

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Follow - Up bei Patienten nach perkutaner
Valve - in - Valve Aortenklappenimplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Ann-Katrin Reglinde Zappe
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Vorwort:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im unten genannten Journal publiziert.

Publikation 1:

„Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves.“

Wernly, B., A.K. Zappe, A. Unbehaun, J.M. Sinning, C. Jung, W.K. Kim, S. Fichtlscherer, M. Lichtenauer, U.C. Hoppe, B. Alushi, F. Beckhoff, C. Wewetzer, M. Franz, D. Kretschmar, E. Navarese, U. Landmesser, V. Falk, and A. Lauten

Clinical Research in Cardiology (2019) 108: 83., Springer Berlin Heidelberg

<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1326-z>

Print ISSN: 1861-0684

Online ISSN: 1861-0692

Inhaltsverzeichnis

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>3</u>
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	<u>6</u>
<u>Tabellenverzeichnis</u>	<u>8</u>
<u>Abbildungsverzeichnis</u>	<u>9</u>
<u>Abstrakt (deutsch)</u>	<u>10</u>
<u>Abstract (englisch)</u>	<u>11</u>
<u>1. Einleitung</u>	<u>12</u>
1.1. Epidemiologie der Aortenklappendegeneration	12
1.2. Degeneration der biologischen Prothesen	13
1.2.1. Strukturelle Degeneration (SVD)	13
1.2.1.1. Kalzifizierung	14
1.2.1.2. Passive Kalzifizierung	14
1.2.1.3. Aktive Prozesse der Strukturellen Prothesendegeneration	14
1.2.2. Nichtstrukturelle Degeneration	15
1.2.3. Prothesenthrombosierung	16
1.3. Risikofaktoren für die Degeneration	17
1.3.1. Begünstigung der strukturellen Degeneration	17
1.4. Diagnostik	18
1.5. Therapie	18
1.6. Risiken und Komplikationen nach TAVI-ViV	19
1.6.1. Patienten - Prothesen - Mismatch	19
<u>2. Zielsetzung der Arbeit</u>	<u>23</u>

3. Material und Methoden 24

3.1.	Studiendesign	24
3.2.	Ein – und Ausschlusskriterien	24
3.3.	Präinterventionelle Parameter	25
3.4.	Echokardiographische Parameter	25
3.5.	Einteilung der chirurgischen Bioprothesen	26
3.5.1.	Gestentete Prothesen	29
3.5.2.	Nicht - gestentete Prothesen	29
3.6.	TAVI ViV - Prothesen	30
3.7.	Prozedurale Parameter	31
3.8.	TAVI ViV - Prozedur	32
3.9.	Follow Up Untersuchung nach 30 Tagen	33
3.10.	Follow Up Untersuchung nach 12 Monaten	33
3.11.	Statistische Auswertungen	33

4. Ergebnisse 35

4.1.	Patientencharakteristika	35
4.2.	Behandlungsindikation und echokardiographische Charakteristika vor TAVI - ViV	38
4.3.	Prozedurale Charakteristika	41
4.4.	Postoperative Ergebnisse	41
4.5.	Assoziation zwischen Prothesendegeneration der chirurgischen Bioprothese und dem Outcome	45
4.6.	Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen chirurgischen Prothesentypen und dem Outcome	45
4.7.	Einfluss der verschiedenen TAVI - Prothesen auf das Outcome	48
4.8.	Einfluss der inneren Diameter der SBV auf das Outcome	51
4.9.	Zusammenhang zwischen TAVI - Größe und Outcome	52
4.10.	Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion und dem Outcome	55

4.11.	Postoperative Mortalität _____	55
4.11.1.	Mortalität nach 30 Tagen _____	55
4.11.2.	Mortalität nach 12 Monaten _____	55
4.12.	Prädiktoren für eine erhöhte 12-Monats-Mortalität _____	56

5. Diskussion **59**

5.1.	Die klinische Notwendigkeit für ein interventionelles Verfahren zur Therapie degenerierter biologischer Aortenprothesen _____	59
5.2.	Klinische Parameter _____	60
5.3.	Hämodynamik nach TAVI-ViV _____	61
5.4.	Outcome der Patienten _____	63
5.5.	Diagnostik einer strukturellen Dysfunktion bei Bioprothesen _____	65
5.6.	Vergleich zur konventionellen Operation _____	65

6. Schlussfolgerung **66**

7. Zusammenfassung **68**

8. Limitationen **69**

9. Literatur- & Quellenverzeichnis **70**

Eidesstattliche Versicherung **81**

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen **82**

Lebenslauf **84**

Publikationsliste **85**

Danksagung **86**

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
ANOVA	Varianzanalyse
AÖF	Aortenklappe Öffnungsfläche
aTH	Arterielle Hypertonie
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
Bspw.	Beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
cm ²	Quadratcentimeter
CRP	C - reaktives Protein
CV	Chirurgische Prothese
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
EF	Ejektionsfraktion
EZM	Extrazelluläre Matrix
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinfarkt / Myokardinfarkt
HR	Horatio Risk
ITN	Intubationsnarkose
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LDL	Low density Lipoprotein
LV	linksventrikulär

LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
Mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilber
mPG	mittlerer Druckgradient
m ²	Quadratmeter
NYHA	New York Heart Association
NSD	Nicht Strukturelle Degeneration
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
pPG	maximaler Druckgradient
PPM	Patienten - Prothesen - Mismatch
(s)PAP	(systolischer) pulmonalarterieller Druck
S.	Seite
SBV	chirurgische Bioprothese
SD	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
s.o.	siehe oben
STS	Society of Thoracic Surgeons
SVD	Strukturelle Valve Degeneration
TAVI	Transkatheter Aortic Valve Intervention
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TIA	Transient ischämische Attacke
TV	Transcatheter Valve
ViV	Valve - in - valve
Vmax	maximale Fließgeschwindigkeit
Vs.	Versus

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Präinterventionelle Patientencharakteristika
Tabelle 2:	Echodaten präinterventionell
Tabelle 3:	30 - Tages - Outcome postinterventionell nach TAVI - ViV
Tabelle 4:	Vergleich von präinterventionellen und postinterventionellen Parametern

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Beispiele für degenerierte Bioprothesen
- Abbildung 2:** Verschiedene Valve - in - Valve Kombinationen für passend ausgewählte Sapien und CoreValve/Evolute in unterschiedlichen chirurgischen Klappenprothesen .
- Abbildung 3:** Die allgemeine Einteilung der Bioprothesen und Verschiedene chirurgische und Transkatheter Bioprothesen
- Abbildung 4:** Unterschiedliche TAVI - Prothesen der ersten und zweiten Generation
- Abbildung 5:** Mit dem Erfolg der Edwards Lifesciences und Medtronic Prothesen wurden viele weitere Klappen in verschiedenen Formen entwickelt. Die Vielversprechendsten sind hier abgebildet.
- Abbildung 6:** mPG vor und nach TAVI - ViV bei Stenose der SBV für verschiedene chirurgische Bioprothesen und ihre inneren Diameter
- Abbildung 7:** mPG prä- und postinterventionell bei Stenose der SBV für verschiedene innere Diameter der SBVs, interveniert mit verschiedenen TAVI - Prothesen .
- Abbildung 8:** mPG vor und nach TAVI - ViV bei restenosierte Bioprothesen für unterschiedliche TAVI - Prothesen in verschiedenen Größen
- Abbildung 9:** Forrest Plot für die univariate logistische Regression für die 12 - Monats - Mortalität
- Abbildung 10:** Forrest Plot für die multivariate logistische Regression für die 12 - Monats - Mortalität

Abstrakt

Hintergrund:

Die Transkatheter - Valve - in - Valve - Implantation hat sich als therapeutisches Verfahren bei degenerierten, chirurgischen Bioprothesen etabliert. Anhand eines großen deutschen Registers haben wir die prozeduralen und hämodynamischen Ergebnisse verschiedener ViV - Kombinationen untersucht.

Methoden und Ergebnisse:

Unser Register umfasst 223 Patienten (76 ± 11 Jahre, STS-Score 8.3 ± 10.1) aus 6 deutschen Zentren, bei denen eine TAVI - ViV bei Degeneration der chirurgischen Prothese durchgeführt wurde.

Bei den Patienten zeigten sich ursächlich für den Funktionsverlust der chirurgischen Klappe Stenosen ($n = 85$ (38 %)), Insuffizienzen ($n = 76$ (34 %)) oder ein kombiniertes Vitium ($n = 62$ (28 %)). Dabei gaben die Patienten zum Zeitpunkt der Intervention überwiegend (88 %, $n = 180$) Beschwerden der NYHA-Klasse \geq III an.

Postinterventionell zeigte sich eine deutliche Verbesserung der hämodynamischen Parameter mit Senkung des mittleren Druckgradienten auf durchschnittlich 15 ± 9 mmHg. Die 30 - Tages-Mortalität lag bei 11 % ($n = 22$ von 206), 4 Patienten (2 %) erlitten einen Schlaganfall und 6 Patienten (3 %) benötigten einen neuen Herzschrittmacher.

In das 1 - Jahres - Follow - Up konnten retrospektiv 155 Patienten eingeschlossen werden, die Mortalität betrug hier 24 % ($n = 37$).

Schlussfolgerung:

Das ViV - Verfahren weist eine hohe Erfolgsrate sowie sehr gute klinische Ergebnisse bei dem Großteil der Patienten auf.

Da einige Klappenkombinationen ein weniger günstiges Ergebnis zeigen ist eine gründliche Auswahl notwendig.

Abstract

Background:

Transcatheter valve implantation is an established treatment for failed aortic bioprosthetic surgical valves (SBV). We evaluated the clinical results of this technique using a large, German registry.

Methods and Results:

The German Valve-in-Valve (ViV) Registry included 223 patients with degenerated bioprosthetic valves (age 76 ± 11 years, STS-Score 8.3 ± 10.1) from 6 cardiac centers. The mode of failure was stenosis ($n = 85$ (38 %)), regurgitation ($n = 76$ (34 %)) or a combination of both ($n = 62$ (28 %)).

The majority, 88 % of all patients ($n = 180$), were in NYHA - class \geq III.

After the procedure, the overall mean gradients were 15 ± 9 mmHg and most patients had \leq 1 degree of aortic regurgitation.

At 30 - day follow - up, all - cause mortality was 11 % ($n = 22$ out of 206). Stroke occurred in 2 % ($n = 4$) of all patients, a new pacemaker was required in 3 % ($n = 6$) of pts. One - year

follow - up was available in 155 patients, with 24 % ($n = 37$) mortality of treated patients.

Conclusion:

The valve - in - valve procedure is associated with a high procedural success rate and is clinically effective in the vast majority of patients. However, as hemodynamic results are less favourable for certain SBV - TV - combinations, so appropriate TV selection is required.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der Aortenklappendegeneration

Pro Jahr werden weltweit ungefähr 280.000 Patienten mit Herzklappenprothesen versorgt [1]. Dabei werden zunehmend biologische Klappen implantiert. Zuletzt lag der Anteil biologischer Prothesen bei 80% [1, 2], da diese neben guten hämodynamischen Ergebnissen [3] im Unterschied zu mechanischen Prothesen keine lebenslange Antikoagulation aufgrund der geringeren Thrombogenität des Gewebes benötigen. Des Weiteren sinkt das Re-Interventionsrisiko durch die Möglichkeit eines minimalinvasiven Eingriffs [1, 2, 4-10].

Die Empfehlungen des „American College of Cardiology/American Heart Association“, zur Verwendung von Bioprothesen, gelten aktuell für Patienten über 65 Jahre sowie für ausgewählte jüngere Patienten [11].

Die größte Limitation des biologischen Gewebes ist seine Haltbarkeit. Umbauprozesse können zu einer strukturellen Degeneration (SVD) führen [10], sodass nach durchschnittlich 11 ± 5 Jahren [12] eine Funktionseinschränkung der Klappe auftritt, die einer erneuten Intervention bedarf [5, 7, 12]. Das größte Risiko für die Entstehung einer SVD besteht bei jungen Patienten aufgrund einer starken Aktivität des Immunsystems [1, 13-15]. Nach 10 Jahren liegt die postoperative Inzidenz für eine SVD bei 20-30% bei jungen (<40 Jahre) und <10% bei älteren Patienten [1-3, 12].

Häufig besteht dann ein stark erhöhtes Re-Operationsrisiko aufgrund vorhandener Komorbiditäten und des fortgeschrittenen Alters der Patienten [8]. Das minimalinvasive, perkutane ViV - Verfahren bietet diesem Kollektiv eine risikoarme Therapieoption [4, 16-18].

1.2 Degeneration der biologischen Prothesen

Biologische Prothesen sind aufgrund ihres natürlichen Ursprungs anfällig für degenerative Prozesse [19]. Diese werden nach den Leitlinien der Gesellschaften für Thoraxchirurgie, American Association for Thoracic Surgery, European Association for Cardio-Thoracic-Surgery (STS/AATS/EACTS) in strukturelle (SVD) und nichtstrukturelle Degeneration (NSD) unterteilt [1].

1.2.1 Strukturelle Degeneration (SVD)

Die strukturelle Degeneration (SVD) ist bei jüngeren Patienten die häufigste und bei Älteren die zweithäufigste Ursache für dysfunktionale Prothesen oder eine erneute Intervention an bzw. Explantation der Klappe [1-3, 12]. Außerdem scheinen ältere Klappenmodelle aufgrund von Konstruktionsschwächen stärker der SVD zu unterliegen [3].

Unterschieden wird zwischen kurz-, mittel- und langfristigem Auftreten der strukturellen Degeneration sowie der Pathogenese [20].

Zur strukturellen Degeneration zählt die Protheseninsuffizienz, verursacht durch einen Segelabriss („flail leaflet“) [1, 21, 22], die Dehiszenz der Klappensegel [23] sowie die durch Umbauprozesse bedingte Prothesenstenose [9, 21, 22].

Letztere ist die häufigste Manifestation der SVD und entsteht durch kalzifizierende und nicht-kalzifizierende Prozesse im Gewebe [21], die im Folgenden weiter ausgeführt werden.

Abbildung 1 (siehe S. 16) zeigt die verschiedenen Degenerationsarten an unterschiedlichen Klappenprothesen.

1.2.1.1 Kalzifizierung

Die Kalzifizierung der Klappe entsteht infolge intrinsischer Umbauprozesse durch Immunreaktionen, Lipid-assoziierte Inflammation und der Aktivierung prokalzifizierender Signalkaskaden. Unterteilt wird die Pathogenese in aktive und passive Prozesse [1]. Aufgrund der multifaktoriellen Genese kann die Degeneration sowohl an beschichteten als auch nicht beschichteten Prothesen stattfinden [20, 24].

1.2.1.2 Passive Kalzifizierung

Es gibt zwei bekannte Mechanismen, die zur passiven Gewebsmineralisierung der biologischen Prothesen beitragen:

1. Bei beschichteten Prothesen reagieren freie Aldehyd-Gruppen aus der Glutaraldehyd-Fixierung mit Phospholipiden und Calcium-Ionen aus dem Blutkreislauf, was zu einer Mineralisierung führt [25].
Diese Gewebsveränderungen konnten auch in histologischen Untersuchungen nachgewiesen werden [1, 9].
2. Die mechanische Belastung der Prothese führt zur vermehrten Degeneration des Gewebes [1].
Shetty et al. und Thubrikar et al. zeigten in ihren Arbeiten, dass frühe Kalzifizierungsprozesse überwiegend an den oberflächlichen Kollagenfasern, den Stellen mit der höchsten mechanischen Belastung, stattfinden [21, 26].

1.2.1.3 Aktive Prozesse der Strukturellen Prothesendegeneration

Die aktiven Umbauprozesse im Gewebe werden überwiegend durch Immunreaktionen und proinflammatorische Prozesse getriggert.

Dabei begünstigt die Beschichtung der Prothesen unterschiedliche Pathomechanismen [7]:

Durch die Glutaraldehyd - Fixierung wird die Immunogenität der Prothese zwar vermindert, eine Immunreaktion kann jedoch nicht vollständig verhindert werden [10, 15]. So erzeugen Endothelzellen und dendritische Zellen ein proinflammatorisches Milieu und aktivieren die humorale und zelluläre Immunantwort. Es kommt zu einer Invasion von Makrophagen, Monozyten, eosinophilen Granulozyten sowie B- und T-Lymphozyten in die Fibrosa des Implantates [15, 21, 27]. Die unbegrenzte Aufnahme von oxidierten LDL-Partikeln in die Makrophagen führt zur Bildung von Schaumzellen, welche sich in der Fibrosa des Implantates ablagern und im Verlauf zu Osteoblasten - ähnlichen Zellen transformieren. Es kommt zur Bildung von stenosierenden Plaques, ähnlich der Pathogenese der Atherosklerose [21, 27]. Eine erhöhte Permeabilität für Calcium - Ionen trägt zusätzlich zur Mineralisierung des Gewebes bei [1, 28].

Darüber hinaus begünstigen die Lipoprotein - assoziierte Phospholipase A2, das Verhältnis von ApoB/ApoA - Lipoproteinen [1, 9] und eine Erhöhung der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) ebenso eine lipidassoziierte Inflammation in bereits kalzifizierten Arealen der Klappensegel [1, 27].

Weiterhin wird die Regeneration der extrazellulären Matrix (EZM) durch die zytotoxischen Eigenschaften der Beschichtung verhindert, wodurch es zur Stabilisierung und Modifikation phosphorreicher Verbindungen in der EZM kommt. In Kombination mit einer erhöhten Calcium-Permeabilität werden so die Umbauprozesse gefördert [1].

