society of Thoracic Surgeons (Mokashi SA, 2019) festgelegt.

##### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Nur Patienten die eine TEVAR wegen thorakaler Aortenerkrankung (Zone 3 bis Zone 5) benötigen wie von Fillinger et al. (2010), wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten mit Erkrankungen in Zone 2 und Zone 6 wurden nicht miteingeschlossen.

Tubuläre Aortenstents wurden bei allen Patienten implantiert. Patienten die gefensternten,

verzweigten Transplantate oder Supra-Aortale chirurgische „Debranching“ Verfahren bekommen haben wurden ausgeschlossen, um Bias zu vermeiden.

Die Notfallbehandlung von TAA und TAD wurde gemäß den Empfehlungen der Leitlinien durchgeführt (Fillinger MF, 2010), (Mokashi SA, 2019).

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Prä-interventionelle Ausschlusskriterien sind:

- a) alle Anzeichen einer kürzlich bestehende (< 15 Tage) Infektion (einschließlich Körpertemperatur > 37,5 °C, weiße Blutkörperchen (WBC) > 11.000/ml)
- b) symptomatische Lungen-, Haut- und Harnwegsinfektionen
- c) kürzliche Antibiotikatherapie (< 15 Tage)
- d) chirurgischer Eingriff in den letzten 2 Monaten
- e) eine Vorgeschichte von Autoimmun- oder systemischen entzündlichen Erkrankungen unter entzündungshemmender oder immundepressiver Behandlung
- f) eine Vorgeschichte bösartiger Erkrankungen

Post-interventionelle Ausschlusskriterien waren alle nicht transplantatbedingten entzündlichen Komplikationen wie postoperative Wundinfektionen, Lungenentzündungen und Harnwegsinfektionen.

## **3.2 Anästhesie-Protokoll**

Alle Patienten haben eine regelhafte, arterielle Anästhesie-Induktion erhalten (ZVK) und einen Dauerkatheter.

Eine Lokalanästhesie in Analosedierung mit Ultiva wurde bevorzugt.

Bei hämodynamisch instabilen Patienten, sowie bei Patienten mit akute Beschwerden (Schmerzen) wurde eine allgemeine Intubations-Anästhesie mit Dormicum, Propofol, Sufentanil und Esmeron induziert und mit kontinuierlicher Propofol- und Sufentanil-Infusionen weitergeführt. Die Patienten hatten bei Bedarf Noradrenalin als Vasopressor und Dobutamin zur Inotropie. Eine antibiotische Prophylaxe wurde routinemäßig mit Cefuroxim 1,5 g i.v. und bei Allergie mit Vancomycin 1,0 i.v. durchgeführt.

Nur bei Patienten mit Symptomen einer akuten Rückenmarkischämie wurde eine Drainage der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) eingeleitet.

### **3.3 Interventionelles Vorgehen**

Alle endovaskulären Verfahren wurden in einer Hybrideinheit sowohl für die endovaskuläre als auch für die offene chirurgische Konversion durchgeführt. Diese war mit einem Kohlefasertisch ausgestattet und die Bilder wurden mit einem tragbaren OEC 9900 Elite-C-Bogen mit 12-Zoll-Bildverstärker (GE Healthcare, USA) aufgenommen.

Der Zugang zur Femoral Arterie erfolgte hauptsächlich perkutan (94,59 %) oder selten durch einen begrenzten Leistenschnitt (5,41 %).

Bei elektiven Patienten mit Aortenaneurysma, chronische Aortendissektion oder PAU wurde vor der Leistenpunktion systemisch Heparin in der Dosierung von 200IE/kg KG gegeben. Bei Patienten mit TAR und akute Aortendissektion wurde auf eine Heparinisierung verzichtet.

Am Ende des Verfahrens wurde Heparin mit Protamin in einer 80-100% Dosierungen antagonisiert. Nach der Operation wurden alle Patienten extubiert und auf die Intensivstation verlegt.

### **3.4 Spezielle Diagnostik**

Computertomographie (CT)-Angiographie-Scans wurden auf einem 64-Zeilen-Multidetektor-Scanner bevor und nach der Intervention durchgeführt.

Zur Planung und Größenbestimmung der Stents wurde eine dreidimensionalen Gefäß-Rekonstruktion und eine Analyse mit Osirix DICOM-Viewer-Software (OsiriX®, Version 11.0.4, Pixmeo, Schweiz) durchgeführt.

### **3.5 Datenerhebung**

Bei allen Patienten wurden folgende Parameter von den medizinischen

Dokumentationsbögen und dazugehörigen Pflegeprotokollen retrospektiv erhoben:

- Präoperativ: Alter, Gewicht, Geschlecht, Hämoglobin, Hämatokrit, Diagnose einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes oder einer COPD.
- Intraprozedural: Zeitraum der Intervention, der Bestrahlung, sowie Kontrastmittelgabe.
- Postoperativ: Entzündungsparameter und Körpertemperatur.

### **3.6 Ausmessung der parietalen Aorten-Thrombus**

Vor und nach dem Eingriff wurden CT-Scans durchgeführt. Das lumenale Thrombusvolumen wurde individuell und manuell mit der Slicer 3D-Software gemessen (<https://www.slicer.org/>), wie an anderer Stelle beschrieben (van Prehn J, 2008), (van Keulen JW, 2009). Der Unterschied im Lumenvolumen wurde als quantitatives Maß für neu aufgetretene Thromben nach TEVAR verwendet. Das Volumen des neu auftretenden frischen Thrombus wurde durch Subtrahieren des gemessenen Volumens des

präoperativen chronischen wandständigen Thrombus von dem gemessenen Volumen des postoperativen gesamten wandständigen Thrombus berechnet.

Das Volumen des verbleibenden Aortensacks dient als gutes Maß der Überwachung, um eine Größenabnahme des ausgeschlossenen Aneurysmas nachzuweisen.

### **3.7 Definitionen**

Das Postimplantationssyndrom (PIS) ist definiert als eine systemische Entzündungsreaktion, die Fieber, Leukozytose und einen Anstieg anderer Entzündungsmediatoren im Blut eines Patienten nach einer endovaskulären Behandlung ohne Vorliegen einer mikrobiologischen oder viralen Infektion umfasst (Velázquez OC, 1999), (Gorla R, 2016).

In dieser Studie wurden oben genannte Parameter folgendermaßen definiert: Fieber > 38 °C, Leukozytose WBC > 12,0/nl und CRP > 20 mg/dl innerhalb von 72 Stunden nach TEVAR trotz negativer Blutkulturergebnisse (Velázquez OC, 1999), (De LA Motte L, 2011).

### **3.8 Statistische Auswertung**

Alle kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen dargestellt und mit dem t-Test und im Falle einer nicht-Gaußschen Verteilung mit der Mann-Whitney-U-Statistik verglichen. Dichotome Variablen wurden als Anzahl und Prozentsätze dargestellt und unter Verwendung von Pearson X<sup>2</sup>-Statistiken zwischen den Gruppen verglichen.

Um den Zusammenhang zwischen Stentlänge und dem postoperativen Anstieg der Entzündungsparameter zu testen, wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten innerhalb jeder Krankheitsgruppe berechnet.

Patientenmerkmale, klinische und TEVAR-bezogene Variablen wurden in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um Co-Variante und unabhängige Prädiktoren für PIS zu bestimmen. Aufgrund der kleinen Patientenkohorte wurde eine Analyse durchgeführt, um die repräsentativsten 6 Variablen zu untersuchen. Dargestellt sind Chi-Quadrat-Werte, p-Werte, Odds Ratios (ORs) und 95 % vertrauliche Intervalle (CIs).

Ein Wert P-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant bewertet. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS-Software (Version 21.0; SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

### **3.9 Patienten Kohorte**

Von 93 Patienten wurden 2 aufgrund einer präoperativen Lungeninfektion, 3 aufgrund einer Harnwegsinfektion, 7 aufgrund unvollständiger Labordaten, 5 aufgrund einer bösartigen Erkrankung in der Anamnese und 2 aufgrund eines kürzlich erfolgten chirurgischen Eingriffs von den Auswertungen der Studie ausgeschlossen.

#### **3.9.1 Eigenschaften der behandelten Patienten**

Die TAA-Gruppe bestand aus mehr Patienten über 60 Jahren ( $p = 0,034$ ), von denen weniger an arterielle Hypertonie ( $p = 0,049$ ) und Brustschmerzen ( $p = 0,0005$ ) litten als die TAD.

TAR/PAU-Patienten, die eine TEVAR benötigten, waren tendenziell jünger und wiesen weniger Komorbiditäten auf.

#### **3.9.2 Eigenschaften der TEVAR Therapie**

Bei allen Patienten wurde eine endovaskuläre Reparatur, wenn möglich unter Lokalanästhesie mit unterschiedlichen Stenttypen durchgeführt.

Während sich die Stentlängen zwischen den Gruppen nicht unterschieden, erforderte die endovaskuläre Therapie von TAA-Stents einen größeren Durchmesser als die von Patienten mit TAR/PAU.

TAD und TAR/PAU erforderten häufiger einen Notfalleingriff ( $p = 0,007$ ). Hierbei wurden jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Interventionszeiten, Bestrahlung und Kontrastmittel festgestellt.

### **3.9.3 Klinische Behandlungsergebnisse**

Keiner der Patienten entwickelte aufgrund der Intervention eine transitorische ischämische Attacke oder einen Schlaganfall. Bei zwei Patienten, die eine TEVAR zur Behandlung einer TAD erhielten, trat jedoch eine Querschnittslähmung auf. Beide wurden erfolgreich für 72 Stunden mit einer Liquor-Drainage behandelt.

Der Krankenhausaufenthalt und die frühe Krankenhaus-Sterblichkeit waren zwischen den Aorten-Pathologie-Gruppen ähnlich.

### **3.9.4 Auswertung der Thromben-Volumen**

Die quantitative Volumenauswertung des Aortenthrombus durch die 3D-Slicer-Software ergab eine signifikant höhere Menge an neu aufgetretenen frischen Thromben. Hierbei waren es deutlich mehr nach einer TEVAR zur Behandlung von TAD als nach einer TEVAR zur Behandlung von AAD und TAR/PAU ( $p = 0,0001$ ).

### **3.9.5 PIS Inzidenz und Mortalität nach TEVAR**

Bei allen Patienten wurde nach einer TEVAR eine leichte Entzündungsreaktion festgestellt. Innerhalb der gesamten Kohorte wurde bei 17 von 74 Patienten (also bei 22,97 %) ein PIS diagnostiziert und trat insgesamt häufiger in der TAD-Gruppe auf ( $p = 0,031$ ).

### 3.9.6 Statistische Auswertung der TEVAR Daten

Es wurde eine statistische Korrelation zwischen der Länge des Stents und den Entzündungsparametern bei TAA und TAR/PAU Patienten festgestellt.

Bei TAD-Patienten wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem CRP-Spitzenwert und der Länge des Stents ermittelt.

Mit Hilfe der Regressionsanalyse wurde die Aortenpathologie der thorakalen Aortendissektion (OR = 6,2268,  $p = 0,0288$ ) und die Menge der neu aufgetretenen, frischen, parietaler Thromben (OR = 1,0883,  $p = 0,0001$ ) als die einzigen unabhängigen Prädiktoren für ein PIS nach einer TEVAR identifiziert.

Die Analyse zeigt bemerkenswerte Chi-Quadrat-Werte (61,91 und 60,47) bzw.  $p$ -Werte ( $p < 0,00001$  und  $p < 0,00001$ ) beider Modelle. Hierbei hatten Alter, Art des Stents, Länge des Stents und die Gesamtmenge des parietalen Aortenthrombus in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von einem PIS nach einer TEVAR.

Der Krankenhausaufenthalt und die Sterblichkeit bei der Entlassung waren zwischen den Gruppen ähnlich, und PIS korrelierte statistisch mit dem Krankenhausaufenthalt, aber nicht mit der 30-Tage-Mortalität.

### 3.9.7 Inflammation nach TEVAR mit supra-aortaler „Debranching“ (SAD)

TEVAR kombiniert mit chirurgische supraaortale revaskularization (SAD) wurde bei 5 Patienten durchgeführt, erforderte deutlich längere Eingriffszeiten als TEVAR allein und immer unter Vollnarkose durchgeführt wurde. Patienten, die mit TEVAR und SAD behandelt wurden, erhielten längere Stents und benötigten mehr Bluttransfusionen als diejenigen, die nur mit TEVAR behandelt wurden. Die Behandlungsmerkmale spiegeln sich im Ergebnis wider: Die Patienten, die TEVAR mit SAD erhielten, entwickelten signifikant höhere Spitzenwerte von CRP und Leukozyten, was schließlich zu mehr PIS in dieser Gruppe im Vergleich zu TEVAR allein geführt hat.



## 4 Diskussion

Diese Studie zeigt erstmals, dass ein PIS nach einer TEVAR mit der zugrunde liegenden Aortenpathologie zusammenhängt. Die Menge an frischem Wandthrombus spielt eine primäre Rolle bei der Entwicklung von einem PIS nach einer TEVAR. Die höhere Menge neu aufgetretener parietaler Thromben, die mit den Merkmalen eines komplexeren Eingriffs verbunden sind, erzeugen häufiger ein PIS nach einer TEVAR, wenn eine Aortendissektion vorliegt. Ein PIS verlängert zwar den Krankenhausaufenthalt, allerdings ohne die Sterblichkeit nach einer TEVAR zu erhöhen.

### 4.1 PIS nach TEVAR

Frühere Studien zu TEVAR (Zhu Y, 2019), (Desai ND, 2011), (Ibrahim A, 2021) zeigen, dass ein jüngeres Alter ein signifikanter Prognosefaktor für die Entwicklung eines PIS ist. Obwohl die Inzidenz des PIS signifikant höher war als TAD im Vergleich zu TAA und TAR/PAU, zeigte in unserer Kohorte das Alter relativ junger Patienten (Originalarbeit, Volevski L, 2022, Tabele 1) nicht als Risikofaktor für ein PIS nach einer TEVAR.

Zhu et al. (2019) fanden heraus, dass Patienten, die mit (ACE)-Hemmern und Statinen behandelt wurden, weniger wahrscheinlich ein PIS nach einer TEVAR zur Therapie einer TAD entwickelten. Es ist denkbar, dass ältere Patienten, die in unserer Studie eine elektive TEVAR zur TAA erhielten, während einer längeren Überwachungszeit vor der Intervention von einer pharmakologischen Therapie profitieren würden.

## 4.2 Einfluss eines frischen Aortenthrombus auf das PIS

Obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch eine Pharmakotherapie die Menge des Aortenthrombus vor der Reparatur beeinflusst, haben Moulakakis et al. (2013) keine Korrelation zwischen der Gerinnselmenge im Bauchaortenaneurysmasack vor der Reparatur und einem PIS-Marker nach endovaskuläre Behandlung der Bauchaorta (EVAR) entdeckt. Hierbei unterstützt unsere Studie die Bedeutung des frischen parietalen Thrombus beim Auftreten eines PIS nach einer TEVAR und offenbart keine signifikante Rolle der Gesamtmenge an Thrombus. Es scheint, dass jeder positive Effekt einer Pharmakotherapie vor der Intervention auf die PIS-Prävention nach TEVAR spekulativ bleibt.

## 4.3 Einfluss des Stent-Materials auf das PIS

Frühere Studien untersuchten die mögliche Auswirkung der Länge des Stents und seiner Zusammensetzung auf die Entwicklung von PIS nach EVAR (Moulakakis KG, 2021), (Voûte MT, 2012), (Martielli O, 2020), (Sartipy F, 2015), (Baek JK, 2015), (Arnaoutoglou E, 2015) und TEVAR (Zhu Y, 2019), (Gerasimidis T, 2005), (Martinelli O, 2020). Sie zeigten, dass das Stentgraft-Material die Entzündungsreaktion nach EVAR verstärken kann.

In unserer Studie wurden viele Patienten mit Fieber und Leukozytose nicht mit einem PIS diagnostiziert, da ihre CRP-Werte nicht ausreichend hoch waren (Velázquez OC, 1999), (Zhu Y, 2019). Allerdings stiegen die CRP-Spiegel nach einer TEVAR generell in allen Untergruppen signifikant an. Dieser Anstieg war bei TAD signifikant höher als bei TAA und TAR/PAU. Darüber hinaus zeigt unsere Analyse eine direkte Korrelation zwischen CRP und der Gesamtlänge des implantierten Stents in der TAD-Untergruppe. Dieser Befund könnte einerseits darauf hindeuten, dass das CRP ein sensitiverer Entzündungsparameter nach einer TEVAR ist als die Leukozytose. Andererseits kann es

auch darauf hindeuten, dass die Länge des implantierten Stents ein Indikator für die Länge des frischen parietalen Aortenthrombus ist, der sich bei TAD nach TEVAR entwickelt.

Bezüglich der Art des Materials fanden Voûte et al. (2012) heraus, dass gewebte Polyester im Vergleich zu Geweben aus expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) mit signifikanten Veränderungen der Körpertemperatur und des Serum-CRP nach EVAR für Aneurysma verbunden ist. In ähnlicher Weise zeigten Zhu et al. (2019), dass die ePTFE-Transplantatplatzierung ein unabhängiger Prädiktor für ein PIS nach einer TEVAR darstellt.

Andere Studien zeigen hingegen, dass Polyester-Stentgrafts öfter mit einem PIS assoziiert sind (Moulakakis KG; 2013), (Martielli O, 2020). Da alle in unserer Patientenkohorte verwendeten Stents aus gewebtem Polyester bestehen, ist die Art des Stents in unserer Studie kein Prädiktor für PIS.

#### **4.4 Einfluss der TEVAR-Intervention auf das PIS**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die wegen einer TAD und einem TAA behandelt wurden, eine längere Eingriffszeit, Durchleuchtungszeit, Strahlendosis und Kontrastmittel benötigen als Patienten, die wegen einer TAR und einem PAU behandelt wurden.

Insgesamt lag unsere Strahlendosis weit unter dem mittleren Dosis-Flächen-Produkt von 49000 cGy\*cm<sup>2</sup> (Howells P, 2012), (Zoli S, 2012). Daher wurden strahlenbedingte Nebenwirkungen bei unseren Patienten nicht bewertet.

Die Befunde unterstreichen die Bedeutung der Menge an frischen Thromben bei der Entwicklung eines PIS nach einer TEVAR und weniger die der Stent- und Implantationseigenschaften.

## 4.5 Einfluss der Aortenpathologie auf das PIS

Unsere Bestimmungen zeigen, dass die Gesamtmenge an parietalen Thromben, die nach dem Eingriff gemessen wurde, bei TAA etwas höher war als bei TAD, und Patienten, die an TAR/PAU litten, hatten nach dem Eingriff geringere Mengen an parietalen Thromben.

Kakisis et al. (2014) und Lee et al. (2018) berichteten zuvor, dass der Zusammenhang zwischen erhöhter Entzündung und Thrombusvolumen mit der Prothaseproduktion und dem Abbau der extrazellulären Matrix zusammenhängt. Tsai et al. (2007) hat vorgeschlagen, dass ein teilweise thrombosiertes falsches Lumen die Entzündungsreaktion dauerhaft stimulieren kann, indem es den Kontakt zwischen dem Blutstrom und der subendothelialen Matrix ermöglicht. Swatbol et al. (1998) zeigten, dass Interleukin-6, das aus dem thrombotischen Inhalt der Aortenaneurysmen freigesetzt wird, die Nebenwirkungen nach EVAR auslösen kann.

Nur wenige Studien (Gorla R, 2016), (Swartbol P, 1998) deuteten darauf hin, dass der Ursprung von PIS im ausgeschlossenen Aneurysmasack oder der Füllung des falschen Lumens mit neu aufgetretenem Thrombus liegt.

Unsere Patienten, die wegen einer Aortendissektion behandelt wurden, entwickelten nach TEVAR im Vergleich zu den anderen Gruppen ( $P=0,0001$ ) eine signifikant höhere Menge an frischem parietalen Aortenthrombus. Diese Ergebnisse stimmen mit der Studie von Gorla et al. (2016) überall, die zeigten, dass PIS mit partieller Thrombose des falschen Lumens nach TEVAR zur Aortendissektion assoziiert ist.

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Ibrahim A, 2021), (Moulakakis KG, 2013), (Martienlli O, 2020) war die Menge an intraaortalen Gerinnseln vor der Reparatur in unserer Studie – die sich auch in der Gesamtmenge an Gerinnseln widerspiegelt – kein signifikanter Prädiktor für PIS nach TEVAR.

Wir fanden erstmals höhere Odds Ratios für die Aortenpathologie der Dissektion und für das Volumen frischer Wandaortenthromben als Prädiktoren für PIS nach TEVAR. Somit unterstreichen unsere Daten, dass nicht nur die höhere Menge an frischem Wandthrombus, der bei TAD gefunden wird, sondern auch Begleitbefunde wie: längere Stents (als Maß für die Menge an fremdem Transplantatmaterial), verlängerte Interventionszeit und Strahlenbelastung und eine höhere Menge an Kontrastmittel kann insgesamt dazu beitragen, den Prädiktorwert der Art der Aortenpathologie (Dissektion) für PIS nach TEVAR zu erhöhen.

Interessanterweise wurde kürzlich ein ähnlich positiver Zusammenhang zwischen PIS und dem Auftreten neuer Wandthromben nach Aortenbogenersatz durch „Frozen elephant trunk“ (FET)- Prothese (Ibrahim A, 2021) gefunden. Die Definition des PIS nach FET wird unseres Erachtens durch den Einfluss der offenen Operation und durch die Wirkung der Herz-Lungen-Maschine auf die Entzündung verzerrt. Dies könnte erklären, warum in dieser Studie (Ibrahim A, 2021) die Art der Aortenpathologie kein Risikofaktor für PIS nach FET war.

Im Gegensatz dazu untersuchte unsere Studie das Auftreten von PIS nach TEVAR in einer Kohorte von Patienten, bei denen keine Herz-Lungen-Maschine und keine offene Operation angewendet wurden, wodurch deren Einfluss auf PIS ausgeschlossen wurde. Dementsprechend zeigen die Ergebnisse unserer Studie deutlich, dass die PIS-Inzidenz nach TEVAR bei TAD höher ist.

Obwohl PIS in den meisten Studien (Voûte MT, 2012), (Arnaoutoglou E, 2011), (de la Motte L, 2014) als selbstlimitierende gutartige Erkrankung angesehen wird, kann es zu einer anspruchsvolleren postoperativen Versorgung führen, die durch einen längeren Krankenhausaufenthalt gekennzeichnet ist. Gorla et al. (2016) fanden heraus, dass PIS nach TEVAR für TAD ein unabhängiger Prädiktor für unerwünschte Ereignisse wie Aortenvergrößerung, partielle Thrombose des falschen Lumens und Schlaganfall war.

Arnautoglu et al. (2011) berichteten auch, dass bei Patienten, die wegen eines Aneurysmas in die EVAR eingewiesen wurden, die Entwicklung von PIS mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt verbunden war.

In unserer Studie waren die Länge der Krankenhausaufenthalte und die frühe Sterblichkeit in den Untergruppen ähnlich, jedoch war das Auftreten von PIS nach TEVAR mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt verbunden. Da PIS die Sterblichkeit in unserer Studie nicht erhöht, könnte eine symptomatische Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (Arnaoutoglou E, 2010), ausreichend sein. Die Überwachung der Patienten während eines längeren Krankenhausaufenthalts ist sinnvoll, um eine mögliche bakterielle Beteiligung im Laufe der Zeit auszuschließen.

#### **4.6 Einfluss der chirurgischen supra-aortalen Revascularization (SAD) auf das PIS nach TEVAR**

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Entzündungen nach TEVAR mit SAD voneinander unabhängige chirurgische und endovaskuläre Ursachen haben. Eine erhöhte chirurgische Belastung scheint die Entzündung nach TEVAR zu verstärken. Da es sich um großflächige Operationswunde handelt, sind möglicherweise auch mehr Blut und Volumentransfusionen erforderlich, was indirekt auch die Entzündungsreaktion vermehren kann. Die Länge des Stents, als Maß für die Quantität des Fremdmaterials und des entstandenen Aortenthrombus wurde als Hauptursache für PIS bei TEVAR beschrieben. Die SAD-Eingriffe werden durchgeführt, um die proximale Landezone zu erweitern, wodurch eine längere proximale Abdeckung und längere implantierte Stents entstehen, was wiederum zu einer erhöhten Entzündung beitragen kann. Schlussfolgernd, bei Patienten die SAD erhalten, sollte PIS nach TEVAR mit Vorsicht interpretiert werden, da ein erheblicher Teil der Entzündung tatsächlich durch die chirurgische Behandlung verursacht werden könnte.

## 4.7 Limitationen

Eine Limitation unserer Studie stellt dar, dass die Patientenkohorte klein war. Dieser Faktor kann somit die Gültigkeit unserer Ergebnisse einschränken. Die Homogenität der Patientenmerkmale und des Interventionstyps verringern jedoch die Auswirkungen von Verfahrensverzerrungen diesbezüglich.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Bestimmung des optimalen therapeutischen Ansatzes für ein PIS nach einer TEVAR nicht Gegenstand unserer Studie war. Wir können jedoch diesbezüglich schlussfolgern, dass einige Patienten mit einer intensiven Entzündungsreaktion von einer entzündungshemmenden pharmakologischen Behandlung profitieren könnten.

## 4.8 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Pathologie der Aortendissektion, in unserer Studie ein relevanter Prädiktor für ein PIS nach einer TEVAR darstellt.

Die Menge an frischem parietalem Thrombus ist hierbei der bedeutendste Faktor.

Die Menge an Stentmaterial, Art der Intervention und Bestrahlungszeit stehen ebenfalls im Zusammenhang mit Nebenwirkungen und verstärken das Risiko einer Entzündung postoperativ. Im Vergleich zu Aortenaneurysma und Aortenruptur unterstützen diese Faktoren zusätzlich den Einfluss der Dissektionspathologie auf ein PIS nach einer TEVAR.

Abgesehen von der Verlängerung des Krankenhausaufenthalts bleiben die klinischen Auswirkungen von einem PIS nach einer TEVAR nicht relevant.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die thorakale endovaskuläre Aortenreparatur (TEVAR) ist die Behandlungsoption der ersten Wahl für fast alle Pathologien der absteigenden thorakalen Aorta. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss der Aortenpathologie auf das Auftreten des Postimplantationssyndroms (PIS) nach einer TEVAR zu bestimmen.

**Methoden:** Vierundsiebzig Patienten, die sich einer TEVAR wegen Aortendissektion (TAD, 25), Aortenaneurysma (TAA, 26) und Aortenruptur oder perforiertem Ulkus (TAR/PAU, 23) unterzogen, wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Als klinischen Ergebnisparameter galten persistierende Entzündungen bei Entlassung und Mortalität im Krankenhaus.

**Ergebnisse:** Ein PIS wurde bei 22,97 % aller Patienten untersucht, überwiegend in der TAD-Gruppe ( $p = 0,03$ ). Das CRP stieg nach einer TEVAR ( $156,6 \pm 94,5$ ,  $p < 0,001$ ;  $108,1 \pm 57,7$ ,  $p < 0,01$  und  $117,8 \pm 70,4$ ,  $p < 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert ( $58,1 \pm 77,5$ ,  $31,94 \pm 52,1$  und  $31,9 \pm 52,1$  mg/l) bei TAD, TAA bzw. TAR/PAU) an.

Dieser Anstieg war in der TAD-Gruppe insgesamt stärker ausgeprägt ( $p < 0,05$ ).

Die Stentlänge war in allen Gruppen ähnlich ( $p = 0,226$ ), korrelierte jedoch nur bei TAD mit dem postoperativen CRP-Wert ( $R = 0,576$ ,  $p = 0,013$ ).

Die Menge an parietalem Thrombus korrelierte mit dem Anstieg des CRPs ( $R=0,4507$ ,  $p=0,0005$ ) und ist ( $OR=1,0883$ ,  $p=0,0001$ ) zusammen mit der Pathologie der Aortendissektion ( $OR=6,2268$ ,  $p=0,0288$ ) ein signifikanter Prädiktor für die Entwicklung eines PIS nach einer TEVAR.

Die Mortalität (5,4 %) korrelierte weder mit einem PIS ( $p=0,38$ ) noch sah man einen Zusammenhang zur Aortenpathologie ( $p=0,225$ ). Der Krankenhausaufenthalt wurde jedoch nach einer TEVAR signifikant durch ein PIS verlängert ( $p=0,03$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Aortendissektion ist nach dem Eingriff einer TEVAR mit mehr Entzündungen assoziiert als es bei einem Aortenaneurysma, einer Ruptur oder einem perforierten Ulkus der Fall ist.

Beim Auftreten eines PIS spielt die Menge an frischem parietalem Thrombus die wichtigste Rolle. Wir konnten signifikant nachweisen, dass ein PIS den Krankenhausaufenthalt verlängert, das Sterblichkeitsrisiko nach einer TEVAR jedoch nicht erhöht.



## 6 Summary

**Background:** The Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) is the treatment option of choice for almost all pathologies of the descending thoracic aorta. The aim of the present study is to determine the impact of aortic pathology on the occurrence of post-implantation syndrome (PIS) after TEVAR.

**Methods:** In this study seventy-four patients were undergoing TEVAR for aortic dissection (TAD, 25), aortic aneurysm (TAA, 26), and aortic rupture or perforated ulcer (TAR/PAU, 23). The clinical outcome measurements were persistent inflammation (CRP) at hospital discharge, as well as in-hospital mortality.

**Results:** PIS was diagnosed in 22.97% of all patients, predominantly in the TAD group ( $p=0.03$ ). CRP increased significantly after TEVAR ( $156.6 \pm 94.5$ ,  $p < 0.001$ ;  $108.1 \pm 57.7$ ,  $p < 0.01$  and  $117.8 \pm 70.4$ ,  $p < 0.05$ ) vs. baseline ( $58.1 \pm 77.5$ ,  $31.94 \pm 52.1$  and  $31.9 \pm 52.1$  mg/L, in TAD, TAA and TAR/PAU, respectively).

This increase was more profound in the TAD group ( $p < 0.05$ ).

Stent-length was similar in all groups ( $p=0.226$ ), but correlated with postoperative CRP only in TAD ( $R=0.576$ ,  $p=0.013$ ).

Fresh parietal thrombus correlated with a rise in CRP ( $R=0.4507$ ,  $p=0.0005$ ) and is can be therefore ( $OR=1.0883$ ,  $p=0.0001$ ), together with the pathology of aortic dissection ( $OR=6.2268$ ,  $p=0.0288$ ), seen a predictor of PIS after TEVAR.

Whereas mortality (5.4%) did not correlate with PIS ( $p=0.38$ ) regardless of the aortic pathology ( $p=0.225$ ), the hospital stay was significantly prolonged by PIS ( $p=0.03$ ) after conducting TEVAR.

**Conclusions:** Aortic dissection is associated with more inflammation after TEVAR than it is the case with aortic aneurysm, rupture, or perforated ulcer.

The amount of fresh parietal thrombus playing the most significant role in the occurrence of PIS. In conclusion, PIS prolongs hospital stay but not mortality after TEVAR.

## 7 Literaturverzeichnis

**Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Papa N, et al. 2015.** Prospective evaluation of post-implantation inflammatory response after EVAR for AAA: influence on patients' 30 day outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 49:175-83.

**Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Milionis H, et al. 2011.** Post-implantation syndrome following endovascular abdominal aortic aneurysm repair: preliminary data. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12:609-14.

**Arnaoutoglou E, Papas N, Milionis H, et al. 2010.** Post-implantation syndrome after endovascular repair of aortic aneurysms: need for postdischarge surveillance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 11:449-54

**Baek JK, Kwon H, Ko GY, et al. 2015.** Impact of graft composition on the systemic inflammatory response after an elective repair of an abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg Treat Res.* 2015; 88(1):21-7.

**Daye D, Walker TG. 2018.** Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8:S138-S156.

**De La Motte L, Vogt K, Panduro Jensen L, et al. 2011.** Incidence of systemic inflammatory response syndrome after endovascular aortic repair. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2011; 52:73-9.

**De la Motte L, Kehlet H, Vogt K, et al. 2014.** Preoperative methylprednisolone enhances recovery after endovascular aortic repair: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2014; 260:540-8.

**Desai ND, Pochettino A, Szeto WY, et al. 2011.** Thoracic endovascular aortic repair: evolution of therapy, patterns of use, and results in a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:587-94.