Als weitere Ursache der SVD wird die Produktion von Metalloproteasen durch Makrophagen angenommen, die zu einem strukturellen Umbau des Klappengewebes führen [21].

1.2.2 Nichtstrukturelle Degeneration

Zu den Ursachen einer nichtstrukturellen Degeneration gehören Thrombosierungen der Klappe, Pannuseinwachsungen, Endokarditiden, paravalvuläre Insuffizienzen sowie ein Mismatch zwischen Patient und ausgewählter Prothese (PPM) [1].

1.2.3 Prothesenthrombosierung

Unter einer Prothesenthrombosierung versteht man jede Form der Thrombosierung in unmittelbarer Nähe zu oder in der Klappenprothese, die zur Stenosierung, massiven hämodynamischen Einschränkungen und/oder Okklusion der Klappe führt und nicht Folge einer Infektion ist [29, 30].

Die Inzidenz für eine solche Komplikation wird in der Literatur mit ca. 0,6 - 0,8% beschrieben [12, 29]. Dabei ist das Risiko in der frühen postinterventionellen Phase am größten und betrifft bis zu 15% aller Patienten nach Intervention [10].

Da eine Assoziation zwischen Segelthrombosierung und entzündlichen Prozessen nachgewiesen werden konnte [29], unterstützen die inflammatorischen Reaktionen nach einer Thrombosierung die Fibrosierung des Gewebes und beeinträchtigen somit die Funktion der Prothese [10].

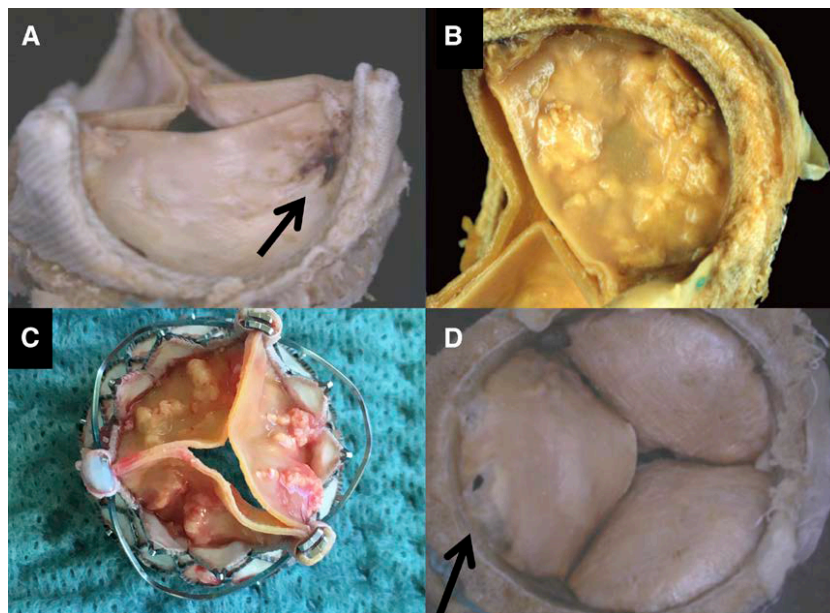


Abbildung 1 aus Dvir et al., „Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves“, *Circulation* 137(4), S.388-399, <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729>: “Beispiele für degenerierte Bioprothesen: A: Carpentier Edwards Perimount: leaflets tear. B: Carpentier - Edwards Magna Ease: Segelkalzifizierung. C: Engager THV (Medtronic): Kalzifizierung und eingeschränkte Öffnungsfläche. D: Carpentier - Edwards Perimount: leaflet tear (Sicht aus dem Ventrikel)“ (Übersetzung durch Autor) [22]

1.3 Risikofaktoren für die Degeneration

Im Allgemeinen liegt der Degeneration eine multifaktorielle Genese zugrunde. Zur aktiven Degeneration tragen verschiedene Faktoren, wie Lipidassoziierte Inflammation, Immunaktivität des Patienten, prokalzifizierende Mechanismen und protheseneigene Charakteristika bei. Außerdem ist die mechanische Belastung der Klappe ein wichtiger Risikofaktor [1].

1.3.1 Begünstigung der strukturellen Degeneration

Junge Patienten unterliegen aufgrund der starken Aktivität des Immunsystems dem größten Risiko für die Entstehung einer SVD [1, 13-15]. Nach 10 Jahren postoperativ zeigt sich eine Inzidenz für SVD von 20 - 30% bei Patienten < 40 Jahren und < 10% bei älteren Patienten [1-3, 12].

Weiterhin gelten alle Stoffwechsellagen, die zu einer Erhöhung des Calciumspiegels führen als Risikofaktoren. Hierzu zählen unter anderem eine hochgradige Niereninsuffizienz [1], ein Hyperparathyreoidismus [1, 31], Störungen des Kalziumstoffwechsels [22] sowie die Einnahme verschiedener Medikamente (z.B. Bisphosphonate) [9].

Es zeigt sich außerdem eine Korrelation zu Risikofaktoren und Pathogenese der Atherosklerose [21, 27]. Besonders bedeutend sind dabei die arterielle Hypertonie [1, 19], das Rauchen [19, 32], das metabolische Syndrom [1, 9, 19], der Diabetes mellitus [9, 33, 34], eine gestörte Glukosetoleranz oder Insulinresistenz [1, 9, 19] sowie eine Hypercholesterinämie [9, 19, 33] oder LDL - Erhöhung [1, 9]. Auch eine nachgewiesene Koronarsklerose ist mit valvulärer Sklerose assoziiert [33].

Strukturelle Charakteristika der unterschiedlichen Prothesen, wie bspw. vorhandene oder fehlende Beschichtungen, können, vor allem im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren, die Entstehung einer SVD negativ beeinflussen [20].

Weiterhin fördern prothesenassoziierte Risikofaktoren den mechanischen Stress auf die Klappe und begünstigen somit ebenfalls degenerative Prozesse [1, 10]. Wichtige Faktoren sind hier vor allem kleine Prothesendurchmesser [1, 20] sowie ein Patienten - Prothesen - Mismatch [1].

1.4 Diagnostik

Der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung der Prothesenfunktion ist die Echokardiographie. Sie liefert im Vergleich zur histologischen Diagnostik besonders genaue Ergebnisse auch bei klinisch asymptomatischen Patienten [1, 20].

Definiert ist die SVD an der Aortenklappe als Erhöhung des mPGs $> 20\text{-}30$ mmHg, einer AÖF $< 1\text{cm}^2$ oder einer intraprothetischen Insuffizienz $> 2/4$.

Eine Evaluation des Operationsergebnisses wird im postoperativen Zeitraum von 6 bis 12 Wochen empfohlen [1, 20].

1.5 Therapie

Die kausale Therapie und Mittel erster Wahl bei ausgewählten Patienten ist aktuell der chirurgische Ersatz der degenerierten Prothese oder eine TAVI - Intervention mit Implantation einer Prothese in die chirurgische Klappe.

Als Hauptindikation für den konventionellen Eingriff gilt die symptomatische Aortenklappenstenose. Hier sollte eine Intervention möglichst schnell in Betracht gezogen werden, da es derzeit keine medikamentöse Therapie mit kurativem Ansatz gibt [35].

Medikamentös steht momentan nur eine supportive, jedoch keine kausale Therapie zur Verfügung. Die inflammatorischen Umbauprozesse und Immunreaktionen [33] können durch die Einnahme von Statinen gehemmt werden, da die antiinflammatorische Wirkung und Senkung der CRP - Spiegel auch ohne relevante Senkung der Plasmalipidwerte einen Progress der SVD verzögern können. Eine endgültige Therapie der SVD kann jedoch nur durch den Ersatz der Prothese erfolgen [36].

1.6 Risiken und Komplikationen nach TAVI - ViV

Nach TAVI - Valve - in - Valve - Implantation stehen vor allem lokale vaskuläre Komplikationen im Vordergrund.

Dabei zeigten Ribeiro et al. in ihrer Arbeit ein erhöhtes Risiko für eine Koronarobstruktion bei Patienten mit vorausgegangener Implantation einer Klappenprothese [37].

Auch erhöhte postinterventionelle Druckgradienten gelten als Limitation des ViV - Verfahrens [38, 39], eine postinterventionelle Insuffizienz konnte bisher selten beobachtet werden [39]. Die Abbildung 2 (siehe S.20-22) zeigt verschiedene ViV - Kombinationen in normaler und fluoroskopischer Ansicht.

1.6.1 Patienten - Prothesen - Mismatch

Das hämodynamische Ergebnis nach einer Klappenimplantation ist häufig durch die Größe der Prothese limitiert [40]. Der kleine innere Durchmesser sowie der unelastische Stent der chirurgischen Klappen prädisponieren für eine Fehlentscheidung bezüglich der neuen Klappengröße [41].

Ist diese im Verhältnis zur Körperoberfläche des Patienten zu klein, spricht man von einem Patienten - Prothesen - Mismatch (PPM) [40]. Eine solche Diskrepanz kann das Mortalitätsrisiko der Patienten erhöhen [41].

Als moderates PPM wird von Pibarot et al. eine AÖF von $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ - $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bzw. ein schweres PPM bei einer AÖF von $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ beschrieben [42].

Nach ViV - Verfahren wurden mehrere Fälle von verbliebenen Stenosen oder erhöhten transvalvulären Gradienten und kleinen Öffnungsflächen beobachtet [40, 43]. Daher wird bei Prothesen mit einer Größe $\leq 23 \text{ mm}$ eine ViV - Therapie nur bei Patienten mit einer Körperoberfläche $< 1,80 \text{ m}^2$ empfohlen [40].

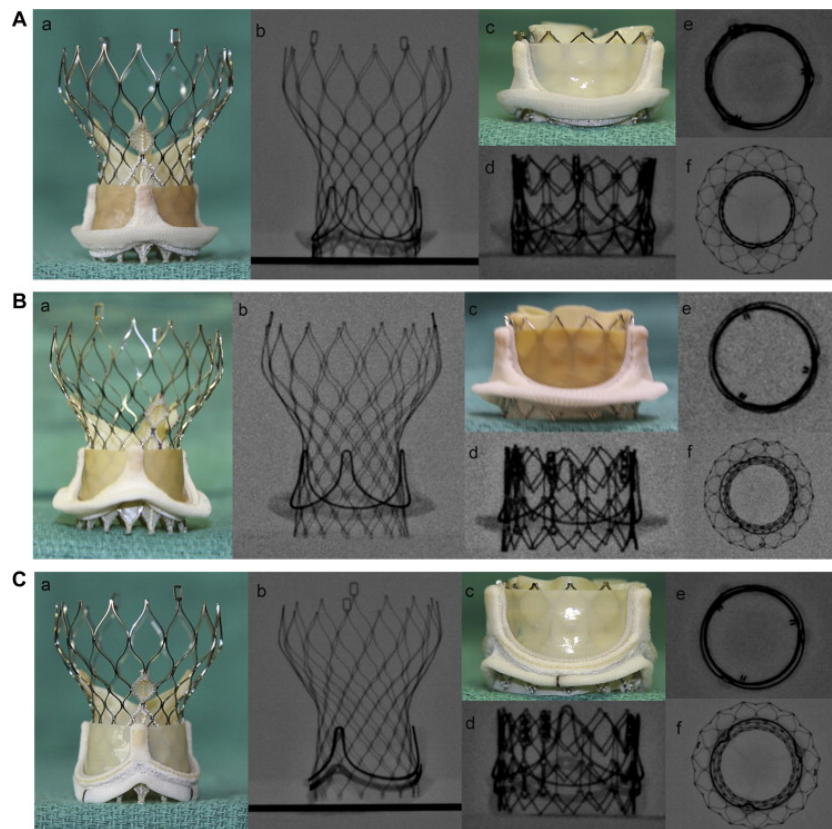


Abbildung 2 aus “Fluoroscopic Guide to an Ideal Implant Position for Sapien XT and CoreValve During a Valve-in-Valve Procedure” (Bapat et al.):

“Verschiedene Valve - in - Valve Kombinationen für passend ausgewählte Sapien und CoreValve/Evolute in unterschiedlichen chirurgischen Klappenprothesen. Jedes Bild (A) bis (L) hat 6 Teile: a und b zeigen das seitliche Profil der implantierten CoreValve in optimaler Position; c und d zeigen die Sapien XT in optimaler Position; e zeigt die fluoroskopische Darstellung der Sapien XT nach der Implantation; f zeigt die fluoroskopische Darstellung der CoreValve nach Implantation. **(A)** Perimount 2725; **(B)** Perimount 2700; **(C)** Magna; **(D)** CE; **(E)** CE SAV Porcine; **(F)** Trifecta (St. Jude Medical); **(G)** Hancock II (Medtronic); **(H)** Epic; **(I)** Epic supra; **(J)** Soprano (Sorin, Milan, Italy); **(K)** Mitroflow (Sorin); **(L)** Mosaic.” (Übersetzung durch Autor) [44]

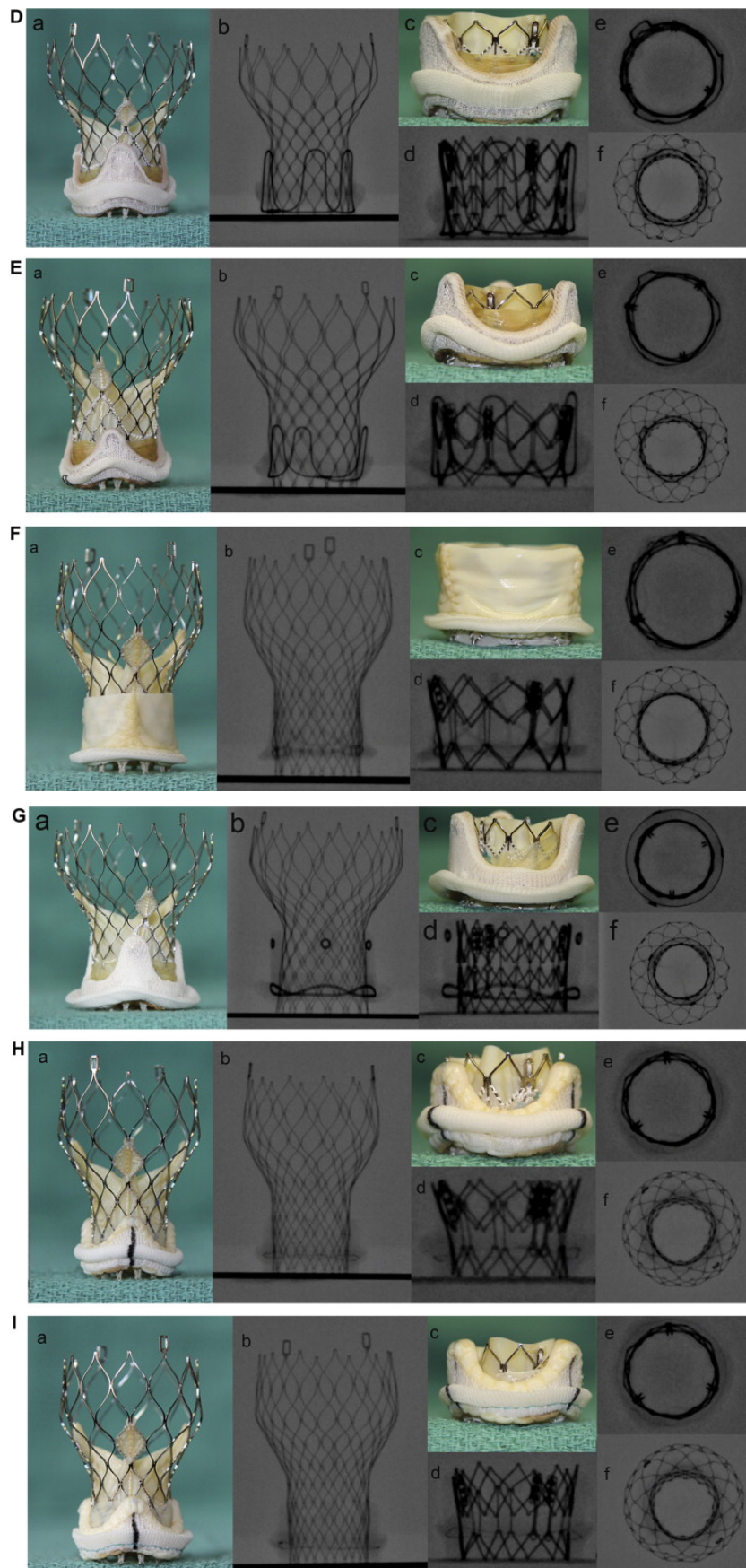


Abbildung 2: Fortsetzung [44]

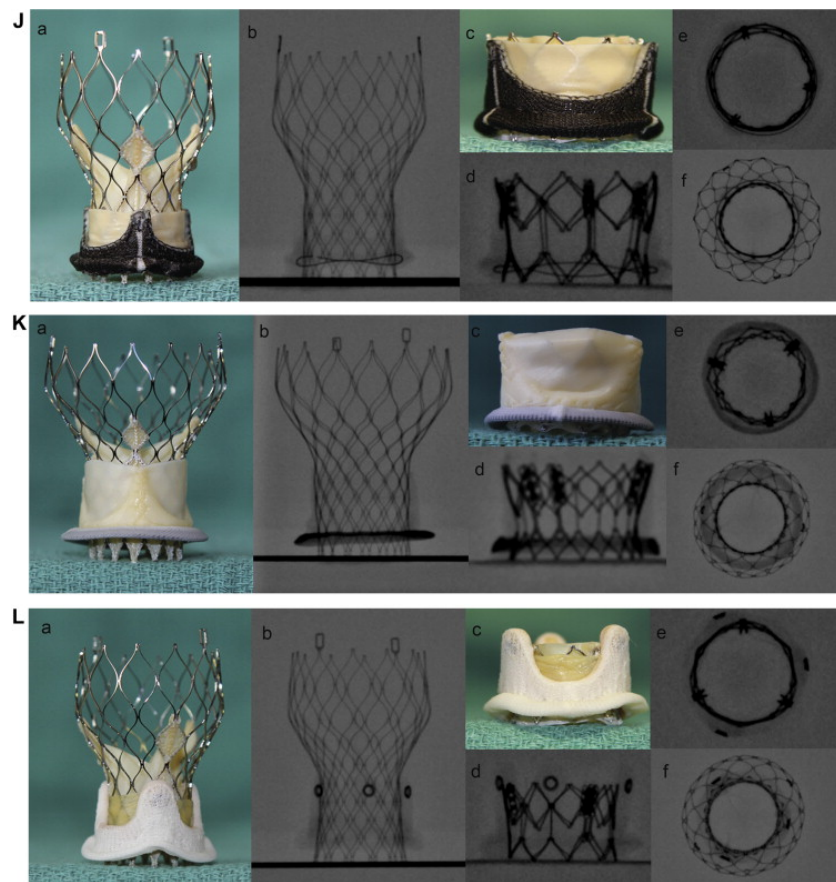


Abbildung 2: Fortsetzung [44]

2 Zielsetzung der Arbeit

Mit dem perkutanen Klappenersatz im ViV - Verfahren etabliert sich eine neue Methode, die vor allem bei Hochrisikopatienten eine neue Therapieoption bietet. Bisher gibt es nur wenige Informationen über Kurz- und Langzeitergebnisse wie dem klinischen Ergebnis der Patienten und der Funktionalität der Klappe.