- Fillinger MF, Greenberg RK, McKinsey JF, et al. 2010.** Reporting standards for thoracic endovascular aortic repair (TEVAR). *J Vasc Surg.* 2010;52:1022-33.
- Gerasimidis T, Sfyroeras G, Trellopoulos G, et al. 2005.** Impact of endograft material on the inflammatory response after elective endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology.* 2005; 56:743-53.
- Gorla R, Erbel R, Kahlert P, et al. 2016.** Clinical features and prognostic value of stent-graft-induced post-implantation syndrome after thoracic endovascular aortic repair in patients with type B acute aortic syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49:1239-47.
- Howells P, Eaton R, Patel AS, et al. 2012.** Risk of radiation exposure during endovascular aortic repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43:393-7.
- Ibrahim A, Marchiori E, Eierhoff T, et al. 2021.** Post-implantation syndrome after frozen elephant trunk is associated with the volume of new-onset aortic thrombus. *J Thorac Dis.* 2021;13:4311-4321.
- Kakisis JD, Moulakakis KG, Antonopoulos CN, et al. 2014.** Volume of new-onset thrombus is associated with the development of postimplantation syndrome after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2014; 60:1140-1145.
- Lee JH, Choi JH, Kim EJ. 2018.** Volume of mural thrombus plays a role in the elevation of inflammatory markers after endovascular aortic repair. *J Cardiothorac Surg.* 2018; 13:27.
- Martinelli O, Di Girolamo A, Belli C, et al. 2020.** Incidence of Post-Implantation Syndrome with Different Endovascular Aortic Aneurysm Repair Modalities and Devices and Related Etiopathogenetic Implications. *Ann Vasc Surg.* 2020; 63:155-161.
- Mokashi SA, Svensson LG 2019.** Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 67:59-65.

- Moulakakis KG, Alepaki M, Sfyroeras GS, et al. 2013.** The impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2013;57(3):668-77
- Sartipy F, Lindström D, Gillgren P, Ternhag A. 2015.** The Impact of Stent Graft Material on the Inflammatory Response After EVAR. *Vasc Endovascular Surg.* 2015; 49:79-83.
- Spanos K, Nana P, Behrendt CA et al. 2021.** Management of Descending Thoracic Aortic Diseases: Similarities and Differences Among Cardiovascular Guidelines. *J Endovasc Ther.* 2021;28:323-331
- Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. 1998.** Adverse reactions during endovascular treatment of aortic aneurysms may be triggered by interleukin 6 release from the thrombotic content. *J Vasc Surg.* 1998; 28:664-8.
- Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. 2007.** Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med.* 2007; 357:349-59.
- van Keulen JW, van Prehn J, Prokop M, et al. 2009.** Potential value of aneurysm sac volume measurements in addition to diameter measurements after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther.* 2009;16:506-13.
- van Prehn J, van der Wal MB, Vincken K, et al. 2008.** Intra- and interobserver variability of aortic aneurysm volume measurement with fast CTA postprocessing software. *J Endovasc Ther.* 2008;15:504-10.
- Velázquez OC, Carpenter JP, Baum RA, et al. 1999.** Perigraft air, fever, and leukocytosis after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg.* 1999; 178:185-9.

**Voûte MT, Bastos Gonçalves FM, van de Luijngaarden KM, et al. 2012.** Stent graft composition plays a material role in the postimplantation syndrome. *J Vasc Surg.* 2012; 56:1503-9.

**Walsh SR, Tang TY, Sadat U et al. 2008.** Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg.* 2008; 47:1094-1098.

**Zoli S, Trabattoni P, Dainese L, et al. 2012.** Cumulative radiation exposure during thoracic endovascular aneurysm repair and subsequent follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 42:254-59.

**Zhu Y, Luo S, Ding H, et al. 2019.** Predictors associated with an increased prevalence of postimplantation syndrome after thoracic endovascular aortic repair for type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:998-1005.

## 8 Anhang – Lebenslauf

### Zu meiner Person

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Vorname, Name                    | Lachezar Volevski                                  |
| Geburtsdatum, Ort                | 24.04.1985 in Madan, Bulgarien                     |
| Familienstand                    | verheiratet  |
| Staatsangehörigkeit              | Bulgarisch   |
| Aufenthaltsstatus in Deutschland | unbefristete Aufenthaltserlaubnis<br>Als EU Bürger |
| Ärztlicher Status in der BRD     | Arzt in Weiterbildung für Gefäßchirurgie           |

### Schulbildung

09.1999-05.2003 Gymnasium in Varbina-Bulgarien 4 Schuljahre-Abitur

### Hochschulstudium

06.2003 Zulassungsprüfung zum Studium Humanmedizin bestanden

09.2003 – 11.2009 Humanmedizinstudium an der Trakische Universität,  
Medizinische Fakultät -Stara Zagora, Bulgarien

Sept. 2008 bis Mai 2009 Praktisches Jahr (ähnlich deutscher Famulatur) im Rahmen des  
Studiums: je drei Monate an den Fachabteilungen für Innere  
Medizin, Chirurgie und Gynäkologie der Universität-  
Krankenhaus Stara Zagora-Bulgarien

11.06.2009 Staatsexamen bestanden/Diplom-MUDr daraufhin Diplom als  
Arzt erlangt

### Ärztliche Berufstätigkeit und Weiterbildung

01.06.2009 – 15.02.2010 Freiwilliger Arzt-Klinik für Kardiochirurgie Krankenhaus  
UMBAL „Sv. Georgi“, Plovdiv, Bulgarien

29.03.2010 – 16.12.2010 Arzt-Abteilung für Kardiologie Krankenhaus MBAL „Bratan  
Shukerov“ Smoljan-Bulgarien

16.12.2010 - 21.06.2010 Arzt-Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Krankenhaus MBAL „Bratan Shukerov“, Smoljan Bulgarien

25.06.2012 - 20.10.2012 Freiwilliger Assistenzarzt im Krankenhaus UMBAL „National  
kardiologischen Krankenhaus“ Klinik für Kardiochirurgie Sofia-  
Bulgarien

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 25.02.2013 - 31.12.2013 | Assistenzarzt in Klinikum Fichtelgebirge-Marktredwitz klinische Abteilung für Gefäßchirurgie sowie zentralen Notaufnahme-Bayern Deutschland |
| 10.02.2014 - 01.10.2020 | Assistenzarzt in Weiterbildung für Herzchirurgie in HKZ (Herz und Kreislaufzentrum)- Rotenburg an der Fulda Deutschland                     |
| 01.06.2016-01.10.2017   | Weiterbildung in der chirurgischen Intensivstation in HKZ   |
| 01.10.2020-30.03.2021   | Assistenzarzt in Weiterbildung für Gefäßchirurgie bei Asklepios Klinikum Schwalmstadt   |
| 15.04.2021- 15.10.2021  | Assistenzarzt in Weiterbildung für Gefäßchirurgie in Hospital zum Heiligen Geist Fritzlar   |
| 01.11.2021 - 30.07.2023 | Assistenzarzt in Weiterbildung für Gefäßchirurgie in Krankenhaus Eichhof Lauterbach   |
| 01.08.2023 -            | Assistenzarzt in Weiterbildung für Gefäßchirurgie in Agaplesion Kliniken Kassel   |

**Praktische Kenntnisse und Fähigkeiten:**

Sternotomie, Anschluss von Herz/Lungenmaschine, Entnahme der Arteria mammaria interna, der Arteria Radialis, der Venasaphena magna für Aortokoronaren Bypass, Thrombendarteriektomie der Arteria femoralis communis, superficialis und profunda femoris, Crossektomie der VSM und VSP, Shunt-Anlage bei Dialyse Patienten, Anlage Demers-Katheter, Major und Minor-Amputationen, Diagnostische und therapeutische Pleura-und Bauchpunktion Bauchdrainage, Thoraxdrainage, Anlegen zentralvenösen Katheters, Künstliche Beatmung, Endotracheale Intubation, Kenntnisse in der kardiologischen konservativen Therapie

**SOZIALE FÄHIGKEITEN UND KOMPETENZEN**

Patientenbetreuung, Belastbarkeit, Lernbereitschaft, Teamfähigkeit, Gute Kommunikationsfähigkeit Zuverlässigkeit Flexibilität

**FACHZERTIFIKATE, KONGRESSE, WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN, AUSZEICHNUNGEN**

Kongresse: Nationaler Kardiologischer Kongress für Antithrombotische Therapie 2011 Plovdiv  
 Kongress: 44.Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie in Freiburg  
 Kongress: 48. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie in Wiesbaden  
 Kongress: 49. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie in Wiesbaden

**Zertifikaten und Zeugnisse**

|            |  |
|------------|--|
| 20.09.2011 | Sprachzertifikat Deutsch A2 bei Goethe Institut Sofia  |
| 02.02.2012 | Sprach-Zertifikat Deutsch B1 gemäß GER (Gemeinsamer<br>Europäischer Referenzrahmen) bei Voctor-Gollancz-<br>Volkshochschule Berlin |
| 11.06.2013 | Approbation als Arzt in Deutschland  |

**Sprach- und sonstige Kenntnisse**

|            |  |
|------------|--|
| Deutsch    | fließend in Wort und Schrift                                       |
| Bulgarisch | Muttersprache  |
| Englisch   | Gute Kenntnisse in Schrift und Wort                                |
| Russisch   | basische Kenntnisse  |
| EDV        | Textverarbeitung mit MS Word, MS Excel MS PowerPoint, MS<br>Access |



## Publikationsverzeichnis

1. **Volevski LA**, Vasiloi I, Abudureheman N, Talipov I, König A, Dielmann K, Glück AC, **Andrási TB**. Impact of the underlying aortic pathology on postimplantation syndrome after endovascular thoracic aortic repair. *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)* 2023;64(1):93-99 **IF = 1,63**
  
2. **Volevski LA**, Ben Taieb O, Talipov I, Vasiloi I, Glück AC, **Andrási TB**. Differentiated impact of pulmonary hypertension on outcome after left ventricular assist device implantation and tricuspid valve repair. *International Journal of Artificial Organs* 2023;46(2):85-92 **IF = 1,92**
  
3. **Andrási TB**, Glück AC, Talipov I, Abudureheman N, **Volevski L**, Vasiloi I. Outcome of surgery for ischemic mitral regurgitation depends on the type and timing of the coronary revascularization. *Journal of Clinical Medicine*, 2023;12 (9):3182 (doi: 10.3390/jcm 12093182) **IF = 4,96**
  
4. **Volevski L**, Schellenberg C, Vasiloi I, **Andrási TB**. Inflammatory response following endovascular thoracic aortic repair with simultaneous adjunctive supra-aortic revascularization.  
*Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2023 – under review **IF = 1,76**

## Vortragsverzeichnis

1. **Volevski L**. Left Ventricular Assist Device Implantation May Be Feasible in Appropriately Selected Patients with Associated Right Ventricular Dysfunction. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon: *49th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **Wiesbaden, Deutschland, Januar 2020**
  
2. **Volevski L**. Impact of Aortic Pathology on Stent-Graft-Induced Postimplantation Syndrome The Thoracic and Cardiovascular Surgeon: *48th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **Wiesbaden, Deutschland, Januar 2019**

## 9 Anhang - Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Frau PD PhD Dr.med. Terézia B. Andrási-Wensauer

Meine akademischen Lehrenden waren In Stara Zagora Bulgarien

Fr. Prof. Dr. M. Galabova

Herr Prof. Dr. Med. Valkanov

Herr Priv. Doc. Stojanov

Herr Priv. Doc. Nedkov

Fr. Priv. Doc. Z. Kamenova

Fr. Priv. Doc. Gerenova

Meine akademischen Lehrenden waren in Sofia Bulgarien

Herr Prof. L. Boyadjiev,

Herr Priv. Doc. V. Kolarov,

Herr. Dr. med. M. Ivanov

Herr. Dr. med. Y. Valianov

Meine akademischen Lehrenden waren in Smolyan Bulgien

Herr. Dr. med. K. Subev

Herr. Dr. V. Prodanov

Fr. Dr. med. N. Shehova

Fr. Dr. Z. Kovacheva

Herr. Dr. med. I. Surchev

## 10 Anhang - Danksagung

Hier möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt der Frau Dr. med. PhD Terézia B. Andrási-Wensauer für die hervorragende Betreuung, die Themastellung, sowie ihre enorme Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei ihr sonderlich herzlich bedanken.

Außerdem möchte ich meinen Dank bei Dr.med. Mohsen Farsijani und Dr.med. Josef Kobba aussprechen, die mich auf meinem Weg mit Rat begleitet haben.

Mein gesonderter Dank gilt der gesamten Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Marburg für die professionellste und freundschaftlichste Zusammenarbeit, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, ohne die diese Doktorarbeit nicht möglich wäre.

Bei meiner Frau und meinen Eltern möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht machbar wäre.

## **11 Anhang - Erste Publikation - als Erstautor**

VOLUME 64

NUMBER 1

FEBRUARY 2023

THE JOURNAL OF  
**CARDIOVASCULAR**  
**SURGERY**



PUBLISHED BY  
**MINERVA MEDICA**

ORIGINAL ARTICLE  
VASCULAR SECTION

# Impact of the underlying aortic pathology on postimplantation syndrome after endovascular thoracic aortic repair

Lachezar A. VOLEVSKI<sup>1</sup>, Ion VASILOI<sup>1</sup>, Nunijiati ABUDUREHEMAN<sup>1</sup>, Ildar TALIPOV<sup>1</sup>,  
Alexander KÖNIG<sup>2</sup>, Kai DIELMANN<sup>3</sup>, Alannah C. GLÜCK<sup>1</sup>, Terézia B. ANDRÁSI<sup>1</sup> \*

<sup>1</sup>Department of Cardiac Surgery, Philipps University, Marburg, Germany; <sup>2</sup>Department of Radiology, Philipps University, Marburg, Germany; <sup>3</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Philipps University, Marburg, Germany

\*Corresponding author: Terézia B. András, Department of Cardiac Surgery, Philipps University, Baldingerstr. 1, 35043 Marburg, Germany.  
E-mail: [terezia.andrasi@med.uni-marburg.de](mailto:terezia.andrasi@med.uni-marburg.de)

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) is the treatment option of choice for almost all pathologies of the descending thoracic aorta. The aim of the present study was to determine the impact of aortic pathology on the occurrence of postimplantation syndrome (PIS) after TEVAR.

**METHODS:** Seventy-four patients undergoing TEVAR for aortic dissection (TAD, 25), aortic aneurysm (TAA, 26), and aortic rupture or perforated ulcer (TAR/PAU, 23) were included in this retrospective study. The clinical outcome measures were persistent inflammation at hospital discharge and in-hospital mortality.

**RESULTS:** PIS was assessed in 22.97% of all patients, predominantly in the TAD group ( $P=0.03$ ). CRP increased after TEVAR ( $156.6\pm 94.5$ ,  $P<0.001$ ;  $108.1\pm 57.7$ ,  $P<0.01$  and  $117.8\pm 70.4$ ,  $P<0.05$ ) vs. baseline ( $58.1\pm 77.5$ ,  $31.94\pm 52.1$  and  $31.9\pm 52.1$  mg/L, in TAD, TAA and TAR/PAU, respectively) and this increase was more accentuated in TAD group ( $P<0.05$ ). Stent-length was similar in all groups ( $P=0.226$ ) but correlated with postoperative CRP only in TAD ( $R=0.576$ ,  $P=0.013$ ). Fresh parietal thrombus correlated with CRP ( $R=0.4507$ ,  $P=0.0005$ ) and is ( $OR=1.0883$ ,  $P=0.0001$ ), together with the pathology of aortic dissection ( $OR=6.2268$ ,  $P=0.0288$ ), a predictor of PIS after TEVAR. Whereas mortality (5.4%) did not correlate with PIS ( $P=0.38$ ) either with aortic pathology ( $P=0.225$ ), hospital stay after TEVAR was significantly prolonged by PIS ( $P=0.03$ ).

**CONCLUSIONS:** Aortic dissection is associated with more inflammation after TEVAR than aortic aneurysm, rupture or perforated ulcer, with the amount of fresh parietal thrombus playing the most significant role in the occurrence of PIS. Importantly, PIS prolongs hospital stay but not mortality after TEVAR.

(Cite this article as: Volevski LA, Vasilo I, Abudurehman N, Talipov I, König A, Dielmann K, et al. Impact of the underlying aortic pathology on postimplantation syndrome after endovascular thoracic aortic repair. J Cardiovasc Surg 2023;64:93-9. DOI: 10.23736/S0021-9509.22.12384-0)

**KEY WORDS:** Aorta, thoracic; Endovascular procedures; Risk factors.

Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) is the minimally invasive treatment option of choice for almost all pathologies of the descending thoracic aorta.<sup>1</sup> With the increasing number of endovascular repair procedures performed, it is important for clinicians to gain familiarity with common complications, their consequences and treatment strategies. Whereas local complications such as endoleak, graft migration, graft collapse and aortic rupture are well-defined,<sup>2</sup> and their pathophysiology and treatment generally acknowledged, systemic complications remain

less clearly elucidated. Although ischemic and embolic complications are easily recognized, the understanding of inflammation after TEVAR is inconsistent. Postimplantation syndrome (PIS) is defined as a systemic inflammatory reaction that includes fever, leukocytosis and increase of other inflammatory mediators in a patient's blood after endovascular treatment without any presence of microbiological or viral infection.<sup>3,4</sup> Previous studies<sup>4,5</sup> remain contradicting concerning pathophysiology and the clinical consequences of this syndrome. Whereas risk factors such as

age, the amount of stent graft and the type of stent-material have been described,<sup>1, 3-5</sup> the impact of the aortic pathology and interventional features on the occurrence of PIS after TEVAR are yet not elucidated and the effect of PIS on outcome remains controversial. The aim of the present study was to determine the impact of aortic pathology on the occurrence of PIS after TEVAR and identify pathology- and treatment- specific predictors for this syndrome.

## Materials and methods

### Study population

This retrospective study included patients who underwent TEVAR treatment for different thoracic aortic pathologies at our department, between 2017 and 2019. All endovascular procedures were performed in a hybrid unit for both endovascular and open surgical conversion, equipped with a carbon fiber table and images were obtained with an OEC 9900 Elite portable C-arm with 12-ich image intensifier (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Femoral arterial access was gained mainly percutaneously (94.59%) or by limited groin incision (5.41%). Inclusion criteria and timing of the procedure were performed based on the recommendation of the Society of Vascular Surgery<sup>6</sup> and the Society of Thoracic Surgeons.<sup>7</sup> Only patients requiring TEVAR for thoracic aortic disease (zone 3 to zone 5) as described by Fillinger *et al.*<sup>6</sup> were included in the study. Patients with disease involving zone 2 and zone 6 were not included. Tubular aortic stents were implanted in all patients. Patients requiring fenestrated or branched grafts or surgical debranching procedures were excluded in order to eliminate procedural bias interfering with PIS after TEVAR. Emergent treatment of TAA and TAD was performed as recommended by the guidelines.<sup>6, 7</sup> Local anesthesia was preferred. Cerebrospinal fluid (CSF) drainage was instituted only in patients with symptoms of acute spinal cord ischemia. Pre-interventional exclusion criteria are: 1) all signs of recent (<15 days) infection (including body temperature >37.5 °C, white blood cells [WBC]>11,000/mL); 2) symptomatic pulmonary, skin and urinary infections; 3) recent antibiotic therapy (<15 days); 4) surgical operation during the last 2 months; 5) a history of autoimmune or systemic inflammatory disorder under anti-inflammatory or immunodepressant treatment; and 6) a history of malignant disease. Postinterventional exclusion criteria were all non-graft related inflammatory complications such as postoperative wound infection, pneumonia and infections of the urinary tract. Out of 93 patients, 2 were excluded due to the presence of preoperative pulmonary infection, 3 due to the presence of urinary infec-

tion, 7 due to incomplete laboratory data, 5 due to history of malignant disease and 2 due to recent surgical intervention.

### Definitions

PIS was defined as fever >38 °C, WBC>12.0/nl and C-reactive protein (CRP)>20 mg/dL within 72 hours after TEVAR despite negative blood culture results.<sup>3, 5</sup> Type B acute thoracic aortic dissection (TAD), thoracic aortic aneurysm including those caused by chronic type B aortic dissection (TAA), penetrating aortic ulcer (PAU) and traumatic aortic rupture with penetrating intramural hematoma (TAR) were defined according to the guidelines.<sup>6-8</sup>

### Data collection and parietal thrombus measurements

Computed tomography (CT) angiography scans were performed on a 64-row multidetector scanner with three-dimensional reconstruction, and vessel analysis using Osirix DICOM viewer software (version 11.0.4, OsiriX® Pixmeo, Bernex, Switzerland) for planning and sizing and 3D-Slicer software (<https://www.slicer.org/>) for mural thrombus measurements as described elsewhere.<sup>9, 10</sup> The volume of the residual aortic sac is the most accurate measurement for surveillance in order to demonstrate a decrease in size of the excluded aneurysm. CT-scans were performed before and after the intervention. Luminal thrombus volume was measured individually and manually using Slicer 3D software. The difference in luminal volume is used as a quantitative measure for new-onset thrombus after TEVAR. The new-onset fresh thrombus volume was obtained by subtracting the measured volume of the preoperative chronic mural thrombus from the measured volume of the postoperative total mural thrombus.

### Outcome measures

The primary outcome measure of the study was incidence of PIS early after TEVAR for different thoracic aortic pathologies (AD, AA and PAU/TAR). The secondary outcome measures were pathology- and treatment-specific predictors for PIS after TEVAR and the effect of PIS on early morbidity and mortality.

### Statistical analysis

All continuous variables are presented as mean±standard deviations and compared with *t*-test and, in case of non-Gaussian distribution, with Mann-Whitney *U* statistics. Dichotomous variables were presented as counts and percentages and compared between groups using Pearson  $\chi^2$  statistics. To test the association of length of stent and the

postoperative rise of inflammatory parameters, Pearson correlation coefficients were calculated within each disease group. Patient characteristics, clinical and TEVAR-related variables were included in a logistic regression model to determine covariant and independent predictors for PIS. Because of the small cohort of patients, analysis was carried out to examine the most representative 6 variables.  $\chi^2$  values, P values, Odds Ratios (ORs) and 95% confidential intervals (CIs) are presented. A value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analyses were made using SPSS software (version 21.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

## Results

The TAA group consisted of more patients over the age of 60 ( $P=0.034$ ), and of whom fewer suffered from aortic hypertension ( $P=0.049$ ) and thoracic pain ( $P=0.0005$ ) than the TAD (Table I). TAR/PAU patients requiring TEVAR were younger and presented fewer comorbidities. Endovascular repair was performed on all patients using different stent types (Table II). Local anesthesia was preferred. Whereas stent lengths did not differ between the groups, endovascular therapy of TAA required bigger diameter stents than that of TAR/PAU. TAD and TAR/PAU required an emergency procedure ( $P=0.007$ ) more often, whereas no differences were assessed between the groups concerning interventional times, radiation and contrast substance (Table II). None of the patients developed a transient ischemic attack or stroke due to the intervention. Paraplegia occurred in two patients receiving TEVAR for TAD and was treated successfully with CSF drainage for 72 hours. An inflammatory response was assessed in all patients after TEVAR, and it was more pronounced in TAD patients

TABLE I.—Preoperative data.

| Parameters            | TAD       | TAA       | TAR/PAU   | P value |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| N. of patients        | 25        | 26        | 23        |         |
| Age (mean±SD)         | 64.7±11.2 | 69.3±12.7 | 65.5±16.7 | 0.454   |
| Age >60 (%)           | 17 (68)   | 23 (88)   | 14 (61)   | 0.034   |
| Male gender (%)       | 14 (56)   | 18 (69)   | 13 (57)   | 0.551   |
| Art. hypertension (%) | 24 (96)   | 19 (73)   | 17 (74)   | 0.049   |
| Diabetes mellitus (%) | 2 (8)     | 6 (23)    | 1 (4)     | 0.133   |
| Kidney disease (%)    | 7 (28)    | 7 (27)    | 2 (9)     | 0.195   |
| Clinical symptoms (%) |           |           |           |         |
| Thoracic pain         | 16 (64)   | 12 (46)   | 14 (61)   | 0.390   |
| Back pain             | 15 (60)   | 4 (15)    | 15 (65)   | 0.0005  |
| Abdominal pain        | 6 (24)    | 2 (8)     | 3 (13)    | 0.271   |

Continuous data are presented the mean±standard deviation; categorical data are given as the number (percentage).  
TAD: thoracic aortic dissection; TAA: thoracic aortic aneurysm; TAR: thoracic aortic rupture; PAU: perforated aortic ulcer.

TABLE II.—Endovascular treatment.

| Parameters                            | TAD        | TAA        | TAR/PAU    | P value |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|---------|
| N. of patients                        | 25         | 26         | 23         |         |
| Type of stent, N. (%)                 |            |            |            |         |
| Medtronic (Valliant)                  | 16 (64)    | 10 (38)    | 15 (65)    | 0.097   |
| Cook (Zenith Alpha)                   | 8 (32)     | 9 (35)     | 3 (13)     | 0.187   |
| Bolton medical (Relay)                | 1 (4)      | 4 (15)     | 5 (22)     | 0.206   |
| Cardiatis (MARS)                      | 0          | 3 (12)     | 0          | 0.103   |
| Length of stent (mm)                  | 152.2±36.6 | 168.1±42.5 | 169.7±37.3 | 0.226   |
| Max. stent diameter, N. (%)           |            |            |            |         |
| 28 mm                                 | 1 (4)      | 0          | 4 (17)     | 0.022   |
| 30 mm                                 | 3 (12)     | 1 (4)      | 1 (4)      | 0.517   |
| 32 mm                                 | 0          | 0          | 2 (9)      | 0.093   |
| 34 mm                                 | 2 (8)      | 2 (8)      | 4 (17)     | 0.575   |
| 36 mm                                 | 10 (40)    | 6 (23)     | 6 (26)     | 0.477   |
| 38 mm                                 | 3 (12)     | 5 (19)     | 4 (17)     | 0.785   |
| 40 mm                                 | 0          | 5 (19)     | 1 (4)      | 0.034   |
| 42 mm                                 | 2 (8)      | 4 (15)     | 0          | 0.179   |
| 44 mm                                 | 2 (8)      | 1 (4)      | 1 (4)      | 0.837   |
| 46 mm                                 | 2 (8)      | 2 (8)      | 1 (4)      | 0.999   |
| Procedure                             |            |            |            |         |
| Emergency, N. (%)                     | 16 (64)    | 6 (23)     | 14 (61)    | 0.001   |
| General anesthesia                    | 5 (20)     | 0          | 3 (13)     | 0.046   |
| Procedure time (min)                  | 133.5±38.6 | 121.9±45.7 | 111.3±47.7 | 0.009   |
| Fluoroscopy time (min)                | 15.7±5.6   | 15.1±5.5   | 10.2±2.9   | 0.00008 |
| Radiation dose (cGy cm <sup>2</sup> ) | 8388±4742  | 8126±5970  | 6541±1221  | 0.0001  |
| Contrast substance (mL)               | 166.4±28.8 | 172.5±35.7 | 107.5±15.9 | 0.003   |

Continuous data are presented as mean±standard deviation; categorical data are given as the number (percentage).

TAD: thoracic aortic dissection; TAA: thoracic aortic aneurysm; TAR: thoracic aortic rupture; PAU: perforated aortic ulcer; Medtronic, Dublin, Ireland; Cook Medical, Bloomington, IN, USA; Bolton Medical, Tokyo, Japan; Cardiatis, Gembloux, Belgium.

(Figure 1). Whereas statistical correlation was found between the length of stent and the inflammatory parameters in TAA and TAR/PAU, in TAD statistically significant correlation was found between the peak CRP level and the length of stent (Figure 2). The software quantitative volume evaluation of the aortic thrombus revealed a significantly higher amount of new-onset fresh thrombus after TEVAR performed treating TAD as after TEVAR performed to treat AAD and TAR/PAU ( $P=0.0001$ , Table III). PIS was diagnosed in 17 (22.97%) of the 74 patients of the entire cohort and it occurred more often in the TAD group ( $P=0.031$ ). Hospital stay and mortality at discharge was similar between the groups (Table III) and PIS statistically correlated with hospital stay but not with the 30-day mortality (Figure 3). A logistic regression analysis identified the aortic pathology of thoracic aortic dissection ( $OR=6.2268$ ,  $P=0.0288$ ) and the amount of newly onset fresh parietal thrombus ( $OR=1.0883$ ,  $P=0.0001$ ) as the only independent predictors of PIS after TEVAR in our study (Table IV). The analysis reveals notable Chi-square values (61.91 and 60.47) and P values ( $<0.00001$



Figure 1.—Changes in inflammatory parameters after TEVAR. Maximal plasma values of white blood cells count and C-reactive protein before (pre-) and after (post-) stent implantation. \*P<0.05 post- vs. pre- in the same group; \*\*P<0.01 post- vs. pre- in the same group; #P<0.05 AD vs. AA and AR after the intervention. WBC: white blood cells count; CRP: C-reactive protein.

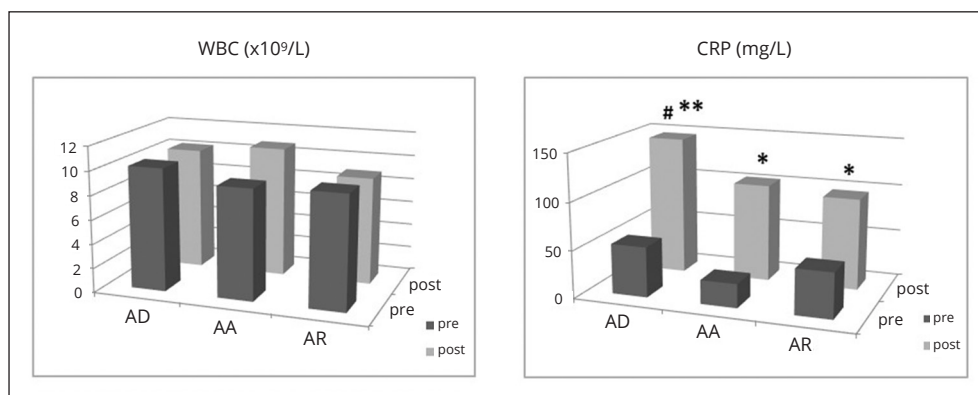
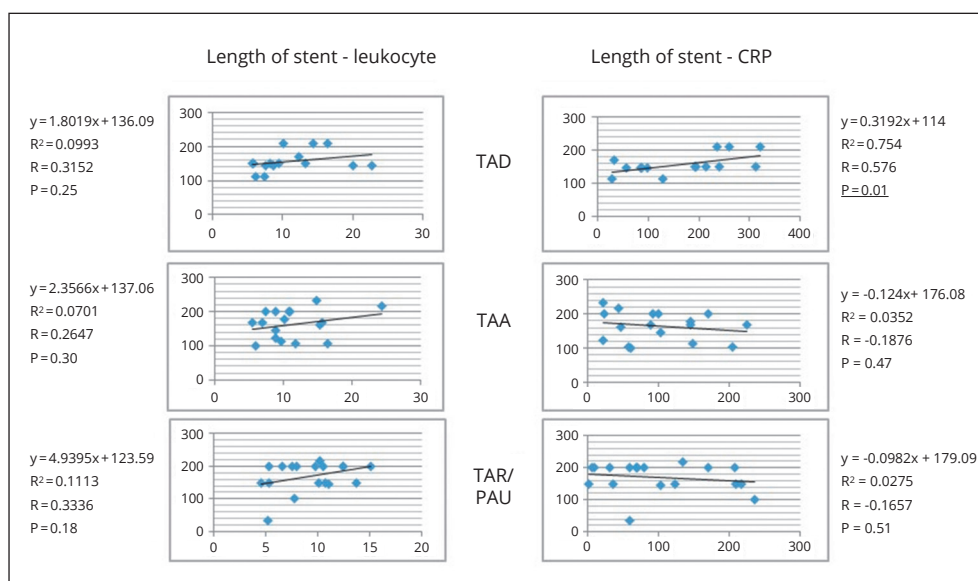


Figure 2.—Stent length and inflammatory parameters after TEVAR. Pearson correlations of the total length of the implanted stent with the plasma white blood cells count (leukocyte ×10<sup>9</sup>/L) and plasma C-reactive protein (CRP mg/L).



| Parameters                     | TAD        | TAA        | TAR/PAU   | P value |
|--------------------------------|------------|------------|-----------|---------|
| N. of patients                 | 25         | 26         | 23        |         |
| CT-scan evaluation             |            |            |           |         |
| Total aortic thrombus (mL)     | 119.7±60.5 | 141.8±86.0 | 96.8±79.3 | 0.126   |
| Fresh aortic thrombus (mL)     | 112.6±61.4 | 51.3±37.1  | 40.2±24.1 | 0.0001  |
| Early outcome                  |            |            |           |         |
| Body temp >37.5 °C, N. (%)     | 16 (64.0)  | 14 (53.8)  | 14 (60.9) | 0.861   |
| PIS – incidence, N. (%)        | 12 (48.0)  | 3 (11.5)   | 2 (8.7)   | 0.037   |
| Hospital stay (days)           | 14.2±6.5   | 13.2±7.5   | 13.7±6.4  | 0.873   |
| Mortality at discharge, N. (%) | 3 (12.0)   | 0.0        | 2 (8.7)   | 0.225   |

Continuous data are presented as mean±standard deviation; categorical data are given as percentage.  
TAD: thoracic aortic dissection; TAA: thoracic aortic aneurysm; TAR: thoracic aortic rupture; PAU: perforated aortic ulcer.

| Variables                  | Coeff.  | SE     | P value | OR     | 95% CI for OR  |
|----------------------------|---------|--------|---------|--------|----------------|
| Model I                    |         |        |         |        |                |
| $\chi^2=61.91$ ; P<0.00001 |         |        |         |        |                |
| Age (years)                | 0.0292  | 0.0339 | 0.3885  | 1.0296 | 0.9635-1.1003  |
| Pathology                  | 1.8289  | 0.8368 | 0.0288  | 6.2268 | 1.2079-32.1034 |
| Stent length (cm)          | -0.0086 | 0.0146 | 0.5557  | 0.9914 | 0.9634-1.0202  |
| Stent type                 | 0.5733  | 0.4889 | 0.2409  | 1.7741 | 0.6806-4.6249  |
| Total thrombus (mL)        | -0.0017 | 0.0079 | 0.8310  | 0.9983 | 0.9829-1.0140  |
| Fresh thrombus (mL)        | 0.0846  | 0.0223 | 0.0001  | 1.0883 | 1.0418-1.1370  |
| Constant                   | -11.524 | 5.4501 | 0.0345  |        |                |
| Model II                   |         |        |         |        |                |
| $\chi^2=60.47$ ; P<0.00001 |         |        |         |        |                |
| Pathology                  | 1.7513  | 0.7231 | 0.0154  | 5.7620 | 1.3965-23.7743 |
| Fresh thrombus (mL)        | 0.0771  | 0.0180 | 0.0000  | 1.0802 | 1.0427-1.1190  |
| Constant                   | -9.4678 | 2.6231 | 0.0003  |        |                |

Coeff.: logistic regression coefficient; SE: standard error; OR: Odds Ratio; 90% CI: confidential interval.