Daher war das Ziel unserer Arbeit die retrospektive Erstellung eines deutschen ViV - Registers, mit dessen Hilfe das prozedurale und postinterventionelle Resultat dargestellt werden konnte. Besonderen Wert legten wir auf die hämodynamischen Parameter bei unterschiedlichen chirurgisch- biologischen Prothesenkombinationen.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich die Funktionalität sowie die Hämodynamik der Prothese und die klinischen Parameter schon kurz nach der Intervention verbessern und diese Effekte auch in einem längeren Follow - Up erhalten werden können.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Nach Zustimmung der Ethikkommission aller beteiligten Zentren erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine retrospektive Datenanalyse von insgesamt 223 Patienten, die an der Charité Berlin, dem Deutschen Herzzentrum Berlin sowie den Universitätskliniken Bonn, Düsseldorf, Frankfurt (Main) und dem Herzzentrum in Bad Nauheim behandelt wurden.

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten zwischen 2007 und 2017 eine minimalinvasive ViV - TAVI in eine degenerierte biologische Prothese.

Die jeweiligen Patientenakten und Befunde wurden zur Datenerhebung gesichtet oder entsprechende Patientendaten von den Kollegen übermittelt.

Als primäre Endpunkte definierten wir die 30 - Tages- sowie die 12 - Monats - Mortalität. Prozedurale Charakteristika wie Zugangsweg, Prothesentyp und -kombination, Prothesenfunktion und Interventionserfolg sowie hämodynamische Ergebnisse und postinterventionelle Komplikationen wie bspw. Myokardinfarkt, Schlaganfall, akute Niereninsuffizienz, Blutungen, vaskuläre Komplikationen oder Schrittmacherimplantation setzten wir uns als sekundäre Endpunkte.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In unserer Arbeit wurden alle Patienten der jeweiligen Zentren berücksichtigt, bei denen zwischen 2007 und 2017 eine TAVI - ViV in eine degenerierte chirurgische Aortenprothese erfolgte.

Dabei wurden auch Patienten eingeschlossen, die bereits mehr als eine chirurgische Vorbehandlung an der Aortenklappe erhalten haben.

Erfolgte zur Therapie des Vitiums lediglich eine Ballondilatation der Prothese, führte dies zum Ausschluss aus unserer Studie.

Ein erneutes chirurgisches Vorgehen wurde vor der Intervention in interdisziplinärer Entscheidung, aufgrund des Patientenalters, der komplexen Morbidität oder eines erhöhten Operationsrisikos, ausgeschlossen.

Insgesamt handelt es sich um ein Kollektiv aus 223 Patienten (93 weiblich und 130 männlich) im durchschnittlichen Alter von 76 ± 11 Jahren.

3.3 Präinterventionelle Parameter

Zur präinterventionellen Riskoevaluation analysierten wir die folgenden Parameter: Geschlecht und Alter bei Intervention sowie Körpergröße (cm) und -gewicht (kg). Als relevante Begleiterkrankungen erfassten wir Diabetes mellitus Typ 2 (DM2), Arterielle Hypertonie (aTH), KHK (1-3), vorausgegangener Myokardinfarkt (MI) und/oder Schlaganfall, pAVK, COPD, Niereninsuffizienz (Kreatinin (mg/dl) und GFR (%)) sowie stattgehabte kardiale Voroperationen.

Die Einschätzung des Operationsrisikos erfolgte mittels EuroScore, die klinische Symptomatik der Patienten wurde nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt. Zur Beurteilung der Morbidität verwendeten wir den STS-Score sowie den EuroScore.

3.4 Echokardiographische Parameter

Da die Echokardiographie der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung der Klappenfunktion ist, nutzten wir prä- und postoperativ vorliegende Befunde zur Datenerhebung.

Wir erhoben folgende, für uns relevante Parameter der präoperativen echokardiographischen Messungen:

Art und Größe der Prothese, Diameter und Öffnungsfläche der Aortenklappe, Funktion der Aortenklappe, Art und Schwere der Degeneration, mittlerer und maximaler Druckgradient über der Aortenklappe, maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, systolische Herzfunktion (planimetrische LVEF in %) und falls vorhanden, die Schwere der begleitenden Klappenvitien.

Nach Implantation erfolgte die genaue Auswertung nach Einteilung in die verschiedenen

Klappenkombinationen. Hier beurteilten wir die mittleren und maximalen Druckgradienten sowie die maximale Flussgeschwindigkeit über der ViV - Prothese, das Ausmaß paravalvulärer Leckagen bzw. das Vorhandensein einer Protheseninsuffizienz sowie die systolische Herzfunktion (LVEF in %).

3.5 Einteilung der chirurgischen Bioprothesen

Da bei der ViV - Intervention keine Explantation der alten Prothese durchgeführt wird, ist der Aufbau der chirurgischen Klappe für die Implantation von großer Bedeutung.

Die Auswahl einer optimalen Prothese für die vorhandene chirurgische Klappe ermöglicht eine bestmögliche Risikoreduktion für unerwünschte Nebenwirkungen [44]. Eine genaue Evaluation der chirurgischen Prothesen ist daher für den Therapieerfolg entscheidend.

Im Allgemeinen bestehen die Bioprothesen aus humoralem oder tierischem Gewebe, wobei überwiegend letztere implantiert werden. Bei diesen Xenografts erfolgt eine Unterteilung in gestentete und nicht - gestentete Prothesen, woraus sich unterschiedliche Klappeneigenschaften ergeben.

Um die Immunogenität der Prothese zu senken, erhalten viele Xenografts eine Beschichtung aus Glutaraldehyd [29].

In Abbildung 3 (siehe S.27) sind verschiedene chirurgische Prothesen abgebildet und entsprechend eingeteilt.

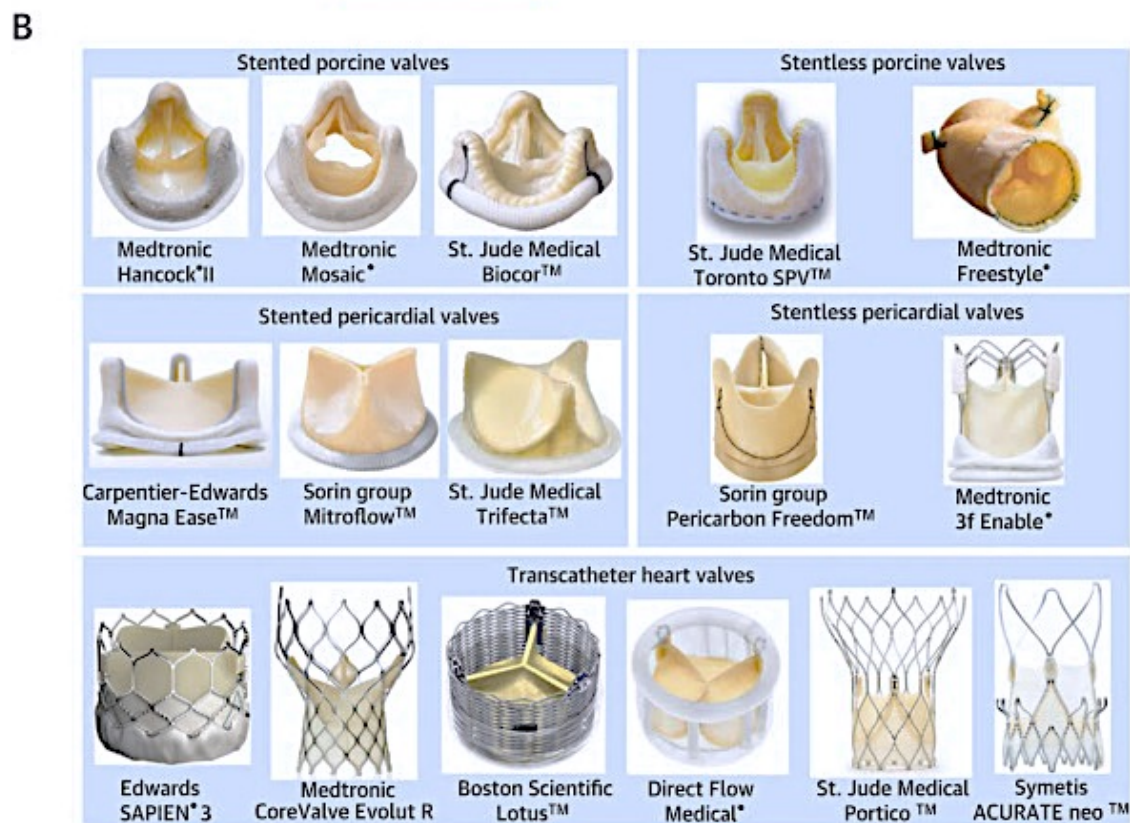
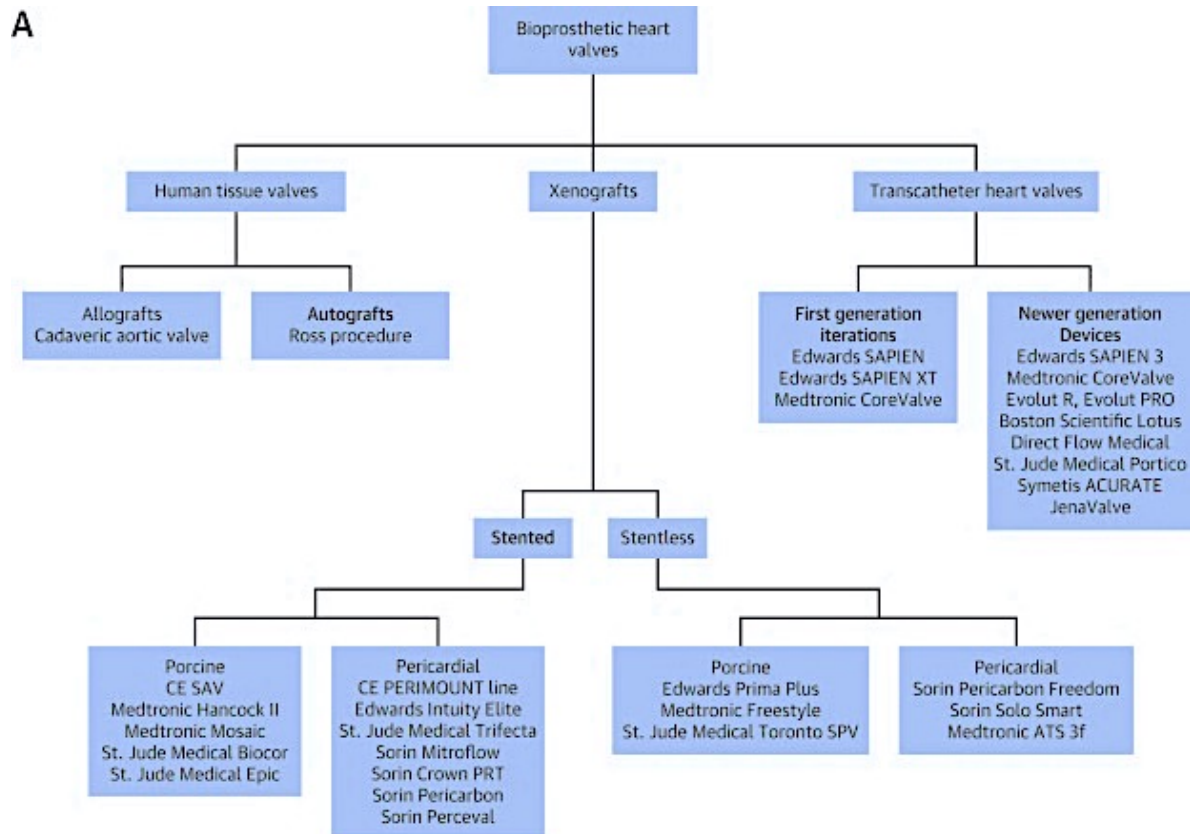


Abbildung 3 aus „*Bioprosthetic Valve Thrombosis*“ (Puri et al.):

„(A) Die allgemeine Einteilung der Bioprothesen (B) Verschiedene chirurgische und Transkatheter - Bioprothesen“ (Übersetzung durch Autor) [29]

Die allgemeine Einteilung der biologischen Herzklappenprothesen erfolgt je nach verwandtem Gewebe und Art der Prothese. Prothesen aus menschlichem Gewebe werden in Allograft und Autograft eingeteilt. Bei Letzteren handelt es sich um die körpereigene Pulmonalklappe, die mittels Ross-Operation in Aortenposition eingebracht wird. Allografts hingegen bestehen aus humanem Gewebe, das jedoch nicht dem des Empfängers entspricht.

Eine weitere Kategorie der biologischen Prothesen sind die Xenografts. Hierbei handelt es sich um Prothesen aus Fremdgewebe. Unterteilt werden diese, nach der Art der Befestigung der Klappenstrukturen, in gestentete und nicht-gestentete Prothesen (siehe auch 3.5.1 und 3.5.2) und dann erneut nach ihrem Ursprung nach Schweinegewebe oder Perikardgewebe.

Zuletzt gibt es die Gruppe der Katheterprothesen, die als TAVI implantiert werden. Hier liegt eine Einteilung in ältere und neuere Generation vor.

3.5.1 Gestentete Prothesen

Gestentete Prothesen bestehen aus einer bovinen Aortenklappe, die zur Befestigung und Unterstützung der Segel von einem Polymergerüst umgeben ist. Zur Stabilisierung ist dieses Gerüst auf einem Metallrahmen aufgebracht. Da der Polymerring nicht komprimierbar ist, entstehen ein innerer (zwischen den beiden inneren Oberflächen) und ein äußerer (Außendurchmesser des Metallrahmens) Diameter. Zur Bestimmung der maximalen Größe der zu implantierenden ViV - Prothese ist ausschließlich der innere Diameter verwendbar. Bei eingeschränktem inneren Diameter ist durch eine supraannuläre Implantation der Prothese eine Optimierung der Therapie möglich. Degenerative Prozesse wie bspw. Kalzifizierungen können den Diameter weiter einschränken, sodass eine genaue Evaluation und Darstellung der chirurgischen Klappe vor der Intervention sinnvoll ist [7].

3.5.2 Nicht - Gestentete Prothesen

Bei nicht - gestenteten Prothesen wurde die biologische Aortenklappe auf einem dünnen Polymerrand aufgebracht. Dieser ermöglicht das Einbringen, Einnähen sowie Anwachsen der Prothese und bewirkt gleichzeitig eine Verbesserung der Hämodynamik. Innerer und äußerer Diameter sind hier annähernd gleich [7], sodass eine größere Öffnungsfläche und konsekutiv ein niedrigerer transvalvulärer Gradient geschaffen wird [45]. Für die ViV - Prozeduren ist der fehlende Nahtring nachteilig, da es keine röntgendichte Markierung für die Positionierung der neuen Prothese gibt [46] und die Verankerung erschwert wird [6, 46, 47].

3.6 TAVI ViV - Prothesen

Es gibt viele verschiedene Modelle der TAVI - Prothesen, die im Allgemeinen in zwei Generationen eingeteilt werden. Ihr Grundgerüst besteht aus einem ballon- oder selbstexpandierbaren Stent, da die Klappen retrograd über einen Katheter in die gewünschte Position eingebracht werden.

Zu den Prothesen der ersten Generation gehören die Edwards Sapien Valve und die CoreValve. Je nach Modell wird für die rekonstruierte Klappe Rinderperikard (Edwards Sapien, Sapien XT) oder Schweineperikard (Medtronic CoreValve) genutzt.

Die Prothesen Edwards Sapien 3, Medtronic CoreValve Evolut/ Evolut R, Medtronic Engager, St. Jude, SJM Portico, JenaValve und Lotus gehören zur zweiten Generation, in der zum Teil auch selbstexpandierende Stents (Medtronic Engager, St. Jude Portico, JenaValve) verwendet werden [48].