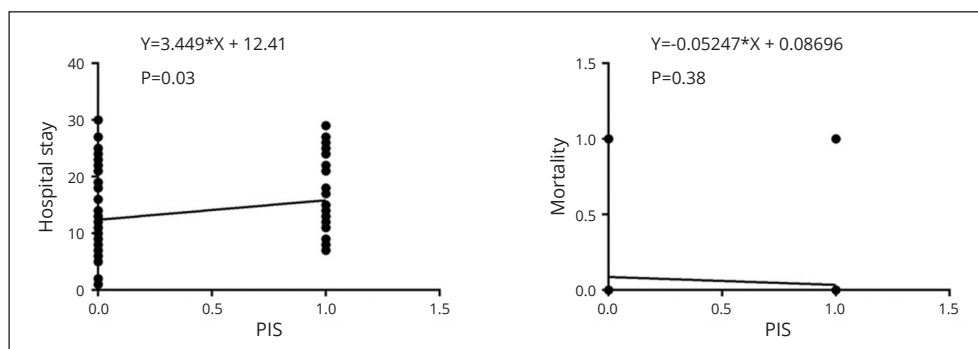


Figure 3.—Influence of PIS on outcome after TEVAR. The impact of postimplantation syndrome on hospital stay (days) and mortality at discharge was analyzed by Pearson's Test. PIS: postimplantation syndrome.

and  $<0.00001$ ) of both models, respectively. Age, type of stent, length of stent and the total amount of parietal aortic thrombus did not significantly affect the occurrence of PIS after TEVAR in our study.

### Discussion

The current study reveals for the first time that PIS after TEVAR is related to the underlying aortic pathology. The amount of fresh mural thrombus plays a primary role in the development of PIS after TEVAR, and the higher amount of newly onset parietal thrombus associated with the characteristics of a more complex intervention, generate more often PIS after TEVAR when treating aortic dissection. Fortunately, PIS increases hospital stay, without enhancing early mortality after TEVAR. Previous studies on TEVAR<sup>11-13</sup> disclosed younger age as a significant prognostic factor for PIS. Although the incidence of PIS was significantly higher TAD when compared to TAA and TAR/PAU, age did not show to be a risk factor for PIS after TEVAR in our cohort of relatively young patients. Zhu *et al.*<sup>11</sup> found that patients treated with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and statins were less likely to develop PIS after TEVAR for TAD. It is conceivable that older patients receiving elective TEVAR for TAA in our study profited from pharmacological therapy during a longer surveillance period before the intervention. Although it cannot be excluded that pharmacotherapy may also influence the amount of aortic thrombus before repair, Moulakakis *et al.*<sup>14</sup> found no correlation between the amount of clot in the abdominal aortic aneurysmal sac before repair and any marker of PIS after endovascular abdominal aortic repair (EVAR). In consent, our present study endorses the importance of the fresh parietal thrombus in the occurrence of PIS after TEVAR and discloses no significant role of the total amount of thrombus. It seems that any positive effect of pharmacotherapy before intervention on

preventing PIS after TEVAR remains speculative. Previous reports also investigated the potential implication of the length of stent and its composition in the development of PIS after EVAR<sup>14-19</sup> and TEVAR<sup>11</sup> and Gerasimidis *et al.*<sup>20</sup> and Martinelli *et al.*<sup>16</sup> revealed that endograft material may increase the inflammatory response after EVAR. In our study, numerous patients who present with fever and leukocytosis could not be diagnosed with PIS because their CRP levels were not sufficiently high.<sup>3, 11</sup> However, CRP levels increased significantly after TEVAR in all subgroups and this increase was significantly higher in the TAD than in the TAA and TAR/PAU. Even more, our analysis reveals direct correlations between CRP and the total length of the implanted stent in the TAD subgroup. This finding may suggest on one hand, that CRP is a more sensitive parameter of inflammation after TEVAR than leukocytosis. On the other hand, it may also suggest that the length of the implanted stent is an indicator of the length of the fresh aortic parietal thrombus that develops in TAD after TEVAR. With respect to the type of material, Voute *et al.*<sup>15</sup> found that woven polyester is associated with significant changes in body temperature and serum CRP after EVAR for aneurysm, compared to those made of expanded Polytetrafluoroethylene (ePTFE). Similarly, Zhu *et al.*<sup>11</sup> revealed that ePTFE graft placement was an independent predictor for PIS after TEVAR. On the contrary, others show that polyester stent grafts are associated with higher incidence of PIS.<sup>14, 16</sup> Because all stents used in our patient cohort are made of woven polyester, the type of stent is not a predictor for PIS in our study. However, the present findings reveal that patients treated for TAD and TAA required longer procedure time, fluoroscopy time, radiation dose and contrast substance than patients treated for TAR/PAU. Altogether, our radiation dose was much below the mean dose area product of 49,000 cGy \*cm<sup>2</sup>,<sup>21, 22</sup> and thus, radiation related adverse effects were not assessed in our patients. These findings additionally enhance the importance of the

amount of fresh thrombus and less of the stent- and implantation characteristics in the development of PIS after TEVAR. Our determinations reveal that the total amount of parietal thrombus measured after the intervention was slightly higher in the TAA than in TAD, and patients suffering from TAR/PAU had smaller amounts of parietal thrombus after the intervention. Kakisis *et al.*<sup>23</sup> and Lee *et al.*<sup>24</sup> previously reported that the association between increased inflammation and thrombus volume is related to protease production and extracellular matrix degradation. Tsai *et al.*<sup>25</sup> proposed that a partially thrombosed false lumen may persistently stimulate the inflammatory response by allowing contact between the blood stream and the sub-endothelial matrix. Swatbol *et al.*<sup>26</sup> revealed that interleukin 6 released from the thrombotic content of the aortic aneurysms may trigger the adverse reactions after EVAR. Importantly, only few studies<sup>4, 26</sup> suggested that the origin of PIS lies in the excluded aneurysm sac or false lumen filling with new-onset thrombus. Our patients treated for aortic dissection developed a significantly higher amount of fresh aortic parietal thrombus after TEVAR when compared to the other groups ( $P=0.0001$ ). These findings are consistent with the study of Gorla *et al.*<sup>4</sup> that revealed that PIS is associated with partial thrombosis of the false lumen after TEVAR for aortic dissection. In consent with other studies,<sup>13, 14, 16</sup> the amount of intra-aortic clot before repair in our study – which is also reflected in the total amount of clot – was not a significant predictor for PIS after TEVAR. We found for the first-time higher Odds Ratios for the aortic pathology of dissection and for the volume of fresh mural aortic thrombus as predictors for PIS after TEVAR. Thus, our data emphasize that not only the higher quantity of the fresh mural thrombus found in TAD but also cofindings such as: longer stents (as a measure of the amount of foreign graft material), prolonged intervention time and radiation exposure, and higher amount of contrast substance may all together participate in increasing the predictor value of the type of aortic pathology (dissection) for PIS after TEVAR. Interestingly, a similar positive association has recently been found between PIS and the onset of new mural thrombus after frozen elephant trunk (FET)<sup>13</sup> repair of the thoracic aorta. In our opinion, the definition of PIS after FET is distorted by the impact of open surgery and by the effect of the heart lung machine on inflammation. This could explain why in this study<sup>13</sup> the type of aortic pathology was not a risk factor for PIS after FET. In contrast, our study examined the occurrence of PIS after TEVAR in a cohort of patients where heart-lung machine and open surgery were not applied, thus excluding their influence

on PIS. Accordingly, the results of our study clearly show that the incidence of PIS after TEVAR is higher in TAD. Although, in most studies<sup>15, 27, 28</sup> PIS is considered a self-limiting benign condition, it may lead to more demanding postoperative care characterized by prolonged hospitalization. Gorla *et al.*<sup>4</sup> found that PIS after TEVAR for TAD was an independent predictor for adverse events such as aortic enlargement, partial thrombosis of the false lumen and stroke. Arnautoglu *et al.*<sup>27</sup> also reported that in patients submitted to EVAR for aneurysm the development of PIS was associated with prolonged hospital stay. In our study, the length of hospital stay and early mortality was similar between the subgroups, however, the onset of PIS after TEVAR was associated with prolonged hospital stay. Since PIS does not increase mortality in our study, symptomatic treatment with non-steroidal anti-inflammatory agents<sup>29</sup> might be sufficient. Following the patients during a prolonged hospitalization period is reasonable in order to exclude possible presence of bacterial involvement over time.

#### Limitations of the study

The small patient cohort may limit the validity of our results, however, the homogeneity of the patient characteristics and of intervention type reduce the impact of procedural bias. The determination of the optimal therapeutic approach for PIS after TEVAR was beyond the scope of our study. However, we agree that some patients with an intense inflammatory response might benefit from an anti-inflammatory pharmacological treatment.

#### Conclusions

In summary, the aortic pathology of dissection is a relevant predictor for PIS after TEVAR in our study. Although the amount of fresh parietal thrombus is the most accountable factor causing PIS after TEVAR, the augmented procedure-associated side effects of increased amount of stent material and intervention and radiation time associated to dissection, on inflammation - in comparison to aortic aneurysm and aortic rupture additionally support the impact of the pathology of dissection on PIS after TEVAR. Apart from prolonging hospital stay, the clinical effects of PIS after TEVAR remain negligible.

#### References

1. Walsh SR, Tang TY, Sadat U, Naik J, Gaunt ME, Boyle JR, *et al.* Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg* 2008;47:1094-8.

2. Daye D, Walker TG. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(Suppl 1):S138–56.
3. Velázquez OC, Carpenter JP, Baum RA, Barker CF, Golden M, Criado F, *et al.* Perigraft air, fever, and leukocytosis after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg* 1999;178:185–9.
4. Gorla R, Erbel R, Kahlert P, Tsagakis K, Jakob H, Mahabadi AA, *et al.* Clinical features and prognostic value of stent-graft-induced post-implantation syndrome after thoracic endovascular aortic repair in patients with type B acute aortic syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1239–47.
5. De La Motte L, Vogt K, Panduro Jensen L, Groenvall J, Kehlet H, Veith Schroeder T, *et al.* Incidence of systemic inflammatory response syndrome after endovascular aortic repair. *J Cardiovasc Surg* 2011;52:73–9.
6. Fillinger MF, Greenberg RK, McKinsey JF, Chaikof EL; Society for Vascular Surgery Ad Hoc Committee on TEVAR Reporting Standards. Reporting standards for thoracic endovascular aortic repair (TEVAR). *J Vasc Surg* 2010;52:1022–33, 1033.e15.
7. Mokashi SA, Svensson LG. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67:59–65.
8. Spanos K, Nana P, Behrendt CA, Kouvelos G, Panuccio G, Heidemann F, *et al.* Management of Descending Thoracic Aortic Diseases: Similarities and Differences Among Cardiovascular Guidelines. *J Endovasc Ther* 2021;28:323–31.
9. van Prehn J, van der Wal MB, Vincken K, Bartels LW, Moll FL, van Herwaarden JA. Intra- and interobserver variability of aortic aneurysm volume measurement with fast CTA postprocessing software. *J Endovasc Ther* 2008;15:504–10.
10. van Keulen JW, van Prehn J, Prokop M, Moll FL, van Herwaarden JA. Potential value of aneurysm sac volume measurements in addition to diameter measurements after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2009;16:506–13.
11. Zhu Y, Luo S, Ding H, Liu Y, Huang W, Xie N, *et al.* Predictors associated with an increased prevalence of postimplantation syndrome after thoracic endovascular aortic repair for type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:998–1005.
12. Desai ND, Pochettino A, Szeto WY, Moser GW, Moeller PJ, Sodhi N, *et al.* Thoracic endovascular aortic repair: evolution of therapy, patterns of use, and results in a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:587–94.
13. Ibrahim A, Marchiori E, Eierhoff T, Martens S, Motekallemi A, Rukosujew A, *et al.* Post-implantation syndrome after frozen elephant trunk is associated with the volume of new-onset aortic thrombus. *J Thorac Dis* 2021;13:4311–21.
14. Moulakakis KG, Alepaki M, Sfyroeras GS, Antonopoulos CN, Giannakopoulos TG, Kakisis J, *et al.* The impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2013;57:668–77.
15. Voûte MT, Bastos Gonçalves FM, van de Luijngaarden KM, Klein Nulent CG, Hoeks SE, Stolker RJ, *et al.* Stent graft composition plays a material role in the postimplantation syndrome. *J Vasc Surg* 2012;56:1503–9.
16. Martinelli O, Di Girolamo A, Belli C, Gattuso R, Baratta F, Gossetti B, *et al.* Incidence of Post-Implantation Syndrome with Different Endovascular Aortic Aneurysm Repair Modalities and Devices and Related Etiopathogenetic Implications. *Ann Vasc Surg* 2020;63:155–61.
17. Sartipy F, Lindström D, Gillgren P, Ternhag A. The Impact of Stent Graft Material on the Inflammatory Response After EVAR. *Vasc Endovascular Surg* 2015;49:79–83.
18. Baek JK, Kwon H, Ko GY, Kim MJ, Han Y, Chung YS, *et al.* Impact of graft composition on the systemic inflammatory response after an elective repair of an abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg Treat Res* 2015;88:21–7.
19. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Papa N, Kallinteri A, Milionis H, Koulouras V, *et al.* Prospective evaluation of post-implantation inflammatory response after EVAR for AAA: influence on patients' 30 day outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:175–83.
20. Gerasimidis T, Sfyroeras G, Trellopoulos G, Skoura L, Papazoglou K, Konstantinidis K, *et al.* Impact of endograft material on the inflammatory response after elective endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology* 2005;56:743–53.
21. Howells P, Eaton R, Patel AS, Taylor P, Modarai B. Risk of radiation exposure during endovascular aortic repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:393–7.
22. Zoli S, Trabattoni P, Dainese L, Annoni A, Saccu C, Fumagalli M, *et al.* Cumulative radiation exposure during thoracic endovascular aneurysm repair and subsequent follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:254–9, discussion 259–60.
23. Kakisis JD, Moulakakis KG, Antonopoulos CN, Mylonas SN, Giannakopoulos TG, Sfyroeras GS, *et al.* Volume of new-onset thrombus is associated with the development of postimplantation syndrome after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;60:1140–5.
24. Lee JH, Choi JH, Kim EJ. Volume of mural thrombus plays a role in the elevation of inflammatory markers after endovascular aortic repair. *J Cardiothorac Surg* 2018;13:27.
25. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV, *et al.*; International Registry of Acute Aortic Dissection. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med* 2007;357:349–59.
26. Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. Adverse reactions during endovascular treatment of aortic aneurysms may be triggered by interleukin 6 release from the thrombotic content. *J Vasc Surg* 1998;28:664–8.
27. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Milionis H, Mavridis A, Kolaitis N, Papa N, *et al.* Post-implantation syndrome following endovascular abdominal aortic aneurysm repair: preliminary data. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:609–14.
28. de la Motte L, Kehlet H, Vogt K, Nielsen CH, Groenvall JB, Nielsen HB, *et al.* Preoperative methylprednisolone enhances recovery after endovascular aortic repair: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Surg* 2014;260:540–8, discussion 548–9.
29. Arnaoutoglou E, Papas N, Milionis H, Kouvelos G, Koulouras V, Matsagkas MI. Post-implantation syndrome after endovascular repair of aortic aneurysms: need for postdischarge surveillance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:449–54.

*Conflicts of interest.*—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

*Authors' contributions.*—Lachezar A. Volevski has given substantial contributions to data acquisition, analysis and interpretation, and manuscript writing, Ion Vasiloi, Nunijati Abudurehman and Alexander König to data acquisition and analysis, and manuscript writing, Ildar Talipov and Kai Dielmann to data analysis and interpretation, and manuscript writing, Alannah C. Glück to data interpretation, and manuscript writing, Terézia B. András to study conception and design, and manuscript writing. All authors read and approved the final version of the manuscript.

*Congresses.*—This paper was presented at the Annual Meeting of the German Society of Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery (DGTHG) 2020, Wiesbaden, Germany.

*Acknowledgements.*—The authors acknowledge Professor Dr. Ardawan J. Rastan and Professor Dr. Andreas Mahnken for the opportunity to perform the study at the University of Marburg, Germany.

*History.*—Article first published online: October 14, 2022. - Manuscript accepted: September 30, 2022. - Manuscript revised: September 21, 2022. - Manuscript received: May 10, 2022.

**12 Anhang - Zweite Publikation - als Erstautor**



**Inflammation after TEVAR with simultaneous adjunctive supra-aortic revascularization**

|                  |   |
|------------------|---|
| Journal:         | <i>The Thoracic and Cardiovascular Surgeon</i>  |
| Manuscript ID    | Draft   |
| Manuscript Type: | Short Communications  |
| Keyword:         | Endovascular procedures/stents, except PCI, Inflammation, systemic (incl. cells, mediators), Surgery, complications |
|                  |   |

SCHOLARONE™  
Manuscripts



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15 Abstract  
16  
17  
18  
19  
20

21 The effect of simultaneous supra-aortic debranching (SAD) on postimplantation syndrome  
22 (PIS) after endovascular repair of the thoracic aorta (TEVAR) is yet to be determined. SAD is  
23 performed as adjunct procedure to TEVAR intending to increase the proximal landing zone  
24 for the thoracic aortic stent. The evaluation of the outcome of 5 patients receiving TEVAR  
25 with SAD and comparison to a historical group of TEVAR without SAD reveals that surgical  
26 intervention significantly influence post-procedural inflammation. In patients receiving SAD,  
27 PIS after TEVAR should be interpreted with caution because a significant part of  
28 inflammation might genuinely be caused by the surgical treatment.  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Introduction

Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) is the gold standard procedure treating pathologies of the descending thoracic aorta [1]. In order to optimize the proximal landing zone, supra-aortic debranching (SAD) has become an increasingly performed technique as simultaneous adjunctive procedure for the treatment of thoracic aortic pathologies from chronic dissection to aneurysm and aortic ulcer. The effect of the adjunct surgical procedure on post-procedural inflammation after TEVAR remains controversial. Recent publications [2,3] show that surgery significantly increases inflammation after frozen elephant trunk procedures, which include not only stenting of the descending aorta but also the use of cardiopulmonary bypass, that is independently associated with an additional inflammatory burden caused by the extracorporeal circulation.

Given the paucity of the data in the literature, we assessed post-procedural inflammation in a small observational series of patients receiving TEVAR with SAD and compared it to a matched group of patients receiving TEVAR without SAD at our institution.

## Patients and Methods

A retrospective chart review was performed for all TEVAR procedures with SAD performed within 3-year timeframe. From a total of 79 patients treated with TEVAR, 5 patients received TEVAR with SAD. The periprocedural observational data are depicted in Table 1. The pathology included aneurysm (2 patients), dissection (2 patients) and aortic ulcer (1 patient). Four patients were symptomatic and presented variable sizes of aortic enlargement. All patients developed fever post-treatment and those receiving sternotomy developed higher peaks of inflammatory markers after the procedure than those without sternotomy. The lengths of stent and the duration of the procedure were less associated with inflammation.



## Results

The data of these 5 patients receiving TEVAR with SAD are also compared to a group of 10 patients matched on age, sex and aortic pathology who were treated with solely TEVAR during the same period of time at our institution. The data of the comparison are presented in Table 2. The analysis reveals that TEVAR with SAD required significantly longer procedure times than TEVAR alone and were always performed under general anesthesia. Patients treated by TEVAR with SAD received longer stents and required more blood transfusion than those treated with solely TEVAR. The treatment traits are reflected in outcome, with the patients receiving TEVAR with SAD developing significantly higher peak levels of CRP and leucocytes, finally leading to more PIS in this group, compared to TEVAR alone (100% vs. 20%,  $p = 0.007$ ).

## Discussion

Systemic inflammation is known to occur after both open surgical procedures [4] and endovascular aortic stent implantation [5].

In open surgery, the inflammatory response may be triggered by the extension of the surgical incision including tissue dissection, and manipulation with instruments and fabrics [4].

Endograft implantation in the thoracic aorta (TEVAR) may also propagate an inflammatory response during the early postoperative period [6,7]. This usually transient PIS characterized by fever and an increase in inflammatory markers [5] is caused by injury to the vascular endothelium during endograft implantation, manipulation with introducers and catheters inside the aneurysmal thrombus, activation of biological mediators by the prosthetic material, thrombosis of the aneurysm sac and the volume of new-onset thrombus after TEVAR [8].

1  
2  
3 More specifically, the magnitude of PIS is associated to the length and the composition of the  
4 stent-graft, the volume of the new-onset mural aortic thrombus, that is also strongly related to  
5 the aortic pathology [5-7].  
6  
7  
8

9  
10 According to these previous findings, the results of the present report suggest that  
11 inflammation after TEVAR with SAD has distinctive surgical and endovascular causes.  
12  
13

14  
15 In a retrospective analysis of patients receiving isolated TEVAR procedures, we found an  
16 incidence of PIS of 30% [7]. The present case series reveals 100% incidence of PIS in the  
17 TEVAR with SAD group and only 20% in the matched historical TEVAR group.  
18  
19  
20  
21

22  
23 Sternotomy represents an augmented surgical burden in these patients that seems to increase  
24 inflammation after TEVAR. As a large-scale surgical wound, it may also require more blood  
25 and volume transfusion, which might also indirectly trigger inflammation. Similarly, Ibrahim  
26 et al. [2] found that thoracic aortic stent implantation performed as frozen elephant trunk  
27 technique involving sternotomy and cardiopulmonary bypass is associated with more  
28 inflammation than TEVAR alone. More recently, Marchiori et al. [3] confirmed that  
29 inflammation is exacerbated by surgery on cardiopulmonary bypass, demonstrating the  
30 presence of PIS in almost all cases of frozen and conventional elephant trunk aortic  
31 replacement.  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

45 The stent length as a measure of stent amount and the onset of fresh parietal aortic thrombus  
46 were described as primordial causes of PIS in patients undergoing TEVAR. Importantly,  
47 additional SAD procedures that are performed to extend the proximal landing zone, thus  
48 generating longer proximal cover and lengthened implanted stents, which may in return  
49 contribute to increased inflammation.  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 Oppositely, other studies showed that better proximal sealing results in smaller parietal  
4  
5 thrombus and diminished flushing into the circulation that may altogether reduce the  
6  
7 inflammatory response after TEVAR.  
8  
9

10  
11 Although parietal thrombus was the significant predictor of isolated TEVAR in our previous  
12  
13 study [7], in the present comparison the extension of surgery and the length of stent prevail  
14  
15 upon the importance of parietal thrombus when additional SAD is performed.  
16  
17

18  
19 Thus, inflammation in the setting of TEVAR with SAD seems mostly related to the surgical  
20  
21 burden. Whether the longer stents being implanted whenever SAD is performed are also  
22  
23 increasing PIS after TEVAR or are rather improving proximal sealing and reducing flushing  
24  
25 of inflammatory markers into the circulation remains poorly explored. Whereas an association  
26  
27 between PIS development and worse outcome after TEVAR has not been confirmed, systemic  
28  
29 inflammation after open surgery could increase mortality [4].  
30  
31

32  
33 The present report however, cannot provide definitive answer regarding the additional  
34  
35 augmenting impact of surgery on inflammation when associated to TEVAR. The high rate of  
36  
37 inflammation after adjacent SAD surgery in our study raises concerns over the applicability of  
38  
39 the PIS definition in this circumstance.  
40  
41

42  
43 The clinical impact of inflammation after TEVAR with SAD remains a matter of research.  
44  
45 Further studies, with independently adjudicated surgical and interventional treatments are  
46  
47 warranted to shed further light on these uncertainties.  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## REFERENCES

1. Fillinger MF, Greenberg RK, McKinsey JF et al. Reporting standards for thoracic endovascular aortic repair (TEVAR). *J Vasc Surg*. 2010; 52:1022-33.
2. Ibrahim A, Marchiori E, Eierhoff T et al. Post-implantation syndrome after frozen elephant trunk is associated with the volume of new-onset aortic thrombus. *J Thorac Dis*. 2021;13:4311-4321.
3. Marchiori E, Oberhuber A, Martens S, Rukosujew A, Ibrahim A. Impact of Frozen and Conventional Elephant Trunk on Aortic New-Onset Thrombus and Inflammatory Response. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2511.
4. Bown MJ, Nicholson ML, Bell PR, Sayers RD. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2003;37(3):600-6.
5. Velázquez OC, Carpenter JP, Baum RA et al. Perigraft air, fever, and leukocytosis after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg*. 1999;178:185-9.
6. Gorla R, Erbel R, Kahlert P et al. Clinical features and prognostic value of stent-graft-induced post-implantation syndrome after thoracic endovascular aortic repair in patients with type B acute aortic syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:1239-47.
7. Volevski LA, Vasiloj I, Abudurehman N et al. Impact of the underlying aortic pathology on postimplantation syndrome after endovascular thoracic aortic repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2023;64(1):93-99.
8. Lee JH, Choi JH, Kim EJ. Volume of mural thrombus plays a role in the elevation of inflammatory markers after endovascular aortic repair. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13:27.

Table 1. TEVAR with Supra-aortic Debranching - Patient Series

| Patient                          | I    | II   | III  | IV   | V    |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|
| <i>Demographics</i>              |      |      |      |      |      |
| Age                              | 82   | 53   | 82   | 82   | 73   |
| Male Gender                      | no   | no   | yes  | yes  | yes  |
| Art Hypertension                 | yes  | yes  | yes  | yes  | yes  |
| DM                               | no   | no   | no   | no   | no   |
| COPD                             | yes  | no   | yes  | no   | no   |
| CKD                              | G-3  | G-0  | G-0  | G-0  | G-1  |
| <i>Thoracic Aortic Disease</i>   |      |      |      |      |      |
| Symptomatic (Dysp./Pain)         | yes  | yes  | yes  | no   | yes  |
| Length (mm)                      | 120  | 105  | 220  | 23   | 240  |
| Max. Diameter (A-P) (mm)         | 85   | 50   | 65   | 21   | 64   |
| Max. Diameter (R-L) (mm)         | 78   | 48   | 58   | 15   | 58   |
| <i>Treatment</i>                 |      |      |      |      |      |
| Stent Length (mm)                | 160  | 164  | 310  | 170  | 260  |
| Stent Diameter – max (mm)        | 40   | 32   | 40   | 40   | 40   |
| Stent Diameter – min (mm)        | 30   | 28   | 24   | 28   | 24   |
| Retrograde Stentimplant.         | yes  | yes  | yes  | yes  | yes  |
| Sternotomy (no CPB)              | yes  | no   | no   | yes  | yes  |
| PRBC Transfusion (Unit)          | 1    | 0    | 0    | 5    | 8    |
| Total Procedure Time (min)       | 420  | 135  | 320  | 440  | 480  |
| <i>Inflammation</i>              |      |      |      |      |      |
| CRP max (mg/dl)                  | 301  | 130  | 199  | 354  | 296  |
| Time of CRP > 100 (days)         | 12   | 3    | 3    | 21   | 12   |
| Leukoctes max (nr/dL)            | 22   | 16   | 13   | 31   | 16   |
| Time of Leukos. > 10 (days)      | 6    | 3    | 3    | 22   | 6    |
| Fever (Temp > 38 °C)             | yes  | yes  | yes  | yes  | yes  |
| Blood Cultures                   | neg. | neg. | neg. | neg. | neg. |
| <i>PIS after TEVAR (by def.)</i> | yes  | yes  | yes  | yes  | yes  |

CKD, chronic kidney disease; Aneur., Aneurysm; Dissect., Dissection; PAU, perforating aortic ulcer; Dysp., Dyspnoe; A-P, antero-posterior; R-L, right-left; PRCB, packed red blood cells; CRP, C-reactive protein; Leukos., plasma Leukocyte number; by def., by definition [5]

Table 2. Comparison of the TEVAR with SAD patients to a historic group of TEVAR alone

|                                   | <b><u>TEVAR + SAD</u></b> | <b><u>TEVAR</u></b> | <b><u>P-value</u></b> |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|
| Patient Nr.                       | 5                         | 10                  |                       |
| Age                               | 74.4 ± 12.6               | 72.2 ± 8.1          | 0.343                 |
| Male Gender                       | 3   (60)                  | 6   (60)            | 1.000                 |
| <i><u>Aortic Pathology</u></i>    |                           |                     |                       |
| Thoracic Aneurysm                 | 2   (40)                  | 7   (70)            | 0.328                 |
| Chronic Dissection                | 2   (40)                  | 2   (20)            | 0.560                 |
| PAU                               | 1   (20)                  | 1   (10)            | 1.000                 |
| <i><u>Treatment</u></i>           |                           |                     |                       |
| General Anesthesia                | 5 (100)                   | 1 (10)              | 0.002                 |
| Procedure Time (min)              | 359 ± 138                 | 106 ± 19            | < 0.0001              |
| Stent Length (mm)                 | 213 ± 68                  | 153 ± 36            | 0.021                 |
| PRBC Transfusion (U)              | 2.8 ± 3.6                 | 0.2 ± 0.4           | 0.017                 |
| <i><u>Outcome</u></i>             |                           |                     |                       |
| CRP max (mg/dl)                   | 256 ± 90                  | 93 ± 57             | 0.0004                |
| Leukos. max (nr/dL)               | 19.6 ± 7.0                | 10.6 ± 3.6          | 0.003                 |
| Fever (temp > 38°C)               | 5 (100)                   | 6 (60)              | 0.524                 |
| <i><u>PIS (by Definition)</u></i> | 5 (100)                   | 2 (20)              | 0.007                 |

SAD, surgical supra-aortic debranching procedure; PRBC, packed red blood cells; CRP, C-reactive protein; Leukos, plasma leucocyte number. P-value < 0.05 is statistically significant.