In den Abbildungen 4 und 5 sind einige der Prothesen exemplarisch dargestellt.

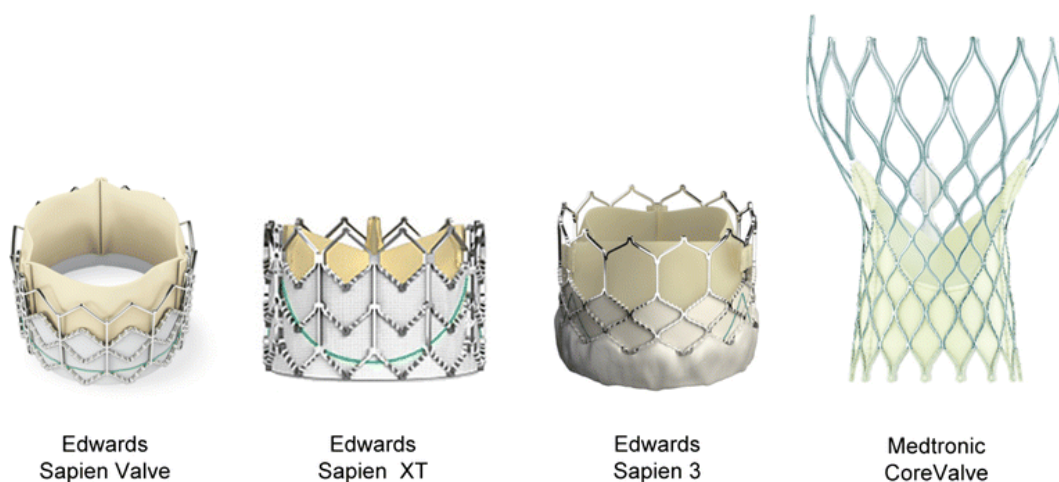


Abbildung 4 aus „Emerging trends in heart valve engineering: Part II. Novel and standard technologies for aortic valve replacement.“ (Kheradvar, A. et al.):

“Edwards Lifesciences hat drei Transkatheter-Herzklappen entwickelt, die hier dargestellt sind. Die erste Generation Sapien Valve wurde gefolgt von der Sapien XT und der Sapien 3 der zweiten Generation, die hier abgebildet sind. Die erste erfolgreiche Klappe von Medtronics ist die hier dargestellte Medtronic CoreValve“ (Übersetzung durch Autor) [48]

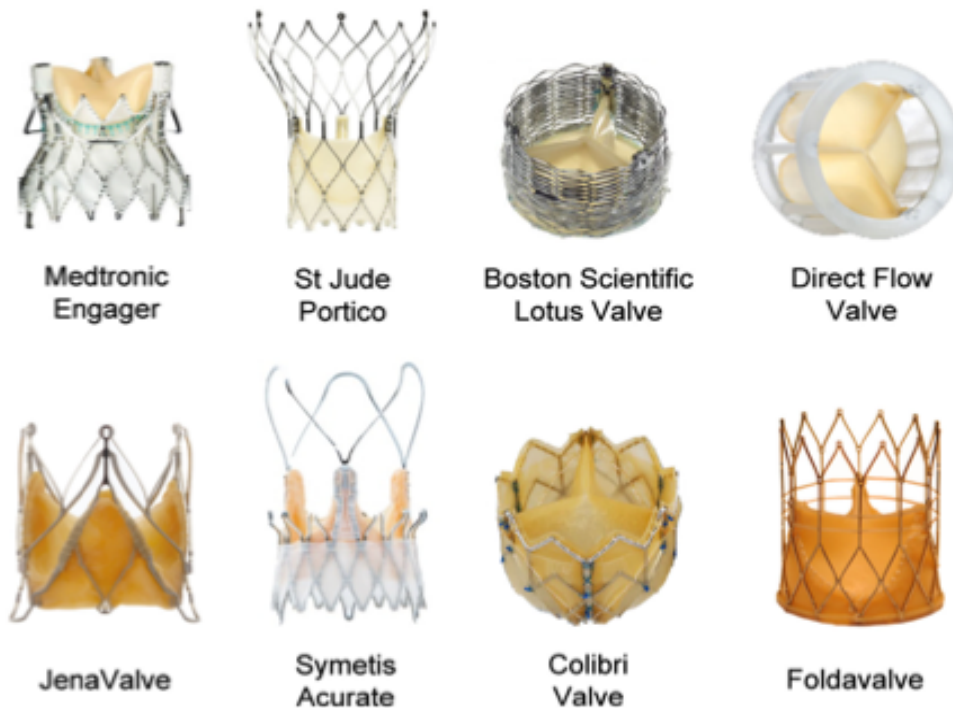


Abbildung 5 aus „Emerging trends in heart valve engineering: Part II. Novel and standard technologies for aortic valve replacement.“

(Kheradvar, A. et al):

„Mit dem Erfolg der Edwards Lifesciences und Medtronic Prothesen wurden viele weitere Klappen in verschiedenen Formen entwickelt. Die Vielversprechendsten sind hier abgebildet.“ (Übersetzung durch Autor) [48]

3.7 Prozedurale Parameter

Als prozedurale Parameter erfassten wir das Operationsdatum, den gewählten Zugangsweg (transapikal, transfemoral), die Art und den Durchmesser (mm) der implantierten Prothese, eine erfolgte Ballonvalvuloplastie vor oder nach Implantation und wenn erfolgt, die zugehörigen Ballongrößen (mm). Außerdem erhoben wir die Anzahl der Konversionen zum konservativ-chirurgischen Vorgehen, die direkt postinterventionell gemessenen Insuffizienzgrade (1-3) der Prothese, das Auftreten vaskulärer Komplikationen mittels VARC-Kriterien (1-3), die Häufigkeit der Koronarobstruktion sowie die Notwendigkeit der Implantation einer zweiten Prothese. Die Neuimplantation eines permanenten Schrittmachers und das Auftreten postinterventioneller hämodynamischer

Komplikationen wie Schlaganfälle oder TIAs wurde zur Evaluation der ViV - Prozedur erfasst.

3.8 TAVI ViV – Prozedur

Die Entscheidung für eine ViV - Intervention wurde interdisziplinär in Kooperation mit der Kardiochirurgie sowie der Anästhesie, unter Abwägung des perioperativen Risikos, getroffen.

Die Durchführung der Katheterimplantation erfolgte nach aktuellen Interventionsstandards und unter Allgemeinanästhesie in kardiochirurgischer Bereitschaft. Als Zugangsweg wurde entweder ein transfemoraler Zugang (60%, n = 134) oder eine Minithorakotomie mit transapikalem (40%, n = 89) Zugang gewählt.

Es erfolgte das Einschwenken und Positionieren einer Schrittmachersonde in den rechten Ventrikel und das retrograde bzw. anterograde Einführen der Katheterklappe in die degenerierte Aortenprothese. Die Implantation der ViV erfolgte dann unter schneller Schrittmacherstimulation, um das Herzzeitvolumen zu minimieren und die Prothese optimal positionieren zu können [49]. Die Auswahl der implantierten Prothesenart und –größe wurde den Operateuren überlassen. Hierbei wird eine fluoroskopische- oder Kontrastmitteldarstellung der chirurgischen Prothese zur genaueren Evaluation der Öffnungsfläche, die durch Kalzifizierungen oder Degenerationsprozesse irregulär verändert sein kann, empfohlen.

Als sichere Prothesenlage galt, wenn die Prothese die alten Segel der Klappe überdeckt und sicher fixiert werden kann, ohne dass eine koronare Obstruktion ausgelöst wird [44]. Dafür wurde die Prothesenlage durch Kontrastmittelapplikation und ein periinterventionelles TEE kontrolliert.

Bei ViV - Prozeduren muss besonders auf die richtige Positionierung sowie die richtige Größe der Prothese geachtet werden, um Komplikationen zu vermeiden [44, 50]. Wurden transvalvuläre Gradienten > 10 mmHG gemessen, erfolgte eine Nachdilatation der Prothese.

Postinterventionell erfolgte leitliniengerecht entweder eine duale Plättchenhemmung mit ASS 100mg und Clopidogrel 75mg für 3 - 6 Monate oder eine INR - kontrollierte orale Antikoagulation [51].

3.9 Follow Up Untersuchung nach 30 Tagen

Sofern es nicht vor Ablauf des jeweiligen Zeitraumes von 30 Tagen und einem Jahr zu Tod, Konversion zur Herz - Thorax - Chirurgie zur (notfallmäßigen) Intervention oder Abbruch des Kontaktes mit betreuenden Ärzten kam, lagen uns die Untersuchungsergebnisse der Patienten vor. Wir erfassten hier folgende Parameter:

Das dokumentierte Überleben der Patienten, das Sterbedatum, falls verstorben sowie die klinische Einteilung in die NYHA-Stadien.

Zur Evaluation der Prothesenfunktion erhoben wir die linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF in %), die maximale Flussgeschwindigkeit sowie die mittleren und maximalen Druckgradienten über der Prothese und das Vorliegen einer Protheseninsuffizienz (0-3) aus den echokardiographischen Befunden.

3.10 Follow Up Untersuchung nach 12 Monaten

Die dokumentierten Untersuchungsergebnisse nach Ablauf von 12 Monaten wurden ausgewertet. Dabei wurde das Überleben bzw. das Sterbedatum sowie die echokardiographischen Befunde hinsichtlich der gleichen Parameter wie in der 30 - Tages - Nachuntersuchung registriert.

3.11 Statistische Auswertungen

„Die Daten wurden mithilfe der Software SPSS (22.0, SPSS Inc., USA) sowie MedCalc Statistical Software Version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) analysiert und graphisch dargestellt.

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, der Vergleich erfolgte mittels t-Test oder einfaktorier Varianzanalyse (ANOVA)“ (Übersetzung durch Autor) [52].

Kategorische Daten wurden als Prozentangabe am Gesamtkollektiv angegeben.

Die Ergebnisse wurden sowohl deskriptiv als auch graphisch dargestellt.

Relevante Variablen wurden nach Prüfung der Literatur mittels univariater logistischer Regression analysiert.

Die Analyse der Kurzzeit- und Langzeit- Mortalität erfolgte mittels logistischer Regression.

„Für die 30 - Tages - Mortalität waren die Daten von 206 Patienten vorhanden, für die 12 - Monats - Mortalität konnten 155 Patientendaten verwendet werden.

In der multivariaten Regressionsanalyse wurden alle Parameter beachtet, für die einen p-Wert $<0,10$ in der univariaten Analyse ermittelt wurde. Ein p-Wert $>0,10$ war diesbezüglich ein Ausschlusskriterium“ (Übersetzung durch Autor) [52].

Zur Darstellung der Risikofaktoren für eine erhöhte 1 - Jahres - Mortalität wurden Forrest plots verwandt.

Die verschiedenen Prothesenkombinationen wurden bezüglich der prä- und postinterventionellen Ergebnisse miteinander verglichen und graphisch dargestellt. Als Parameter hierfür verwandten wir das Verhältnis von prä- und postinterventionellen mittleren Druckgradienten.

„Als statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ für alle statistischen Tests angesehen“ (Übersetzung durch Autor) [52].

4 Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden publiziert in:

„Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves” (Clinical Research in Cardiology, Wernly B., Zappe AK., Unbehaun A. et al., 2019)

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt umfasste das untersuchte Patientenkollektiv 223 Patienten, die zwischen 2007 und 2017 eine ViV - TAVI erhielten. Davon waren 42% (n = 93) weiblich und 58% (n = 130) männlich, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Intervention betrug insgesamt 76 ± 11 Jahren.

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten nach dem Grund der Prothesendysfunktion in drei Gruppen. In Tabelle 1 (siehe S.37) sind alle Patientencharakteristika, nach jeweiligen Gruppen unterteilt, aufgeführt.

Mit einem durchschnittlichen EuroSCORE von 27 ± 17 und einem mittleren STS-Score von $8,3 \pm 10,1$ wie unser Patientenkollektiv ein hohes Risiko für eine erneute Operation auf.

Der EuroSCORE unterscheidet sich zwischen den Gruppen mit durchschnittlich 26 ± 17 bei den Stenosepatienten, 24 ± 15 in der Insuffizienzgruppe und 33 ± 20 in der Gruppe mit kombiniertem Vitium dabei signifikant ($p = 0,01$).

Als Komorbiditäten fanden wir bei unseren Patienten übereinstimmend mit bereits bekannten Risikofaktoren, eine koronare Zwei- bzw. Drei- Gefäß- Erkrankung (KHK) bei 46%, 30% bzw. 27%, sowie einen Diabetes mellitus Typ 2 bei 28%.

Bei diesen Komorbiditäten fiel jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen auf. So haben 39% der Patienten aus der Stenose-, 22% aus der Insuffizienzgruppe und 17% der Patienten mit kombiniertem Vitium einen Diabetes mellitus Typ 2 ($p = 0,01$).

Bei der koronaren Zweigefäßerkrankung ($p = 0,04$) bzw. Drei- Gefäß- Erkrankung ($p = 0,01$) ist das Vorkommen mit 39% bzw. 35% für die Stenose-, 28% bzw. 14% für die

Insuffizienzgruppe und 19% bzw. 28% für die Patienten mit kombiniertem Vitium signifikant unterschiedlich.

Für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas (durchschnittlicher BMI $36 \pm 48 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,46$), COPD (27%, $p = 0,73$) oder pAVK (21%, $p = 0,7$) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen unserer Studie.

Auch die Kreatinin - Werte mit durchschnittlich $52 \pm 64 \text{ mmol/L}$ ($p = 0,61$) waren in den Gruppen nicht statistisch unterschiedlich verteilt.

Die Mehrzahl der Patienten aller Gruppen zeigte präinterventionell Zeichen einer Herzinsuffizienz, gemessen am NYHA-Score \geq III (durchschnittlich 88%, $p = 0,1$), jedoch ohne hochgradige Einschränkung der kardialen Pumpfunktion mit einer mittleren LVEF von $51\% \pm 14$ ($p = 0,65$) [52].

Tabelle 1: Präinterventionelle Patientencharakteristika, aufgeteilt nach Behandlungsindikationen in Stenose-, Insuffizienz-, kombinierte Gruppe und gesamte Studienpopulation.

	<u>Stenose</u>		<u>Insuffizienz</u>		<u>Kombiniert</u>		<u>Gesamt</u>		<u>p-Wert</u>
	Mittelwert	SD (±)	Mittelwert	SD (±)	Mittelwert	SD (±)	Mittelwert	SD (±)	
Alter (Jahre)	74	12	76	8	77	12	76	11	0,26
BMI (kg/m²)	43	60	33	43	31	34	36	48	0,46
EuroSCORE	26	17	24	15	33	20	27	17	0,01
STS	9	12	9	11	6	4	8	10	0,25
Kreatinin (mmol/L)	48	57	57	79	48	49	52	64	0,61
EF (%)	50	14	50	13	52	14	51	14	0,65
Weiblich	42 %		36 %		55 %		42 %		0,09
DM2	39 %		22 %		17 %		28 %		0,01
aHT	88 %		84 %		81 %		85 %		0,53
KHK-1	49 %		49 %		28 %		46 %		0,1
KHK-2	39 %		28 %		19 %		30 %		0,04
KHK-3	35 %		14 %		28 %		27 %		0,01
MI	13 %		3 %		7 %		8 %		0,053
MI <3 Monate	1 %		1 %		4 %		2 %		0,51
SM	29 %		18 %		22 %		25 %		0,29
Malignome	11 %		16 %		13 %		14 %		0,62
Schlaganfall	13 %		10 %		16 %		12 %		0,56
Schlaganfall < 3 Monate	2 %		0 %		0 %		1 %		0,5
pAVK	20 %		21 %		26 %		21 %		0,7
COPD	27 %		30 %		24 %		27 %		0,73
NYHA I	0 %		1 %		0 %		0 %		0,41
NYHA II	6 %		14 %		12 %		11 %		0,32
NYHA ≥ III	93 %		85 %		88 %		88 %		0,10

Tabelle 1 aus „Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“ (Wernly B., Zappe AK. et al.):

„Präinterventionelle Patientencharakteristika

SD = Standardabweichung, DM2 = Diabetes Mellitus Typ 2, STS = Society of Thoracic Surgeons, KHK = Koronare Herzerkrankung, MI = Myokardinfarkt, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, aHT = arterielle Hypertonie, BMI = Body Mass Index, SM = Schrittmacher, NYHA = New York Heart Association“ (Übersetzung durch Autor)
[52]

4.2 Behandlungsindikation und echokardiographische Charakteristika vor TAVI - ViV

„Die Implantation der chirurgischen Prothesen fand durchschnittlich $9,18 \pm 4,86$ Jahre vor der ViV - Intervention statt. Retrospektiv waren bei 85 (38,1%) und 76 (34,1%) Patienten Stenosen und Insuffizienzen die führende Ursache der Prothesendysfunktion. Bei 62 Patienten (27,8%) lag ein kombiniertes Vitium vor.

Insgesamt wurden acht verschiedene chirurgische Prothesen registriert: Hancock (n = 63), Carpentier Edwards (n = 36), Mitroflow (n = 33), Perimount (n = 19), Shellhigh (n = 9), Edwards homografts (n = 8), CoreValve (n = 6), Labcor (n = 1).

Bei 47 Patienten war eine Evaluation der SBV nicht möglich“ (Übersetzung durch Autor)
[52].