**13 Anhang - Dritte Publikation - als Erstautor**

# Differentiated impact of pulmonary hypertension on outcome after left ventricular assist device implantation and tricuspid valve repair

Lachezar A Volevski, Olfa Ben Taieb, Ildar Talipov, Ion Vasiloi, Alannah C Glück and Terézia B Andrásí 

The International Journal of Artificial  
Organs  
1–8

© The Author(s) 2022

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/03913988221140423

journals.sagepub.com/home/jao



## Abstract

The present study aimed to investigate the impact of pulmonary hypertension (PH) on short-term survival after LVAD implantation with or without tricuspid annuloplasty valve repair (TVr) performed to treat regurgitation and avoid RV-failure post-LVAD insertion. Data of 24 patients receiving LVAD-implantation are assessed and compared. The primary outcome is in-hospital survival. Of 24 patients studied, 17 (70.8%) survived hospital stay: age ( $62.2 \pm 12.3$  vs  $66.1 \pm 8.5$  years), preoperative LV-EF ( $15.9 \pm 5.3\%$  vs  $13.6 \pm 3.8\%$ ) vs. non-survivors, respectively. Survivors received preoperatively Impella ( $35.3\%$  vs  $0\%$ ,  $p=0.037$ ), had shorter intubation time ( $3.3 \pm 3.5$  vs  $11.4 \pm 11.1$  days,  $p=0.0053$ ) and ICU stay ( $12.4 \pm 9.8$  vs  $34.3 \pm 34$  days,  $p=0.01$ ) versus non-survivors. Non-survivors had more severe PH ( $37.0 \pm 9.6$  vs  $29.8 \pm 12.2$  mmHg,  $p=0.044$ ) than survivors. Linear regression analysis revealed that cardiac operations performed concomitant with LVAD implantation increased mortality in patients with severe PH ( $p=0.04$ ), whereas isolated TVr performed concomitant with LVAD implantation did not increase mortality neither in the entire patient cohort ( $p=0.569$ ) nor in patients with severe PH ( $p=0.433$ ). LVAD with TVr improved survival in patients suffering from severe PH (vs. moderate PH), however this difference did not reach the level of significance due to the small number of patients ( $p=0.08$ ). LVAD-implantation alone improved survival of patients suffering from moderate PH ( $p=0.045$ , vs. severe PH). Surgical correction of tricuspid regurgitation concomitant or before LVAD implantation improves early survival in patients suffering from severe PH when compared to LVAD implantation alone. Patients suffering from severe PH tend to benefit more from TVr than those suffering from moderate PH.

## Keywords

Cardiac assist and artificial heart, tricuspid valve repair, LVAD implantation, tricuspid valve regurgitation, pulmonary hypertension, artificial kidney, apheresis and detoxification techniques, congestive heart failure, artificial kidney, apheresis and detoxification techniques

Date received: 23 June 2022; accepted: 2 November 2022

## Introduction

Left ventricular assist devices (LVAD) are increasingly used for the management of patients with end-stage heart failure (HF). Although quality of life is generally improved with this therapy, acute right ventricular (RV) failure is an unresolved problem limiting the potential for survival among patients supported by LVAD.

Although LVADs are applicable in patients with both, fixed or not immediately reversible pulmonary hypertension (PH),<sup>1</sup> reversibility of the RV dysfunction is not always possible with LVAD and a subset of patients are

left with persisted PH and RV dysfunction, which both are associated with adverse outcomes including increased mortality.<sup>2,3</sup> Moreover, the presence of severe tricuspid valve regurgitation among patients with advanced heart

Department of Cardiac Surgery, Philipps University, Marburg, Germany

### Corresponding author:

Terézia B Andrásí, Department of Cardiac Surgery, Philipps University of Marburg, Baldingerstr. 1, 35043 Marburg, Germany.

Email: terezia.andrasi@med.uni-marburg.de



failure is associated with clinical manifestation of RV failure after LVAD implantation, and the related TV regurgitation (TVR) is not ameliorated with current generation devices.<sup>4-8</sup> Moderate and severe residual TVR after LVAD is associated with adverse clinical outcome.<sup>9</sup>

The optimal management of TVR in patients undergoing LVAD implantation is controversial and the results of tricuspid valve repair or replacement simultaneous with LVAD implantation have been mixed.<sup>6,7,10-13</sup> A study on the INTERMACS database revealed that significant TVR is associated with a poorer long-term survival after LVAD implant and concomitant TV repair (TVr) does not ameliorate this effect.<sup>6</sup> Oppositely, an analysis of the STS database<sup>7</sup> reported that performing concurrent TV procedures does not result in any differences in operative mortality or subsequent RVAD insertion, but it is associated with significantly greater intensive care unit stay, hospital stay, transfusion requirements, renal failure, and reoperation.

While TVr may play a role in improving RV function and reverse the adverse venous congestion, it remains unclear whether in the presence of severe tricuspid regurgitation valve repair is always meaningful.

The aim of our study is to assess the efficacy and safety of TVr performed concomitant to LVAD implantation in patients with significant end stage heart failure, PH, and TVR.

## Patients and methods

### Patient cohort

Medical records from consecutive adult patients who underwent durable LVAD implantation from September 2015 to February 2017 were examined. Data were collected from the hospital medical records and individual chart reviews.

### Definitions

Grading and definitions of RV dysfunction and TVR were obtained according to published guidelines.<sup>14,15</sup>

### Statistical analysis

Clinical and demographic variables between the outcome groups were analyzed using Wilcoxon rank sum or *t*-test from continuous variables and chi-square or Fisher exact tests for categorical variables as appropriate.

Patient data and surgical characteristics were screened for association with in-hospital mortality by linear regression analysis in patients suffering from preoperative moderate (mean PAP  $\leq$  25 mmHg) or severe PH (mean PAP  $>$  25 mmHg).

The Kaplan-Meier method and log rank test were used to analyze survival between patient receiving TVr versus

those without TVr, and between patients suffering from severe preoperative PH versus those suffering from moderate preoperative PH after LVAD alone or after LVAD with TVr.

A *p* value  $<$  0.05 is statistical significance. All *p*-values are two-sided.

### Ethical concerns

The study design, pseudonymous data acquisition, and the data publication followed the Declaration of Helsinki.

## Results

Table 1 shows the baseline characteristics of hospital survivors and non-survivors after LVAD implantation. The LV-EF was reduced in both groups. All patients suffered from pulmonary hypertension. Whereas the mean pulmonary wedge pressure was significantly increased, the preoperative mean PAP was slightly higher in the non-survivor group, however without reaching the level of significance. Accordingly, TAPSE was also significantly decreased in non-survivors ( $p=0.039$ ).

Table 2 summarizes the surgical profiles of the patients. The majority of patients in both groups underwent previous open-heart surgery for valve or coronary disease. Significant TVI occurred mostly in the patients who were not previously operated for valve or coronary disease. A slightly higher number of the survivors received mechanical circulatory support before LVAD implantation when compared to non-survivors, however this difference was not significant. Most of the patients were already having an ICD-system at the time of LVAD implantation, which may have also enhanced the degree of TVI. Concomitant surgical procedures were performed in both groups at the time of LVAD implantation with no significant differences between groups. TV repair was performed in three survivors and four non-survivors.

Tracheostomy was more often performed in non-survivors. Non-survivors also required longer ventilation time and intensive care stay compared to survivors (Table 3).

Seven patients (29.1%) died during the hospital stay (Table 4). Whereas cardiovascular death with multiorgan dysfunction was the leading cause of death in patients who did not receive TV repair, sepsis was more frequent among patients receiving TV repair.

Linear regression analysis (Table 5) revealed that double atrioventricular valve operation performed concomitant to LVAD implantation is associated with mortality in the entire patient cohort ( $p=0.02$ ) and in patients with severe PH ( $p=0.027$ ). Moreover, cardiac operations performed concomitant with LVAD implantation increased mortality in patients with severe PH ( $p=0.04$ ). Nonetheless, isolated TVr performed concomitant with LVAD implantation did not increase mortality neither in the entire patient

**Table 1.** Preoperative data.

|                        | Survivors       | Non-survivors   | p-Value |
|------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Nr. of Patients        | 17              | 7               |         |
| Age (Mean $\pm$ SD)    | 66.6 $\pm$ 11.4 | 70.2 $\pm$ 8.1  | 0.457   |
| Age >60 (%)            | 13 (76.2)       | 6 (89.5)        | 1.000   |
| Male gender (%)        | 14 (82.4)       | 5 (71.4)        | 0.608   |
| Art. hypertension (%)  | 16 (95.2)       | 4 (68.4)        | 0.076   |
| Diabetes mellitus (%)  | 3 (17.6)        | 0               | 0.529   |
| Renal disease (%)      | 8 (47.1)        | 6 (85.7)        | 0.172   |
| Dialysis (%)           | 5 (29.4)        | 1 (14.3)        | 0.629   |
| Mean PAP (mmHg)        | 29.8 $\pm$ 12.2 | 37.0 $\pm$ 9.6  | 0.179   |
| mPWP (mmHg)            | 10.8 $\pm$ 3.2  | 14.4 $\pm$ 2.3  | 0.013   |
| TAPSE (mm)             | 17.8 $\pm$ 3.8  | 22.8 $\pm$ 6.6  | 0.039   |
| RVEDD/LVEDD            | 0.71 $\pm$ 0.08 | 0.73 $\pm$ 0.07 | 0.333   |
| Tricuspid Annulus (mm) | 39.8 $\pm$ 3.8  | 42.0 $\pm$ 3.4  | 0.099   |
| TVR II°-III° (%)       | 11 (64.7)       | 6 (89.5)        | 0.384   |
| LV-EF (%)              | 15.9 $\pm$ 5.3  | 13.6 $\pm$ 3.8  | 0.311   |
| Pre-OP CPR (%)         | 6 (35.3)        | 3 (42.9)        | 0.539   |
| Pre-OP Shock (%)       | 9 (52.9)        | 3 (42.9)        | 0.999   |

PAP: pulmonary arterial pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RVEDD/LVEDD: right ventricular end-diastolic diameter and left ventricular end-diastolic diameter ration; TVR: tricuspid valve regurgitation; LF-EF: left ventricular ejection fraction; CPR: cardiopulmonary resuscitation. Continuous data are presented as the mean  $\pm$  standard deviation; categorical data are given as the number (percentage).  $p < 0.05$  is statistically significant.

**Table 2.** Surgical characteristics.

|                            | Survivors | Non-survivors | p-Value |
|----------------------------|-----------|---------------|---------|
| Nr. of patients            | 17        | 7             |         |
| Previous operations (%)    | 10 (58.8) | 6 (85.7)      | 0.352   |
| CABG                       | 3 (17.6)  | 1 (14.3)      | 1.000   |
| AV-op                      | 2 (11.8)  | 0             | 1.000   |
| MV-op                      | 3 (17.6)  | 1 (14.3)      | 1.000   |
| TV-op                      | 1 (5.9)   | 1 (14.3)      | 0.507   |
| ICD                        | 7 (41.2)  | 5 (71.4)      | 0.371   |
| Pre-OP ECMO                | 6 (35.3)  | 2 (28.6)      | 1.000   |
| Pre-OP Impella             | 6 (35.3)  | 0.0           | 0.130   |
| Concomitant operations (%) | 3 (17.6)  | 5 (71.4)      | 0.021   |
| CABG                       | 1 (5.9)   | 1 (14.3)      | 0.507   |
| TV-op                      | 2 (11.8)  | 3 (42.9)      | 0.127   |
| MV-op                      | 0 (11.8)  | 1 (14.3)      | 0.292   |
| ECMO                       | 1 (5.9)   | 2 (28.6)      | 0.194   |

CABG: coronary artery bypass grafting; op: operation; AV: aortic valve; MV: mitral valve; TV: tricuspid valve; ICD: internal cardiac defibrillator; ECMO: extracorporeal membrane oxygenator.

Categorical data are given as the number (percentage).  $p < 0.05$  is statistically significant

cohort ( $p = 0.569$ ) nor in patients with severe PH ( $p = 0.433$ ). Similarly, preoperative patient characteristics were not associated with mortality (Table 6).

The Kaplan–Meier analyses revealed no significant differences in mortality between patients receiving LVAD and LVAD with TVr (Figure 1(a)). In patients suffering from moderate PH, survival tended to be better with LVAD alone (Figure 1(b)), whereas in patients suffering from

severe PH, survival tended to be better after LVAD with TVr (Figure 1(c)).

In the subgroup receiving LVAD with TVr (Figure 2(a)), patients suffering from severe PH showed better survival than patients suffering from moderate PH, however this difference did not reach the level of significance ( $p = 0.08$ ) due to the small number of patients. In the subgroup receiving LVAD alone (Figure 2(b)), patients suffering from

**Table 3.** Postoperative outcome.

|                     | Survivors   | Non-survivors | p-Value |
|---------------------|-------------|---------------|---------|
| Nr. of Patients     | 17          | 7             |         |
| Re-Thoracotomy      | 2 (11.8)    | 4 (57.1)      |         |
| Bleeding            | 2 (11.8)    | 2 (28.6)      | 0.552   |
| LVAD Dysfunction    | 0           | 2 (28.6)      | 0.076   |
| Dialysis            | 4 (23.5)    | 3 (42.9)      | 0.374   |
| Sepsis              | 4 (23.5)    | 4 (57.1)      | 0.167   |
| Tracheotomy         | 0           | 4 (57.1)      | 0.003   |
| TIA/Stroke          | 8 (47.1)    | 5 (71.4)      | 0.386   |
| Intubation Time (d) | 3.2 ± 2.5   | 11.6 ± 11.1   | 0.005   |
| ICU Stay (d)        | 12.4 ± 9.8  | 34.3 ± 34.0   | 0.021   |
| Hospital Stay (d)   | 33.5 ± 23.8 | 47.3 ± 35.5   | 0.276   |

**Table 4.** Cause of death.

|                     | All (%)  | Without TVr | With TVr |
|---------------------|----------|-------------|----------|
| Nr. of patients     | 7        | 3           | 4        |
| Cardiac failure     | 6 (85.7) | 3           | 3        |
| Sepsis              | 4 (57.1) | 1           | 3        |
| Multi-organ failure | 6 (85.7) | 2           | 4        |

moderate PH had a superior survival than those suffering from severe PH ( $p=0.045$ ).

## Discussion

We aimed to assess the efficacy and safety of tricuspid valve repair performed concomitant to LVAD implantation. There are two main findings of our study: (i) TVr performed concomitant with LVAD implantation does not increase mortality in patients suffering from end-stage heart failure, and (ii) LVAD implantation is associated with increased early mortality when performed without TVr in patients suffering from severe PH.

Pre-operative evaluation of tricuspid valve regurgitation and right ventricular geometry in patients with end-stage left heart failure is thought to help selecting patients for LVAD, LVAD with TV repair, or from mechanical biventricular support (BIVAD). However, to date there are no established quantifiable parameters that would indicate which of these approaches would be the most adequate therapeutic choice in patients with associated right ventricular dysfunction.