Der durchschnittlich mittlere Druckgradient über der Aortenklappe lag präinterventionell bei 36 ± 27 mmHg, der durchschnittliche maximale Gradient betrug 59 ± 48 mmHg. Wie erwartet wurden die Gradienten bei stenosierten Klappen mit mittleren bzw. maximalen Werten von 43 ± 17 mmHg bzw. 71 ± 26 mmHg deutlich höher registriert, als bei Bioprothesen mit führender Insuffizienz. Hier betrug die durchschnittlichen mittleren bzw. maximalen Gradienten 19 ± 10 mmHg ($p = <0,001$) bzw. 32 ± 17 mmHg ($p = <0,001$).

Bei der durchschnittlichen linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigte sich mit $50 \pm 14\%$ bei stenosierten Prothesen im Vergleich zu $50 \pm 13\%$ bei Insuffizienz und $52 \pm 14\%$ bei

kombiniertem Vitium und einem Gesamtdurchschnitt von $51 \pm 14\%$ ($p = 0,65$) kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Die aortale Klappenöffnungsfläche war mit durchschnittlich $1,0 \text{ cm}^2$ in allen Gruppen erheblich eingeschränkt.

In unserem Patientenkollektiv waren auch die PAP - Werte mit durchschnittlich 53 ± 15 mmHg deutlich erhöht, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen ($p = 0,72$).

Das Vorliegen begleitender höhergradiger Mitral- oder Trikuspidalinsuffizienzen fand sich bei über einem Drittel des gesamten Patientenkollektives.

Alle präinterventionellen echokardiographischen Daten sind in Tabelle 2 (siehe S. 40) und Tabelle 4 (siehe S. 43/44) aufgeführt [52].

	<u>Stenose</u>		<u>Insuffizienz</u>		<u>Kombiniert</u>		<u>Gesamt</u>		<u>p-Wert</u>
	Mittelwert	SD(±)	Mittelwert	SD(±)	Mittelwert	SD(±)	Mittelwert	SD(±)	
EF (%)	50	14	50	13	52	14	51	14	.65
mPG (mmHg)	43	17	19	10	46	40	36	27	<0.001
pPG (mmHg)	71	26	32	17	74	76	59	48	<0.001
sPAP (mmHg)	52	13	52	14	55	18	53	15	.72
AÖF (qcm)	1	0	1	0	1	0	1	0	<0.001
MINS >II	13%		18%		15%		15%		0.75
TRINS >II	40%		36%		38%		38%		0.91
30-Tages-Mortalität	13%		6%		13%		11%		0.32
12-Monats-Mortalität	29%		20%		22%		24%		0.58

Tabelle 2 aus „Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“ (Wernly B., Zappe AK. et al.) [52]:

“Echodaten präinterventionell

SD = Standardabweichung, EF = Ejektionsfraktion, mPG = mittlerer Druckgradient, pPG = maximaler Druckgradient, sPAP = systolischer pulmonalerarterieller Druck, AÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, MINS = Mitralklappeninsuffizienz, TRINS = Trikuspidalinsuffizienz“ (Übersetzung durch Autor) [52]

4.3 Prozedurale Charakteristika

„Die Interventionen wurden durchschnittlich $110,22 \pm 58,31$ Monate bzw. $9,18 \pm 4,86$ Jahre nach Implantation der chirurgischen Klappe durchgeführt“ (Übersetzung durch Autor) [52].

Das mittlere Alter der Patienten am Tag der Intervention betrug 76 ± 11 Jahre (min. 26 Jahre, max. 92 Jahre).

Bei 134 (60%) der Patienten erfolgte der Zugang transfemoral, bei 89 Patienten (40%) wurde ein transapikales Vorgehen gewählt.

Die am häufigsten implantierten ViV - Prothesen waren CoreValve (27%), Edwards Sapien XT (23%) und Medtronic CoreValve Evolut / Evolut R (15%) (siehe Tabelle 4, S.43/44). In 95,2% der Fälle konnte die Intervention erfolgreich durchgeführt werden.

„Aufgrund von Fehlpositionierung der ersten ViV - Prothese mit konsekutiv schwerer Insuffizienz wurde bei 6 (3%) Patienten eine zweite TAVI - Prothese benötigt. Kein Patient litt nach der Intervention unter einer schweren Aorteninsuffizienz, weder valvulär noch paravalvulär.

Eine Konversion zum konventionellen Verfahren erfolgte bei 3 (2%) Patienten, 4 (2%) Patienten erlitten einen periinterventionellen Schlaganfall.

Die Implantation eines Schrittmachers war bei 6 (3%) Patienten notwendig. Größere Blutungen wurden in 3 (2%) Fällen beobachtet, eine Koronarobstruktion erlitten 2 Patienten“ (Übersetzung durch Autor) [52].

In unserem Kollektiv verstarben insgesamt 4 Patienten (2%) während der Intervention [52].

4.4 Postoperative Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion der transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappe.

Der mittlere Gradient (mPG) konnte von durchschnittlich $36 + 27$ mmHg auf $15 + 9$ mmHg signifikant reduziert werden ($p = 0.001$), auch wenn bei 25% der Patienten (44 von 178) ein mpG >20 mmHg verblieb.

Die maximalen Druckgradienten (pPG) wurden von durchschnittlich 59 ± 48 mmHg auf 26 ± 15 mmHg signifikant reduziert ($p < 0.001$).

Nach der Intervention lag die durchschnittliche LVEF bei 50 ± 1 %, ohne signifikante Veränderung zu den präoperativen Messungen (siehe Tabelle 4, S.43/44).

Bei einem Großteil der Patienten (77%) zeigte sich nach der Intervention keine Insuffizienz der Prothese. Nur bei 2% der Patienten wurde eine Aortenklappeninsuffizienz ≥ 2 . Grades nachgewiesen (siehe Tabelle 3) [52].

Tabelle 3 aus „Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“ (Wernly B., Zappe AK. et al.): “30 - Tages - Outcome postinterventionell nach TAVI - ViV“ (Übersetzung durch Autor) [52]

Aorteninsuffizienz	% (n)
Keine	77 (143)
AI I	21 (40)
AI \geq II	2 (4)
Zweite Prothese	3 (6)
Größere Blutungen	2 (3)
TIA	2 (3)
Schlaganfall	1 (1)
Verbliebende Stenose	25 (44)
Neu implantierter Schrittmacher	3 (6)

„AI = Aorteninsuffizienz, TIA= transient ischämische Attacke“ (Übersetzung durch Autor), n= Anzahl (Anmerkung durch Autor) [52]

Tabelle 4: Vergleich von prä- und postinterventionellen Parametern

	Präinterventionell		Postinterventionell		p-Wert
	Mittelwert	SD (±)	Mittelwert	SD (±)	
LVEF (%)	50	1	50	1	0,49
mPG (mmHg)	35	2	14	1	<0.001
pPG (mmHg)	58	3	26	1	<0.001
PAP (mmHg)	53	2			
AÖF (qcm)	1	0			
Klappengröße (mm)	24	0			
keine MI	87 %				
MI I	5 %				
MI II	4 %				
MI III	2 %				
keine TI	27 %				
TI I	23 %				
TI II	13 %				
TI III	37 %				
Mitroflow	14 %				
Corevalve	3 %				
Hancock	28 %				
Carpentier Edwards	16 %				
Labcor	1 %				
Shelhigh	4 %				
Edwards Perimount	9 %				
homograft	3 %				
andere	22 %				
Edwards Sapien XT			34 %		
Corevalve			28 %		
Sapien 3			11 %		

Medtronic Corevalve		16 %	
Evolut			
SJM Portivo		7 %	
Lotus		1 %	
Jena Valve		1 %	
andere		2 %	

SD = Standardabweichung, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mPG = mittlerer Druckgradient, pPG = maximaler Druckgradient, PAP = pulmonalarterieller Druck, AÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, MI = Mitralinsuffizienz, TI = Trikuspidalinsuffizienz

4.5 Assoziation zwischen Prothesendegeneration der chirurgischen Klappe und dem Outcome

„Vor der Intervention lag bei 85 Patienten eine Aortenklappenstenose und bei 76 Patienten eine Insuffizienz der Prothese vor, in 62 Fällen handelte es sich um ein kombiniertes Vitium.

Die Unterschiede bei der 30-Tages-Mortalität waren in den verschiedenen Gruppen mit 13%, 6% und 13% für Stenosen, Insuffizienz bzw. kombiniert nicht statistisch signifikant ($p = 0,32$).

Auch die 12 - Monats - Mortalität war mit 29% in der Stenosegruppe, 20% in der Insuffizienzgruppe und 22% bei kombiniertem Vitium zwischen den Gruppen ($p = 0.58$) vergleichbar.

Bei Patienten, die aufgrund einer stenosierter SBV (33%) oder einem kombinierten Vitium (28%) eine ViV - Intervention erhielten, verblieben postoperativ signifikant mehr Stenosen als bei einer Insuffizienz der SBV als Behandlungsgrundlage (14%, $p = 0,03$ vs. Stenose und kombiniert).

Dieses Ergebnis war jedoch nicht für die Mortalität der Patienten relevant“ (Übersetzung durch Autor) (siehe Tabelle 2, S. 40) [52].

4.6 Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen chirurgischen Prothesentypen und dem Outcome

Die häufigsten chirurgischen Klappen waren Hancock- (28%), Carpentier Edwards- (16%) und Mitroflow-Prothesen (14%). In Tabelle 4 sind die Häufigkeiten aller chirurgischen Prothesen (siehe S. 43/44) aufgeführt.

In Abbildung 6 (siehe S.46/47) sind die prä- und postinterventionellen Druckgradienten der drei häufigsten chirurgischen Bioprothesen aus der Stenosegruppe in Zusammenhang zur Größe ihres inneren Diameters aufgeführt.

Über allen drei Prothesen mit jeweils einem kleinen inneren Diameter zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren Gradienten. Bei den Mitroflow-Prothesen $< 20\text{mm}$ ($n = 8$) wurde der Gradient um durchschnittlich $26 \pm 14\text{mmHg}$

($p < 0,01$), bei den Hancock-Prothesen $< 20\text{mm}$ ($n = 16$) um durchschnittlich $24 \pm 21\text{mmHg}$ ($p < 0,001$) und bei den Carpentier Edwards Prothesen $< 19\text{mm}$ ($n = 16$) um durchschnittlich $35 \pm 15\text{mmHg}$ ($p < 0,01$) reduziert.

Auch bei den Carpentier Edwards Prothesen mit einem inneren Durchmesser $> 20\text{mm}$ zeigte sich eine signifikante Reduktion der mittleren Gradienten um durchschnittlich $35 \pm 15\text{mmHg}$ ($p < 0,01$). Dahingegen war die mittlere Druckreduktion um $7 \pm 9\text{mmHg}$ bei den Hancock Prothesen $> 20\text{mm}$ nicht statistisch signifikant ($p = 0,18$).

„Zwischen den verschiedenen chirurgischen Prothesenarten zeigte sich kein Unterschied für die 30 - Tages- oder die 12 - Monats - Mortalität“ (Übersetzung durch Autor) [52].

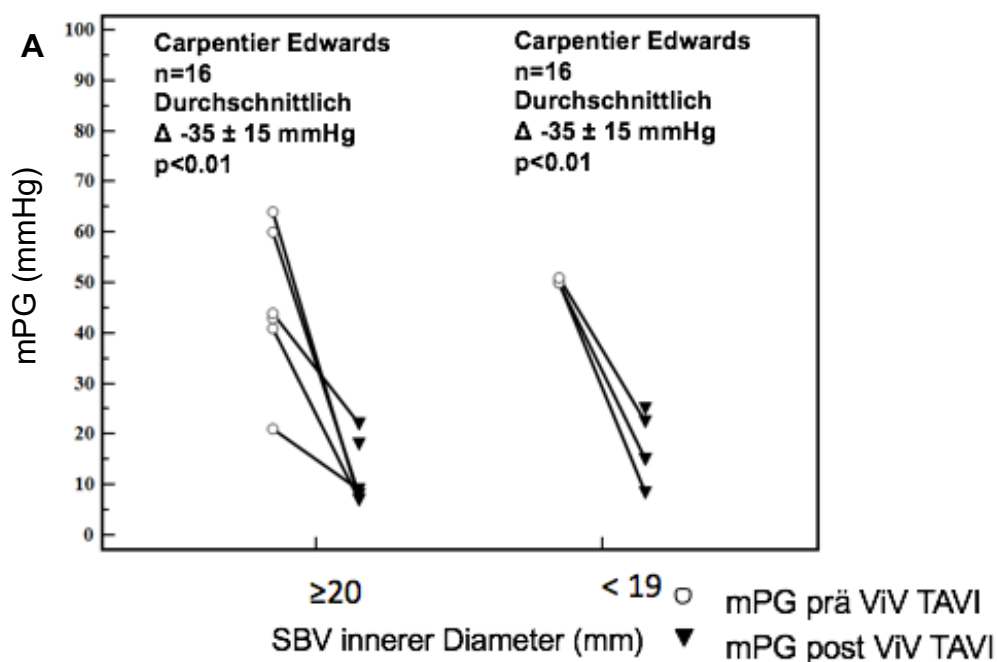


Abbildung 6 aus „Transcatheter valve-in-valve implantation (ViV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“ (Wernly B., Zappe AK. et al.):

„mPG vor und nach TAVI - ViV bei Stenose der SBV für verschiedene chirurgische Bioprothesen und ihre inneren Diameter.

mPG = mittlerer Druckgradient, SBV = chirurgische Bioprothese“ (Übersetzung durch Autor) [52]

A: Carpentier Edwards $\geq 20\text{mm}$ und $< 19\text{mm}$, B: Mitroflow $< 20\text{mm}$,

C: Hancock $\geq 20\text{mm}$ und $< 20\text{mm}$

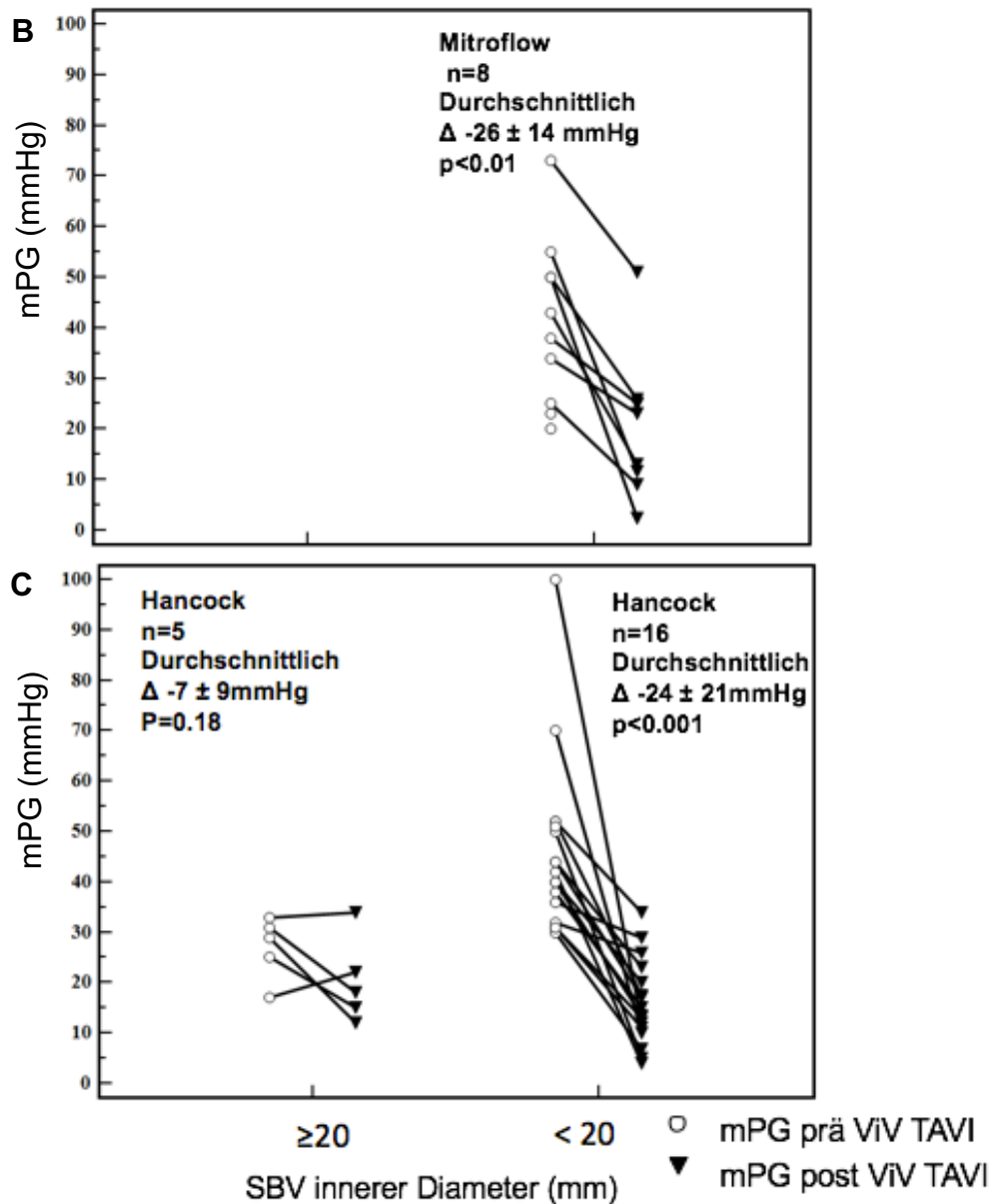


Abbildung 6: Fortsetzung

Insgesamt zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren Druckgradienten bei allen kleinen Prothesen (Mitroflow < 20mm, Hancock <20mm, Carpentier Edwards < 19mm) und den Carpentier Edwards Prothesen mit einem Durchmesser ≥ 20 mm. Die Druckreduktion bei Hancock-Prothesen mit einem inneren Durchmesser ≥ 20 mm war nicht statistisch signifikant.