Moderate or severe tricuspid valve regurgitation frequently occurs in combination with left-sided myocardial disease<sup>5-7</sup> and makes accurate echocardiographic determination of RV dysfunction difficult because RV unloading as a result of TVR may be misleading. Cardiac magnetic resonance (MR) is the gold standard for the assessment of RV function.<sup>16</sup> However, critical patients with end-stage HF are often depending of pharmacological or mechanical hemodynamic support such as continuous catecholamine

**Table 5.** Covariant factors for mortality.

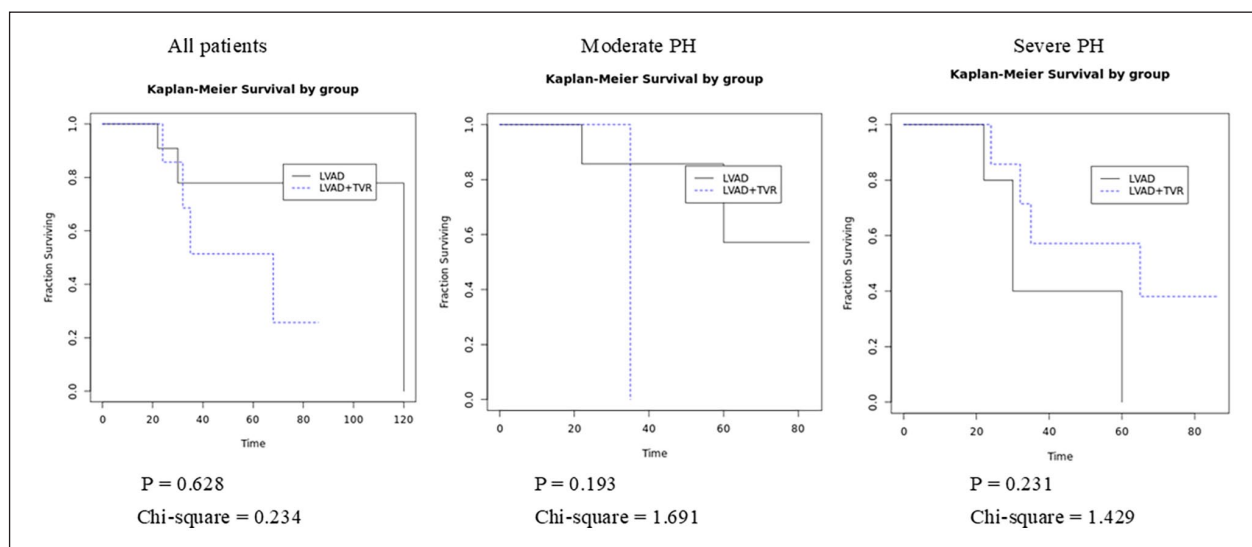
|                            | Correl. Coeff. | p-Value |
|----------------------------|----------------|---------|
| Entire cohort (n=24)       |                |         |
| Mean PAP: 31.14 ± 4.6 mmHg |                |         |
| Mortality after LVAD vs.   |                |         |
| pre-OP LV-EF               | -0.265         | 0.211   |
| pre-OP mean PAP            | 0.119          | 0.510   |
| previous Shock             | 0.038          | 0.190   |
| previous ICD Implantation  | 0.275          | 0.859   |
| previous TVr               | 0.138          | 0.436   |
| previous MVR               | -0.103         | 0.562   |
| concomitant Operation      | 0.324          | 0.122   |
| concomitant TVr            | 0.395          | 0.056   |
| concomitant MVR            | 0.312          | 0.072   |
| concomitant TVR + MVR      | 0.469          | 0.020   |
| High PHT (n=15)            |                |         |
| Mean PAP: 36.53 ± 7.3 mmHg |                |         |
| Mortality after LVAD vs.   |                |         |
| pre-OP LV-EF               | -0.263         | 0.409   |
| pre-OP mean PAP            | -0.094         | 0.771   |
| previous Shock             | 0.354          | 0.304   |
| previous ICD Implantation  | 0.239          | 0.454   |
| previous TVR               | 0.158          | 0.624   |
| previous MVR               | 0              | -       |
| concomitant Operation      | 0.598          | 0.040   |
| concomitant TVR            | 0.478          | 0.058   |
| concomitant MVR            | 0.408          | 0.188   |
| concomitant TVR + MVR      | 0.632          | 0.027   |

therapy, Impella or ECMO, which either limit the value of the findings or contraindicate the conduction of a Cardio-MR examination. In our study, as many as 55% of the patients were bridged with mechanical support (eight ECMO, six Impella) before the LVAD implantation (Table 2) and right heart catheterization under Impella or ECMO would also reveal unreliable hemodynamic data on RV function.

The assessment and quantification of the functional and morphologic components of TVR in patients

**Table 6.** Linear regression analysis of covariates for mortality.

|                              | Slope        | 95% CI<br>LL/UL | R <sup>2</sup> | p-Value |
|------------------------------|--------------|-----------------|----------------|---------|
| Entire Cohort (n = 24)       |              |                 |                |         |
| Mean PAP: 30.25 ± 10.82 mmHg |              |                 |                |         |
| Mortality after LVAD vs.     |              |                 |                |         |
| pre-OP LV-EF                 | -2.96 ± 2.05 | -7.21/1.30      | 0.086          | 0.164   |
| pre-OP mean PAP              | 3.1 ± 4.9    | -7.04/13.3      | 0.018          | 0.530   |
| previous Shock               | 0.04 ± 0.23  | -0.44/0.53      | 0.001          | 0.859   |
| previous ICD Implantation    | 0.30 ± 0.23  | -0.17/0.77      | 0.076          | 0.193   |
| previous TVR                 | 0.08 ± 0.13  | -0.18/0.35      | 0.019          | 0.520   |
| previous MVR                 | -0.09 ± 0.19 | -0.49/0.30      | 0.011          | 0.631   |
| concomitant Operation        | 0.34 ± 0.21  | -0.10/0.77      | 0.105          | 0.122   |
| concomitant TVR              | 0.11 ± 0.19  | -0.28/0.50      | 0.015          | 0.569   |
| concomitant TVR + MVR        | 0.3 ± 0.1    | 0.05/0.52       | 0.221          | 0.020   |
| Severe PHT (n = 12)          |              |                 |                |         |
| Mean PAP: 39.08 ± 8.48 mmHg  |              |                 |                |         |
| Mortality after LVAD vs.     |              |                 |                |         |
| pre-OP LV-EF                 | -3.38 ± 3.91 | -12.09/5.34     | 0.069          | 0.408   |
| pre-OP mean PAP              | -1.63 ± 5.42 | -13.70/10.45    | 0.009          | 0.771   |
| previous Shock               | 0.38 ± 0.31  | -0.32/1.07      | 0.125          | 0.259   |
| previous ICD Implantation    | 0.25 ± 0.32  | -0.47/0.97      | 0.057          | 0.454   |
| previous TVR                 | 0.13 ± 0.25  | -0.43/0.68      | 0.025          | 0.624   |
| concomitant Operation        | 0.63 ± 0.27  | 0.03/1.22       | 0.357          | 0.040   |
| concomitant TVR              | 0.25 ± 0.30  | -0.43/0.93      | 0.062          | 0.433   |
| concomitant TVR + MVR        | 0.50 ± 0.19  | 0.069/0.93      | 0.400          | 0.027   |

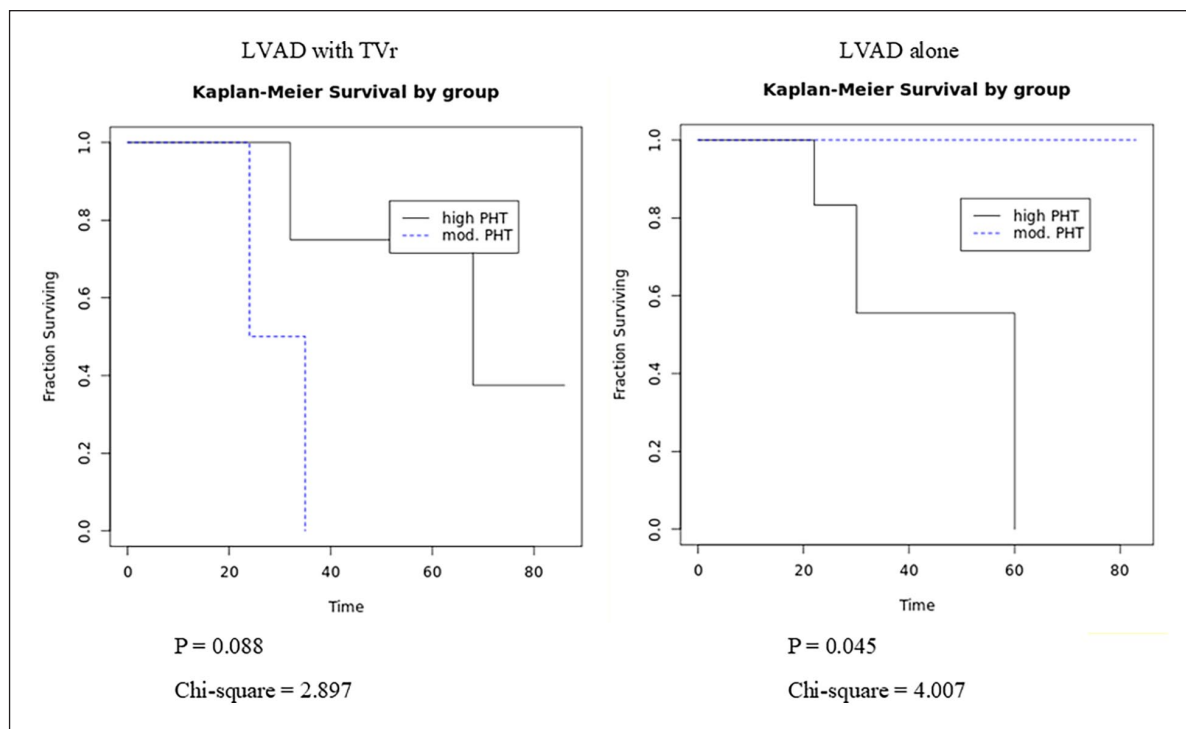
**Figure 1.** Survival by pulmonary hypertension.

Survival of patients receiving LVAD alone versus LVAD with TVr in presence of moderate or severe PH.

suffering from end-stage HF and severe PH remains difficult and controversy persists regarding the best treatment approach.<sup>15</sup>

LVAD favorably reduces left-sided filling pressures, thereby lowering pulmonary arterial and right ventricular systolic pressures. In concert, these mechanisms should diminish the degree of TVR and improve RV function after

LVAD implantation.<sup>17,18</sup> Nonetheless, immediately following LVAD implantation, a marked increase in systemic venous return due to enhanced cardiac output and an eventual intraoperative volume substitution elevate RV preload. As a result, RV work must dramatically increase to maintain cardiac output. Thus, LVAD insertion can also produce unfavorable geometric changes that may worsen RV



**Figure 2.** Survival by type of surgical procedure.

Survival of patients with severe vs. moderate PH receiving LVAD alone or LVAD with TVr.

performance. Finally yet importantly, the RV relies heavily on the LV contribution to septal functioned contractility, a reliance that is enhanced in the presence of severe RV dysfunction or PH.<sup>19–21</sup> During LVAD support, the combination of decreased LV contractility and increased RV free wall to septal distance due to LV unloading reduces RV contractility<sup>21</sup> and the RV work facing an elevated preload can only be maintained through a reduction in RV afterload (p. 11). Thus, although pulmonary artery compliance improves rapidly after LVAD implantation, RV failure after LVAD implantation may remain a significant problem. Previous studies showed that concomitant TVR Gr III or IV caused LVAD failure after implantation<sup>10,22</sup>: among patients with TVR Grade III-IV, 75% developed RV failure as compared with 12% in patients with TVR I-II (OR=4.7,  $p=0.012$ ).<sup>22</sup>

Relying on the findings of our present study, we comply with the concept that TVR in patients with left-ventricular dysfunction has two components: a functional TVR that is a consequence of the elevated PAP and cannot be modified by TV procedure<sup>19</sup> and a morphologic TVR that is the consequence of geometric alterations caused by RV dilatation, distortion of the subvalvular apparatus, tricuspid annular dilatation, or a combination of these factors,<sup>22</sup> and which can be treated with TV annuloplasty or valve replacement. These mechanisms are particularly relevant in the light of recent data indicating that the RV is highly sensitive to afterload stress early after LVAD implant.<sup>23,24</sup>

The mixed pathophysiology of the tricuspid regurgitation associated to end-stage HF would explain why the presence of PH in patients with left-ventricular dysfunction is a marker of poor prognosis.<sup>3,12,28</sup>

Nonetheless, the benefits of concomitant valve repair with or without myocardial revascularization at the time of LVAD implantation are yet not proven. Unexpectedly, the results of our study revealed by linear regression analyses (Table 5) that concomitant cardiac surgery at the time of LVAD implantation—including double atrioventricular valve repair and myocardial revascularization—is associated with increased mortality, especially in patients with severe PH, whereas TVr alone concomitant to LVAD implantation does not increase mortality. In addition, the results of the Kaplan Meier analyses (Figure 2) suggest that whereas LVAD implantation alone yields better survival in patients with moderate PH, LVAD with TVr seems more reasonable in patients suffering from severe PH.

These findings are in accordance with the previous study of Kirshan et al.<sup>25</sup> who reported no difference in outcome including mortality between patients treated solely with LVAD and patients receiving simultaneous tricuspid annuloplasty. Similarly, Maltais et al.<sup>26</sup> reported similar survival between patients undergoing simultaneous TVr with LVAD compared to those receiving LVAD alone.

Therefore, our results clearly show that in presence of severe PH with pre- and postcapillary components, tricuspid valve annuloplasty may yield a favorable outcome.



Moreover, our results suggest that tricuspid regurgitation in the case of end-stage HF with moderate PH is mostly functional, and might not require tricuspid valve annuloplasty.

In a simulation study of Shehab et al.,<sup>27</sup> addition of RVAD to LVAD in order to treat RV failure was not necessary, since LVAD provided sufficient hemodynamic support in the setting of concomitant severe MI and TI, and a BIVAD support had only enhanced the systemic flow. The presence of PH was however, neglected and the considered TVR was purely morphological without a functional component.

In consent, our study reveals that in patients suffering of severe PH, LVAD with TV repair tended to yield better survival than the implantation of LVAD alone (Figure 1(c)). Importantly, adding TV repair to LVAD-implantation did not increase early mortality (Figure 1).

### Limitations

This is an observational, retrospective single-center study with a low number of enrolled patients. Given the size of the dataset we were not able to analyze and determine a cut-off value of PH or other preoperative patterns of PAP as being predictive of increased mortality or postoperative RV failure after LAVD implantation.

### Conclusion

Surgical correction of tricuspid regurgitation concomitant or before LVAD implantation improves early survival in patients suffering from severe PH when compared to LVAD implantation alone.

Patients suffering from severe PH tend to benefit more from TVr than those suffering from moderate PH. TVr procedures concomitant to LVAD-implantation did not increase mortality and did not worsened RV function.

### Acknowledgements

We thank Dr Jürgen Graf and Prof Dr Ardawan J. Rastan for the availability of the medical records.

### Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### ORCID iD

Terézia B András  <https://orcid.org/0000-0001-7808-9226>

### Prior presentation

Annual Meeting of the German Society of Thoracic, Cardiac and Vascular Surgery (DGTHG) 2020, Wiesbaden, Germany.

### References

- Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 689–695.
- Sparrow CT, LaRue SJ and Schilling JD. Intersection of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in patients on left ventricular assist device support: is there a role for pulmonary vasodilators? *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004255.
- Ali HR, Kiernan MS, Choudhary G, et al. Right ventricular failure post-implantation of left ventricular assist device: prevalence, pathophysiology, and predictors. *ASAIO J* 2020; 66: 610–619.
- Dang NC, Topkara VK, Mercado M, et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1–6.
- Hung J, Koelling T, Semigran MJ, et al. Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic-dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1301–3, A10.
- Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524–529.
- Neuhold S, Huelsmann M, Pernicka E, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with chronic heart failure: unexpected findings of a long-term observational study. *Eur Heart J* 2013; 34: 844–852.
- Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1316–1324.
- Piacentino V3rd, Ganapathi AM, Stafford-Smith M, et al. Utility of concomitant tricuspid valve procedures for patients undergoing implantation of a continuous-flow left ventricular device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1217–1221.
- Barac YD, Nicoara A, Bishawi M, et al. Durability and efficacy of tricuspid valve repair in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 141–150.
- Imamura T, Narang N, Nnanabu J, et al. Hemodynamics of concomitant tricuspid valve procedures at LVAD implantation. *J Card Surg* 2019; 34: 1511–1518.
- Pinney SP. The role of tricuspid valve repair and replacement in right heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 288–295.
- Robertson JO, Grau-Sepulveda MV, Okada S, et al. Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: a Society of Thoracic Surgeons database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 609–617.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of Native Valvular Regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 303–371.

15. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, et al. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 127–132.
16. Mascherbauer J, Marzluf BA, Tufaro C, et al. Cardiac magnetic resonance postcontrast T1 time is associated with outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1056–1065.
17. Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, et al. Effects of the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device on right ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 209–215.
18. Gupta S, Woldendorp K, Muthiah K, et al. Normalisation of haemodynamics in patients with end-stage heart failure with continuous-flow left ventricular assist device therapy. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 963–969.
19. Santamore WP and Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 289–308.
20. Saleh S, Liakopoulos OJ and Buckberg GD. The septal motor of biventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 Suppl 1: S126–S138.
21. Klima UP, Lee MY, Guerrero JL, et al. Determinants of maximal right ventricular function: role of septal shift. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 72–80.
22. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, et al. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2331–2336.
23. Mascherbauer J and Maurer G. The forgotten valve: lessons to be learned in tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2841–2843.
24. Houston BA, Kalathiya RJ, Hsu S, et al. Right ventricular afterload sensitivity dramatically increases after left ventricular assist device implantation: A multi-center hemodynamic analysis. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 868–876.
25. Krishan K, Nair A, Pinney S, et al. Liberal use of tricuspid-valve annuloplasty during left-ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 213–217.
26. Maltais S, Topilsky Y, Tchanchaleishvili V, et al. Surgical treatment of tricuspid valve insufficiency promotes early reverse remodeling in patients with axial-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(6): 1370–1376.
27. Shehab S, Allida SM, Newton PJ, et al. Valvular regurgitation in a biventricular mock circulatory loop. *ASAIO J* 2019; 65: 551–557.
28. Agricola E, Stella S, Gullace M, et al. Impact of functional tricuspid regurgitation on heart failure and death in patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 902–908.