4.7 Einfluss der verschiedenen TAVI - Prothesen auf das Outcome

„138 (62%) Patienten erhielten eine TAVI-Prothese der frühen Generation (Edwards Sapien XT [n = 76, 34%] oder CoreValve [n = 62, 28%]) und 85 (38%) Patienten eine TAVI-Prothese der zweiten Generation (Sapien 3 [n = 24, 11%], Medtronic CoreValve Evolut [n = 35, 16%], SJM Portico [n = 16, 7%], JenaValve [n = 3, 1%], Lotus [n = 2, 1%], andere [n = 5, 2%] siehe Tabelle 4, S.43/44)“ (Übersetzung durch Autor) [52].

Die Entwicklung der mittleren Druckgradienten bei chirurgischen Prothesen aus der Stenosegruppe ist hinsichtlich ihrer verschiedenen inneren Durchmesser für die ViV - Prothesen Edwards Sapien XT, Sapien 3, CoreValve und CoreValve Evolut in Abbildung 7 (siehe S.48-50) dargestellt. Hier zeigt sich eine signifikante Reduktion der mittleren Gradienten bei allen Patienten, bei denen die Klappe in eine chirurgische Prothese mit einem inneren Durchmesser von 19 mm oder kleiner, implantiert wurden.

Mit der Implantation einer Edwards Sapien XT in Prothesen < 19mm (n = 10) konnte eine signifikante Reduktion des mittleren Druckgradienten von durchschnittlich 33 ± 24 mmHg ($p = 0,002$) erzielt werden. Erfolgte die Implantation dieser Klappe in chirurgische Prothesen mit einem inneren Durchmesser von 20mm oder mehr (n=3), lag die Reduktion der Gradienten im Mittel bei 38 ± 18 mmHg und war damit statistisch nicht signifikant ($p = 0,07$).

Bei der Sapien 3 ≥ 20 mm (n = 5) lag der mittlere Druckgradient postinterventionell durchschnittlich 20 ± 25 mmHg unter den präinterventionellen Werten, zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,15$).

Die Interventionen mit einer CoreValve - Prothese in einem inneren Durchmesser <19mm (n=12) reduzierte den mPG signifikant um durchschnittlich 19 ± 8 mmHg ($p < 0,001$), die Druckreduktion um durchschnittlich 38 ± 11 mmHG bei großen inneren Durchmessern ≥ 20 mm war hingegen nicht statistisch signifikant ($p=0,13$).

Die CoreValve Evolut konnte in kleinen Prothesen <19mm (n = 6) eine signifikante Druckreduktion um durchschnittlich 40 ± 12 mmHg bewirken ($p < 0,001$), in größeren Prothesen ≥ 20 mm (n = 4) war die Reduktion um durchschnittlich 20 ± 15 mmHg nicht statistisch signifikant ($p = 0,08$).

„Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weder zwischen der ersten und zweiten Generation der TAVI Prothesen noch zwischen der CoreValve- und Edwards Sapien- Gruppe innerhalb der ersten Generation in Hinblick auf die inneren Durchmesser

($20 \pm 2\text{mm}$ vs. $20 \pm 3\text{mm}$; $p=0.79$) oder der Größe der chirurgischen Prothese ($24 \pm 2\text{mm}$ vs. $24 \pm 3\text{mm}$; $p=0.72$). Auch in der 30-Tages- (HR 0.69, 95% CI 0.28-1.68; $p=0.41$) und der 1 - Jahres - Mortalität (HR 0.73, 95% CI 0.34-1.54; $p=0.40$) der Gesamtpopulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Prothesen der ersten und zweiten Generation. Das postinterventionelle Auftreten verbliebender Stenosen postinterventionell war zwischen beiden Generationen vergleichbar (56% erste Generation vs. 66% zweite Generation; $p=0.29$) und es gab retrospektiv keinen signifikanten Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitätsrate nach 30 Tagen bzw. 12 Monaten“ (Übersetzung durch Autor) [52].

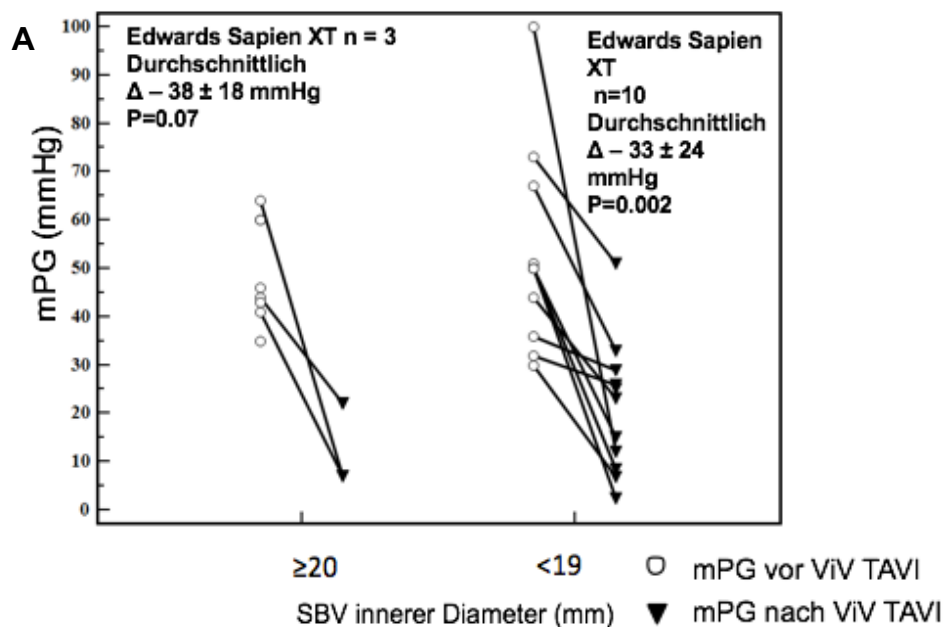
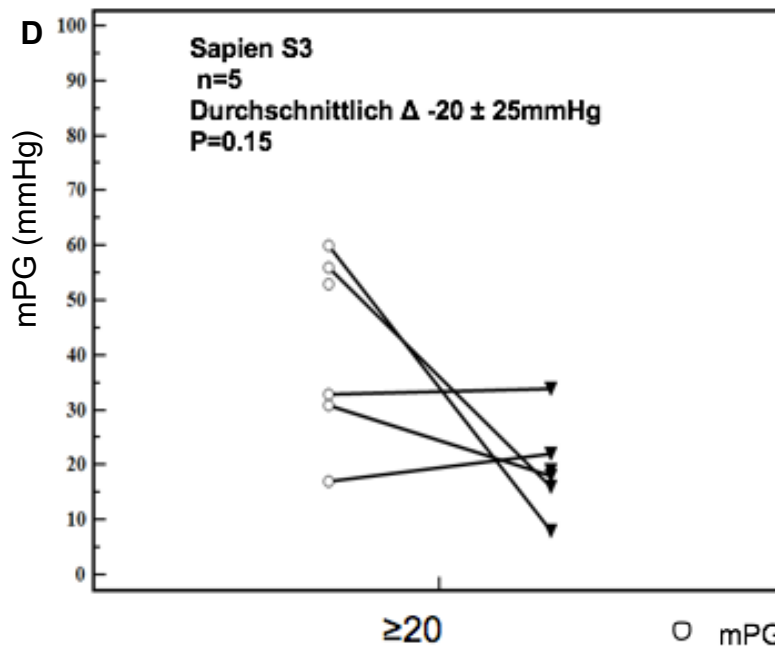
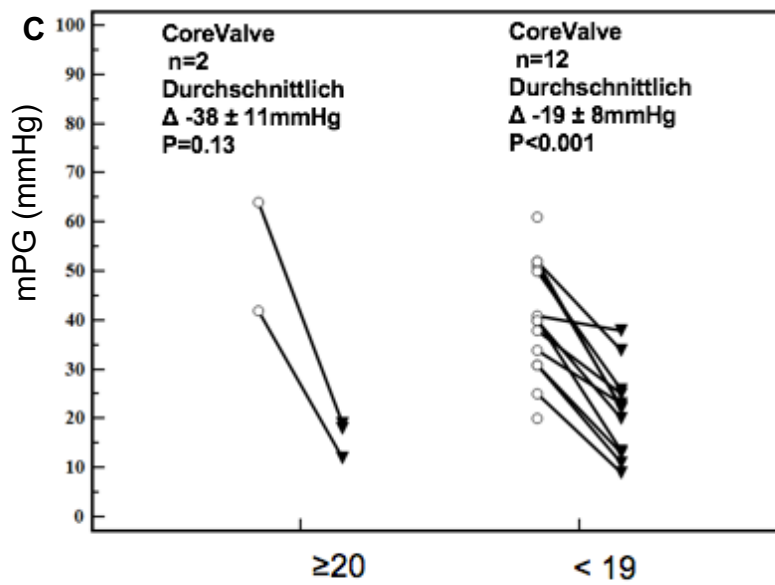
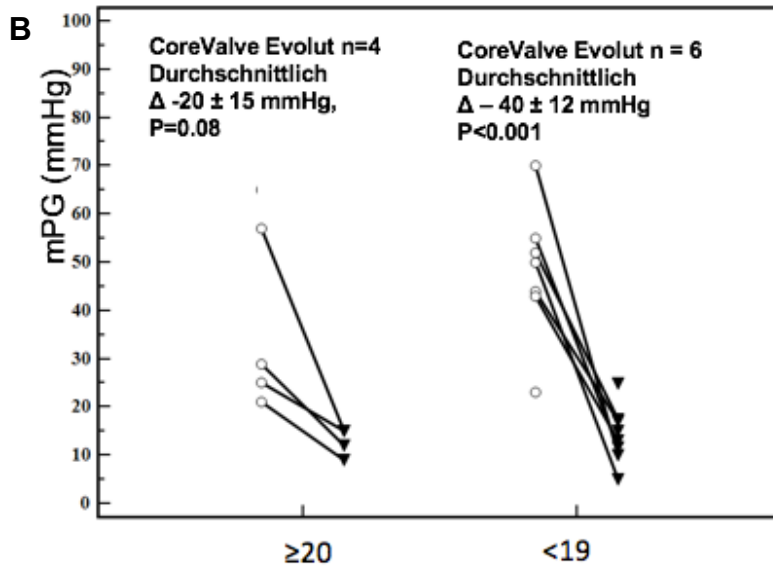


Abbildung 7 aus „*Transcatheter valve-in-valve implantation (ViV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves*“ (Wernly B., Zappe AK. et al.)[52].
Fortsetzung siehe unten



SBV innerer Diameter (mm)

○ mPG vor ViV TAVI
▼ mPG nach ViV TAVI

Abbildung 7 aus „Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“ (Wernly B., Zappe AK. et al.): „mPG prä- und postinterventionell bei Stenose der SBV für verschiedene innere Diameter der SBVs (mm), interveniert mit verschiedenen TAVI-Prothesen. mPG = mittlerer Druckgradient, SBV = chirurgische Bioprothese“ (Übersetzung durch Autor) [52]

A: Edwards Sapien XT $\geq 20\text{mm}$ und $< 19\text{mm}$, B: CoreValve Evolut $< 20\text{ mm}$ und $< 19\text{mm}$, C: CoreValve $\geq 20\text{mm}$ und $< 19\text{mm}$, D: Sapien S3 $\geq 20\text{mm}$.

Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der mittleren Druckgradienten bei allen TAVI - Prothesen (Edwards Sapien XT, CoreValve Evolut, CoreValve, Sapien S3) , die in chirurgische Klappen mit einem Durchmesser $< 19\text{mm}$ implantiert wurden. Bei Implantation in eine chirurgische Prothese mit einem Diameter von $\geq 20\text{mm}$ waren unsere Ergebnisse bei keinem Modell statistisch signifikant.

4.8 Einfluss der inneren Diameter der SBV auf das Outcome

„Die chirurgischen Prothesen hatten im Mittel einen inneren Diameter von 19 mm (min. 15,5 mm, max. 31 mm). Ein innerer Diameter der SBV $\leq 20\text{ mm}$ wurde als klein klassifiziert.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem post-interventionellen mittleren Druckgradienten und dem inneren Diameter der chirurgischen Prothese ($r = -0.12$; $p = 0.21$). Ebenso zeigte sich bei den kleinen Prothesen mit einem inneren Diameter $< 20\text{ mm}$ keine Korrelation zu einer erhöhten 30-Tages- (HR 0.59 95% CI 0.22-1.60; $p = 0.30$) oder 12 - Monats - Mortalität (HR 0.52 95% CI 0.22-1.22; $p = 0.13$).

Eine verbliebende Stenose trat sowohl bei kleinen (24%) als auch bei größeren (35%) chirurgischen Prothesen ähnlich häufig und ohne signifikanten Unterschied ($p=0.24$) auf“ (Übersetzung durch Autor) [52].

4.9 Zusammenhang zwischen TAVI - Größe und Outcome

„Die implantierten ViV - Prothesen hatten einen durchschnittlichen inneren Diameter von 23 mm (min 22, max 31 mm). Eine TAVI - Prothese mit einem Durchmesser ≤ 23 mm definierten wir als klein.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prothesengröße und dem post-interventionellen mittleren Druckgradienten ($r = -0.31$; $p < 0.001$)“ (Übersetzung durch Autor) [52].

In Abbildung 8 (siehe S. 53/54) sind die prä- und postinterventionellen mittleren Druckgradienten bei einer Stenose der chirurgischen Klappe für verschiedene TAVI - Prothesen und TAVI- Größen aufgeführt.

Hier zeigt sich eine signifikante mittlere Druckreduktion um durchschnittlich 34 ± 20 mmHG bei den Edwards Sapien XT Prothesen ≤ 23 mm ($n = 17$, $p = 0,001$) und um 37 ± 13 mmHG bei den CoreValve Evolut Prothesen ≤ 23 mm ($n = 8$, $p < 0,001$).

Die mittlere Druckreduktion bei den großen Prothesen dieser Art (≥ 23 mm) war mit durchschnittlich 53 ± 27 mmHG bei Edwards Sapien XT ($n = 2$) bzw. 21 ± 14 mmHG bei CoreValve Evolut ($n = 4$) nicht statistisch signifikant ($p = 0,22$ bzw. $p = 0,06$).

Bei den implantierten Sapien 3 Prothesen war die Druckreduktion weder für die großen (≥ 23 mm, $n = 4$) noch für die kleinen Prothesen (≤ 23 mm, $n = 3$) mit durchschnittlich 21 ± 29 mmHG ($p = 0,25$) bzw. 16 ± 19 mmHG ($p = 0,28$) statistisch signifikant. Die CoreValve Prothesen zeigten bei kleinem (≤ 23 mm, $n = 9$) und großem (≥ 23 mm, $n = 5$) Diameter eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren Druckgradienten um durchschnittlich 19 ± 8 mmHG ($p < 0,001$) und 27 ± 12 mmHG ($p = 0,008$).

„Das 30-Tages- Überleben war bei Implantation kleiner Prothesen ≤ 23 mm nicht signifikant vermindert (HR 1.35 95% CI 0.52-3.46; $p = 0.54$), es ergab sich jedoch ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten 12-Monats-Mortalität und Implantation einer kleinen ViV-Prothese in univariater Regression (HR 2.76 95% CI 1.16-6.54; $p = 0.02$). Des Weiteren zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen der Implantation einer kleinen Prothese und dem postinterventionellen Auftreten einer verbliebenen Stenose (18% vs. 29%, $p = 0,11$)“ (Übersetzung durch Autor) [52].

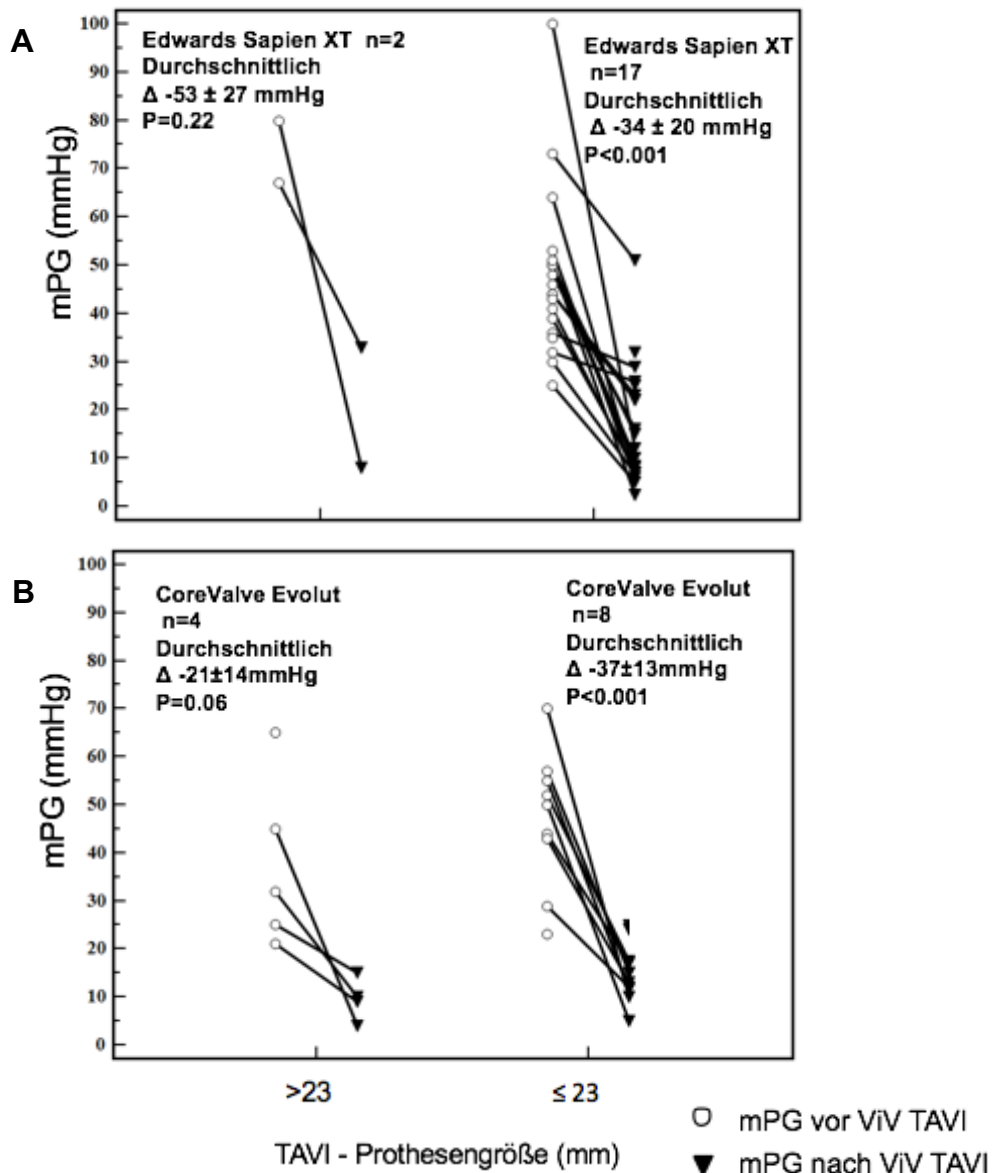


Abbildung 8 aus „*Transcatheter valve-in-valve implantation (ViV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves*“ (Wernly B., Zappe AK. et al.):

„mPG vor und nach TAVI - ViV bei restenosierte Bioprothesen für unterschiedliche TAVI - Prothesen in verschiedenen Größen (mm). mPG = mittlerer Druckgradient.“
(Übersetzung durch Autor) [52]

A: Edwards Sapien XT ≥ 23 mm und ≤ 23 mm, B: CoreValve Evolut ≥ 23 mm und ≤ 23 mm, C: CoreValve ≥ 23 mm und ≤ 23 mm, D: Sapien S3 ≥ 23 mm und ≤ 23 mm.

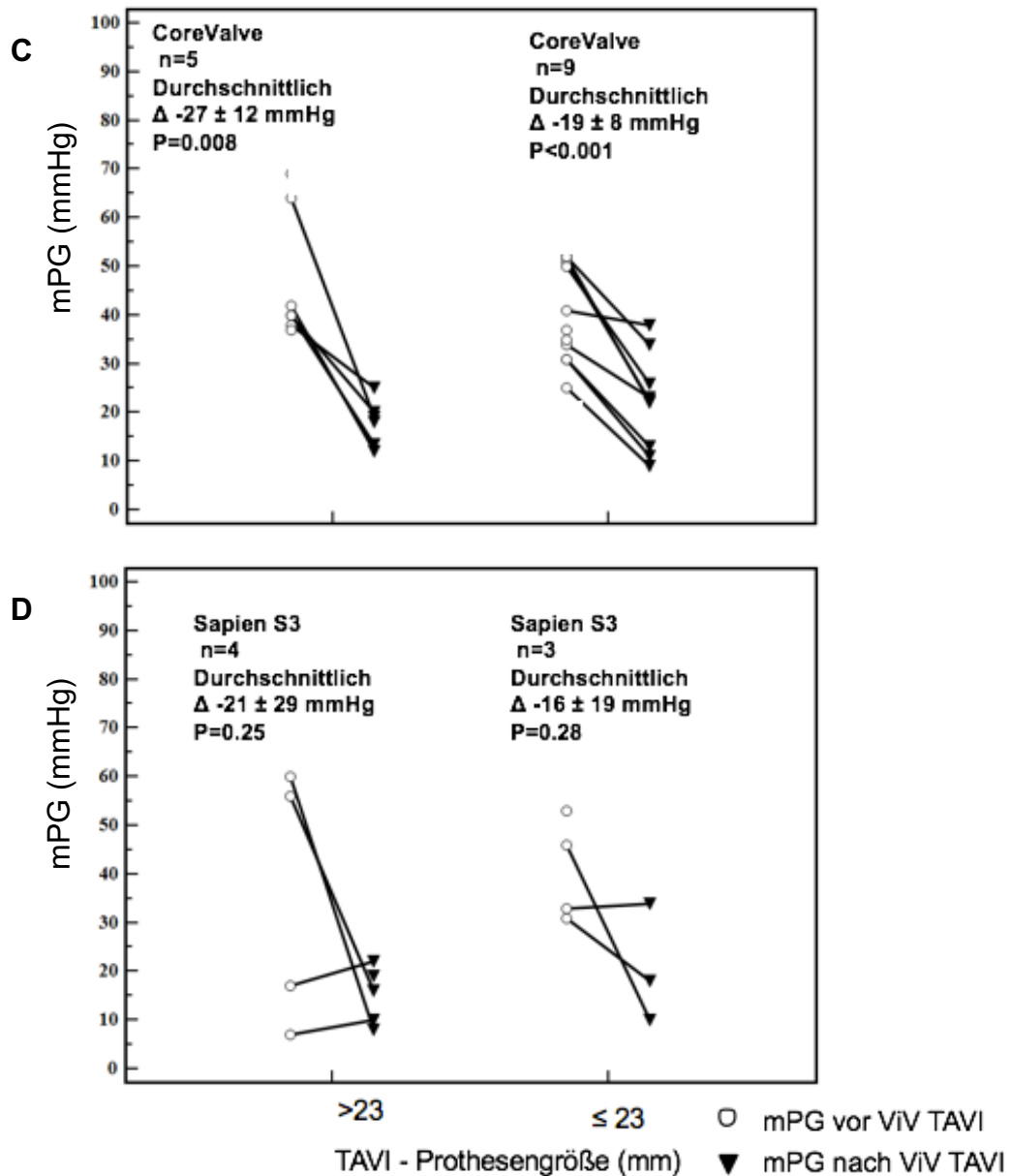


Abbildung 8: Fortsetzung

Es zeigte sich bei Implantation einer Edwards Sapien XT-, CoreValve Evolut- und CoreValve- Prothese ≤ 23 mm sowie einer CoreValve- Prothese ≥ 23 mm eine signifikante Druckreduktion über der Prothese. Bei den Sapien S3- Prothesen mit einem Durchmesser ≤ 23 mm sowie bei den Edwards Sapien XT-, CoreValve Evolut- und den Sapien S3- Prothesen ≥ 23 mm war die Reduktion der mittleren Druckgradienten hingegen nicht statistisch signifikant.

4.10 Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion und dem Outcome

„In unserer Arbeit zeigte sich keine Assoziation zwischen einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <35% und einer erhöhten 30 - Tages - (HR 1.57 95%CI 0.57-4.33; $p = 0.38$) oder 12 – Monats - Mortalität (HR 1.54 95%CI 0.62-3.80; $p = 0.35$) [siehe Abbildung 9 und 10, S. 57/58; Anmerkung des Autors].

Ein schwacher Zusammenhang stellte sich zwischen der EF und den post-interventionellen mPG-Werten dar ($r = 0.16$; $p = 0.04$), es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer guten (>35%) oder einer verminderten (<35%) linksventrikulären Ejektionsfraktion hinsichtlich verbliebener Stenosen (22% vs. 27%; $p = 0.49$)“ (Übersetzung durch Autor) [52].

4.11 Postoperative Mortalität

4.11.1 Mortalität nach 30 Tagen

Zum 30 - Tages - Follow - Up lagen Daten von 206 Patienten vor.

Die durchschnittliche Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention betrug 11% ($n = 22/206$), aufgeteilt in die verschiedenen Gruppen ergaben sich Werte von 13% für Stenose, 6% für Insuffizienz und 13% für kombinierte Vitien.

Die unterschiedlichen Klappenkombinationen scheinen zu diesem Zeitpunkt keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten zu haben.

4.11.2 Mortalität nach 12 Monaten

Ein Jahr nach der Intervention lag die Mortalitätsrate durchschnittlich bei 24% ($n = 37/155$), mit jeweils 29%, 20% und 22% für die Stenose- und Insuffizienzgruppe sowie die kombinierten Vitien ergibt sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen ($p = 0,58$). 72 Patienten waren lost to follow Up.

Insgesamt zeigten sich gute Ergebnisse hinsichtlich Hämodynamik und Mortalität im 12 - Monats - Follow - Up für die ViV - Technik [52].

4.12 Prädiktoren für eine erhöhte 12 - Monats - Mortalität

„Eine verbliebende Stenose zeigte in unserer Kohorte keine signifikante Assoziation zu einer erhöhten 12-Monats- Mortalität (HR 0.39, 95% CI 0,13-1.22; p = 0.11).

Im direkten Vergleich hatte der STS-Score eine größere Aussagekraft über die 12 – Monats - Mortalität (HR 1.05 95% CI 1.01-1.09; p = 0.01; AUC 0.63 95% CI 0.54-0.71) als der EuroSCORE (AUC 0.60 95%CI 0.52-0.69; p = 0.02 vs. STS) und übertraf diesen sogar.

Als univariate Prädiktoren für die 1 - Jahres - Mortalität nach TAVI - ViV galten neben dem STS-Score (HR 1.05 95% CI 1.01-1.09; p = 0.01; AUC 0.63 95% CI 0.54-0.71), die Allgemeinanästhesie (HR 4.32 95% CI 1.24-15.05; p = 0.02), COPD (HR 3.71 95% CI 1.67-8.22; p = 0.001) sowie der Diabetes mellitus Typ 2 (HR 2.56 95% CI 1.18-5.60; p = 0.02) [siehe Abbildung 9, S. 57; Anmerkung des Autors]“ (Übersetzung durch Autor) [52].

Bei Patienten mit einer präinterventionellen EF von < 35%, einem NYHA Stadium IV vor der ViV - Implantation oder zwischen den Prothesen der ersten oder zweiten Generation (HR 0.73, 95% CI 0.34-1.54; p=0.40) gab es hinsichtlich der 12 - Monats- Mortalität keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation (siehe Abbildung 9, S.57).

„Eine multivariable Analyse von COPD, Diabetes mellitus Typ 2, STS-Score >8%, Allgemeinanästhesie mit Intubation, TAVI-Größe ≤ 23 mm, [verbliebender Stenose (postinterventioneller mPG ≥ 20 mmHg), sowie eine LVEF ≤ 35%; Anmerkung des Autors] ergab, dass nur das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 (HR 3.00 95%CI 1.20-7.47; p = 0.02) und einer COPD (HR 3,68 95%CI 1.46-9.31; p < 0.001) prädiktiv hinsichtlich der 1 - Jahres - Mortalität sind [siehe Abbildung 10, S.58; Anmerkung des Autors]“ (Übersetzung durch Autor) [52].

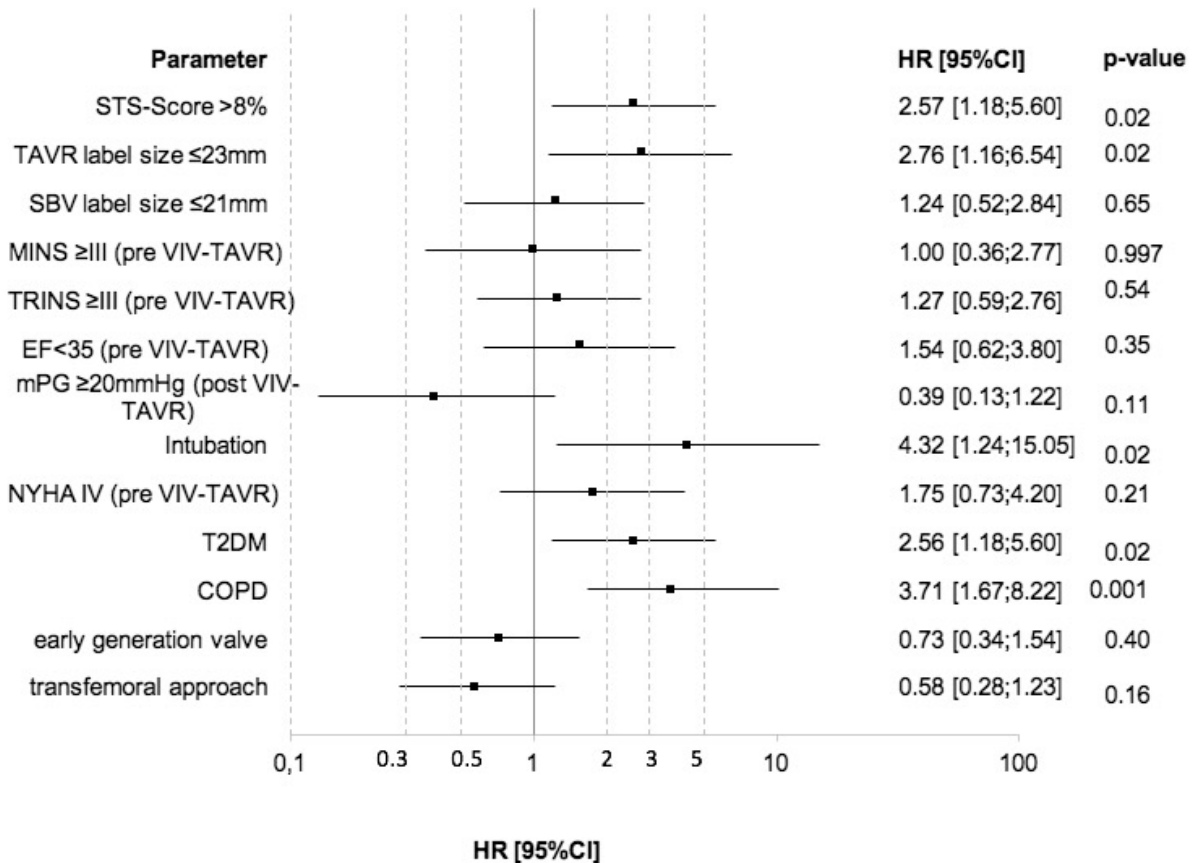


Abbildung 9 aus „Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“ (Wernly B., Zappe AK. et al.):

„Forrest Plot der univariaten logistischen Regression für die 12 - Monats - Mortalität

STS = Society of Thoracic Surgeons; COPD = chronisch obstruktive

Lungenerkrankung; T2DM = Diabetes mellitus Typ2; MINS =

Mitralklappeninsuffizienz; TRINS = Trikuspidalklappeninsuffizienz; EF =

Ejektionsfraktion; mPG = mittlerer Druckgradient; NYHA = New York Heart

Association“ (Übersetzung durch Autor)[52]

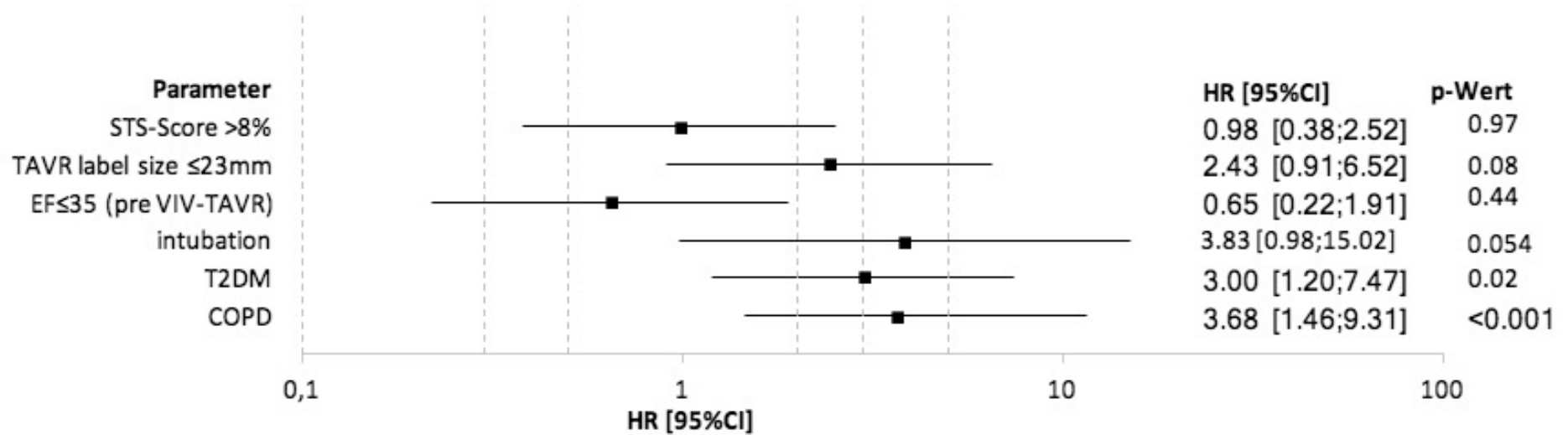


Abbildung 10 aus „*Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves*“ (Wernly B., Zappe AK. et al.)[52]:

„Forrest Plot die multivariate logistische Regression für die 12 - Monats - Mortalität

STS = Society of Thoracic Surgeons; EF = Ejektionsfraktion; T2DM = Diabetes mellitus Typ2; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ (Übersetzung durch Autor) [52]

5 Diskussion

5.1 Die klinische Notwendigkeit für ein interventionelles Verfahren zur Therapie degenerierter biologischer Aortenprothesen

Jährlich werden über 275.000 chirurgische Herzklappen weltweit implantiert [53].

Da die Haltbarkeit der Bioprothesen eingeschränkt ist, kann eine Degeneration der Prothese zur klinisch relevanten Einschränkung für die Patienten werden. Nach durchschnittlich 12 bis 20 Jahren wird dann aufgrund der strukturellen Veränderungen eine erneute Intervention notwendig [54].

Der Goldstandard ist heutzutage immer noch die operative Therapie [35]. Aufgrund des hohen operativen Risikos wird der Eingriff bei vielen Patienten jedoch abgelehnt, weshalb sich die Notwendigkeit einer perkutanen Behandlungsoption ergibt. Diesem Patientenkollektiv bietet das Katheterverfahren eine minimalinvasive Alternative.

Wurde das ViV-Verfahren initial als erfolgreiche Therapie bei paravalvulären Leckagen nach TAVI eingesetzt [55], haben sich die technische Durchführbarkeit und klinische Erfolge dieser Technik mittlerweile auch bei degenerierten biologischen Prothesen erwiesen [50, 54, 56].

Die erste ViV-Intervention am Menschen wurde 2007 erfolgreich durchgeführt [57, 58], nachfolgend zeigte sich die technische Durchführbarkeit auch in weiteren einzelnen Fallberichten und in kleinen Studienpopulationen (maximal n=11) [59-61]. Zu diesem Zeitpunkt wurde die ViV - Implantation jedoch ausschließlich bei Hochrisikopatienten mit erneutem Interventionsbedarf durchgeführt [62].

Mit dem ersten großen ViV-Register von Dvir et al., 2012, fand eine längerfristige Evaluation des neuen Verfahrens statt [50]. Durch zunehmende Erfahrung bestätigten sich die technischen Möglichkeiten und die minimalinvasive Intervention konnte als Therapieoption für Risikopatienten weiter etabliert werden.

Auch wenn diese Therapieform aktuell eher für als inoperabel geltende Patienten genutzt wird, sollte eine Ausweitung auf alle Patienten angestrebt werden.

5.2 Klinische Parameter

Das Kollektiv unserer Studie bestand aus insgesamt 223 Patienten mit schwerer symptomatischer Degeneration einer biologischen Aortenklappenprothese, die minimalinvasiv versorgt wurden. Alle eingeschlossenen Patienten hatten aufgrund ihres Alters und/oder ihrer Komorbiditäten ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko, weshalb die Entscheidung zur Durchführung einer TAVI-ViV getroffen wurde.

Mit einem durchschnittlichen EuroScore von $27 \pm 17\%$ handelt es sich um ein repräsentatives Kollektiv von Hochrisikopatienten, wie es auch in den Studien von Erlebach et al. [63] und Dvir et al. [64] mit $27,4 \pm 18,7\%$ bzw. $31,1 \pm 16,4\%$ beschrieben ist.

In anderen Arbeiten von Webb et al. ($12,3 \pm 9,8\%$) [65], Aldalati et al. (20,5%) [66], Zenses et al. ($10,2 \pm 2,7\%$) [67] und Grubitzsch et al. ($11,2 \pm 8,9\%$) [68] wurden auch Patienten mit geringerem Risikoprofil, bezogen auf den mittleren EuroScore, dem Verfahren zugeführt. Nach aktueller Datenlage gibt es noch keine festen Indikationen bezogen auf das Risikoprofil der Patienten, die Entscheidung für oder gegen ein ViV-Verfahren wird individuell getroffen.

Es findet sich grundsätzlich ein sehr ähnliches Patientenkollektiv, bezogen auf die demographischen Basisparameter verglichen mit dem größten durchgeführten Valve-in-valve - Register von Dvir et al. mit 459 Patienten [64]. Das mittlere Alter von 76 ± 11 Jahren, die durchschnittliche Geschlechterverteilung sowie ein durchschnittlicher STS-Score von $8,3 \pm 10,1\%$ entsprechen in etwa den Ergebnissen der PARTNER II-Studie [65] sowie den Arbeiten von Deeb et al., De Freitas et al. Und Ejiofor et al. [56, 69, 70]. Der Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist mit dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie bei 85%, einer KHK bei über 60% und eines Diabetes mellitus Typ 2 bei durchschnittlich einem Drittel der Patienten ebenfalls ähnlich zu anderen Arbeiten [56, 66, 69].

In der Literatur werden 65 - 95% der Patienten präinterventionell einer NYHA- Klasse \geq III. Grades zugeteilt [53, 66, 70]. In unserem Kollektiv war der Anteil mit 88% vergleichbar. Auch die präinterventionellen echokardiographischen Parameter unserer Patienten, wie die durchschnittliche LVEF mit $51 \pm 14\%$ und der mittlere Druckgradient über der chirurgischen Prothese mit 36 ± 27 mmHg waren ähnlich zu genannten Studien [50, 64, 65, 67].

5.3 Hämodynamik nach TAVI - ViV

Generell konnten wir zeigen, dass das minimalinvasive ViV - Verfahren ein hämodynamisch effektives Vorgehen und eine gute Alternative für Hochrisikopatienten mit Degeneration einer biologischen Aortenprothese ist. Bei der Mehrheit unserer Patienten konnte die Intervention erfolgreich durchgeführt werden, sodass wir das Verfahren sowohl für Patienten mit Stenose als auch Insuffizienz oder kombiniertem Vitium empfehlen können. Ebenfalls profitieren Patienten mit einer initial kleinen Prothese von der ViV - Technik, obwohl wir hier anfangs das Risiko für postinterventionell erhöhte Gradienten besonders hoch einschätzten.

Präinterventionell konnte ein durchschnittlicher mittlerer Druckgradient über der Prothese von 36 ± 27 mmHg bestimmt werden.

Erwartungsgemäß lagen die Gradienten bei Patienten mit stenosierten Prothesen deutlich über denen der insuffizienten Klappen.

Schon unmittelbar nach der Intervention konnte eine sehr gute Funktion der implantierten Prothesen mit signifikanter Verbesserung der hämodynamischen Parameter, wie einer Reduktion der transvalvulären Druckgradienten oder einer valvulären Insuffizienz, nachgewiesen werden.

Unsere postinterventionellen Werte mit einem mittleren Gradienten von durchschnittlich 15 ± 9 mmHg zeigen eine signifikante Verbesserung der Gradienten und sind mit den Ergebnissen anderer Arbeiten von 12,4 bis 16 mmHg [46, 71, 72] vergleichbar.

Die häufigsten implantierten Prothesen waren die Edwards Sapien XT- (n = 76) und die CoreValve- Prothesen (n = 62) der ersten Generation. Aus der zweiten Generation wurde am häufigsten die Medtronic Evolut / Evolut R (n = 35) verwendet.

Diese sind auch bereits von der FDA für ViV - Eingriffe in Aortenposition zugelassen [46].

Wir fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes zwischen den verschiedenen Generationen, was aber möglicherweise durch unser Patientenkollektiv mit vielen alten und multimorbiden Patienten beeinflusst wird.

Unsere Aussage deckt sich mit der Arbeit von Seiffert et al., die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sicherheit und Effektivität zwischen den zwei Generationen der TAVI-Prothesen beim ViV-Verfahren finden konnte [73].

Andererseits zeigten unter anderem Pilgrim et al., Barbanti et al. und Nalluri et al., dass es Vorteile der neueren Prothesen gegenüber der alten Generation gibt [54, 74-76]. Da die Prothesen jedoch alle unterschiedliche Eigenschaften bezüglich der Implantation aufweisen, könnte dies auch zu den unterschiedlichen Ergebnissen beitragen haben. So kann die CoreValve / Evolut R über jeden Zugang implantiert werden und eignet sich gut für eine supra-annuläre Implantation. Die Sapien XT ist vor allem für das transapikale Vorgehen und die intra-annuläre Implantation geeignet [46]. Eine genaue Evaluation der Gesamtkonstellation aus gewählter Prothese und Zugangs- bzw. Implantationsweg scheint hier für die Optimierung der Ergebnisse bedeutend.

Eine verbliebene Stenose, definiert als postinterventioneller mPG >20mmHG, war relativ häufig und trat bei ca. 25% unserer Patienten nach TAVI - ViV auf.

Diese Beobachtung fiel unter anderem auch in den Studien von Bleiziffer et al. [77] und Zenses et al. [67] auf.

In Korrelation dazu, konnten frühere Arbeiten ebenfalls zeigen, dass nach einer TAVI - ViV höhere Druckgradienten über der Prothese verbleiben, als bei Implantation in native Aortenklappen [64, 65], da durch die bereits implantierte Prothese ein kleinerer Durchmesser vorliegt. Hier zeigte sich in den Arbeiten von Deeb et al., Webb et al. und de Freitas et al., wie auch in unserer Studie, kein Zusammenhang zwischen einem verbliebenen Gradienten >20 mmHG und einer negativen Auswirkung auf das Outcome [56, 65, 69]. Ein Grund für dieses Phänomen könnte die nicht vollständige Entfaltung der Prothesen sein. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit der Implantationstechnik der ViV - Prothese. Eine supraannuläre Implantation könnte die maximale Entfaltung der TAVI - Prothese ermöglichen und somit die Anzahl verbleibender Stenosen und die mittleren Druckgradienten weiter reduzieren [53].

Auch in unserer Arbeit zeigte sich, entgegen unserer Erwartungen eines hohen Risikos für verbleibende erhöhte Gradienten bei kleinen SVBs, keine Assoziation zwischen einer kleinen chirurgischen Prothese oder einem kleinen TAVI-Diameter und einem schlechten Outcome. Auch eine verbliebene Stenose war nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in einem Zeitraum von 12 Monaten vereinbar. Diese Erkenntnis ist vor allem für Patienten mit einer kleinen chirurgischen Prothese von Bedeutung, da hier ein limitierter Therapieerfolg aufgrund verbleibender Stenosen angenommen wurde.

Trotzdem konnten einige frühere Arbeiten eine Assoziation zwischen einer verbliebenden Stenose oder erhöhten postoperativen Gradienten bei chirurgisch intervenierten Patienten und einer erhöhten Mortalität herstellen [78, 79].

Verschiedene Faktoren wurden in Zusammenhang mit der fehlenden Assoziation bereits diskutiert. Vor allem verbliebende Aorteninsuffizienzen, geringe Anzahl an Schlaganfallpatienten und damit einhergehende Komorbiditäten tragen zu den unterschiedlichen Aussagen bei.

Nichtsdestotrotz gab es in unserer Kohorte keinen Patienten mit einer höhergradigen Aorteninsuffizienz nach TAVI-ViV.

Werden alle Patienten mit einer LV-EF < 35% ausgeschlossen, gibt es in der verbliebenden Kohorte weiterhin keine Assoziation zwischen einem mittleren Gradienten >20mmHg und einer erhöhten Mortalität.

Aufgrund unserer relativ kleinen Studienkohorte und fehlender Überlebensdaten schließen wir diesbezüglich ein Selektionsbias nicht aus, gehen aber davon aus, dass Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und COPD bedeutender für das Outcome nach TAVI-ViV sind, als suboptimale hämodynamische Ergebnisse.

Diese These wird durch die hohe prädiktive Aussagekraft von genannten Komorbiditäten in Bezug auf das 1 - Jahres - Outcome, auch bei multivariabler Auswahl, unterstützt.

Es erscheint uns daher sinnvoll, Patienten hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen genauer zu evaluieren um das geeignete Kollektiv zu selektieren und die Ergebnisse der TAVI-ViV weiterhin zu optimieren.

5.4 Outcome der Patienten

Die von uns erfasste 30 - Tages - Mortalität unserer Kohorte betrug durchschnittlich 11% und lag somit deutlich über dem errechneten prädiktiven STS-Score (durchschnittlich $8,3 \pm 10,1$). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Arbeit von Grubitzsch et al. [68], jedoch zeigt sich im Vergleich zu den anderen genannten Studien, die eine 30-Tages-Mortalität zwischen 2,2 - 8,4% angegeben [50, 56, 63, 69, 80], ein eher schlechteres Überleben unserer Patienten.

Auch die 12 - Monats- Mortalität unserer Arbeit lag mit 24% etwas unter den 27%, die in der Studie von Erlebach et al. angegeben wurden [63].

Verglichen mit anderen Studien mit einer 1-Jahres-Mortalität zwischen 12-19% [56, 65,

68], zeigt sich aber auch hier ein eher schlechteres Outcome unserer Patienten.

Möglicherweise gibt es hier einen Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem interventionellen Zugangsweg. In unserer Studie wurde bei 40% der Patienten ein transapikaler Zugang gewählt, was im Vergleich zu den Arbeiten von Dvir et al. (27%) [50] und Ejiofor et al. (4,5%) [70] ein deutlich größerer Anteil ist. Die Studien von Erlebach et al. (54%) [63] und Grubitzsch et al. (93%) [68] hingegen zeigen einen ähnlichen oder deutlich größeren Anteil an transapikalen Zugangswegen und eine ähnliche Mortalitätsrate im kurz- und langfristigen Verlauf.

Des Weiteren ist die zunehmende Expertise ebenfalls ein Faktor, der die Mortalität senken kann. Die ersten Patienten aus der Studie von Deeb et al. wurden 6 Jahre nach der ersten ViV - Intervention in unserer Arbeit eingeschlossen, sodass die zunehmende Erfahrung einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Mortalitätsrate leisten kann [56, 68].

In unserer Arbeit stellten sich weder der STS-Score noch der EuroSCORE als prädiktiv für das 30 - Tages - Überleben dar, es zeigte sich allerdings eine Assoziation zwischen STS-Score und 1 - Jahres - Mortalität.

Im Allgemeinen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mortalität zwischen Stenose-, Insuffizienz- oder kombinierter Gruppe.

„In unserem 1 - Jahres - Follow - Up ergab sich weder in Zusammenhang mit einer verbliebenden Stenose, eines kleinen inneren Diameters der chirurgischen Klappe noch einer kleiner TAVI-Prothese eine Verschlechterung der Prognose für die Patienten.

Auch in der Auswertung des ViV - Registers von Bleiziffer et. al wurde eine vermehrte Anzahl an verbliebenden erhöhten Gradienten nach ViV - TAVI ohne Assoziation zu einer erhöhten Mortalität registriert [77].

Zur weiteren Bewertung der Langzeitergebnisse bedarf es diesbezüglich weiterer Studienergebnisse“ (aus „Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“ (Wernly B., Zappe AK. et al.), Übersetzung durch Autor) [52].

5.5 Diagnostik einer strukturellen Dysfunktion bei Bioprothesen

In unserer retrospektiven Arbeit nutzten wir die vorhandenen echokardiographischen Daten zur Evaluation der Prothesendysfunktion.

Obwohl die Studienlage zur SVD umfangreich ist, gestaltet sich vor allem der Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungen als schwierig, weil bisher keine validierten Standards zur Definition einer Prothesendegeneration festgelegt wurden. Bisherige Standards setzten die Reoperationsrate der Patienten nach biologischem Klappenersatz als Kriterium fest. Dabei muss kritisch erwogen werden, ob dieser Endpunkt tatsächlich zur Einschätzung der SVD dient und alle betroffenen Patienten einschließt [22].

Eine Überarbeitung der Diagnostik der SVD ist erstrebenswert, um eine frühzeitige und möglichst vollständige Detektion einer Dysfunktion zu ermöglichen.

5.6 Vergleich zur konventionellen Operation

Ein Vergleich zur konventionellen Re - OP ist aktuell schwierig, da verschiedene Studienergebnisse vorliegen.

Hinsichtlich der prozeduralen, 30 - Tages und 1 - Jahres Mortalität zeigten sich in mehreren Arbeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer konventionellen Re-Operation und einer TAVI - ViV Intervention [54, 68, 70, 80].

In der Studie von Erlebach et al. zeigte sich hingegen eine signifikante Erhöhung der 1 - Jahres - Mortalität bei Patienten nach TAVI - ViV. Als Ursache dafür wurde der deutliche Unterschied in den Baseline-Charakteristika mit deutlich älteren Patienten und einem größeren Risikoprofil in der ViV - Gruppe im Vergleich zur konventionellen Operation genannt [63]. In der Arbeit von Murdoch et al. wird hingegen ein geringeres Mortalitätsrisiko der ViV - Prozedur beschrieben [53], sodass aktuell keine einheitliche Empfehlung verfügbar ist. Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass bei einer TAVI - ViV kein ischämischer kardioplegischer Arrest für die Intervention notwendig ist und somit eine bessere Regeneration des Myokards bei bekannter eingeschränkter Ejektionsfraktion möglich ist. Dies ermöglicht eine schnellere und bessere postoperative Regeneration nach ViV und verhindert postoperative Komplikationen [72].

Generell sollte eine genaue Evaluation der Baseline - Charakteristika erfolgen, um das Risiko der Patienten gut abwägen und die optimale Therapie wählen zu können.

6 Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt einen prozeduralen Erfolg der ViV - Technik mit guten hämodynamischen Ergebnissen sowohl für verschiedene chirurgische als auch unterschiedliche TAVI-Prothesen.

Das niedrige Interventionsrisiko sowie das gute Outcome der Patienten zeigt den großen klinischen Benefit der minimalinvasiven Intervention.

Auch, wenn relativ häufig hohe Gradienten über der Klappe verblieben, sollte dies nicht als Kontraindikation für das ViV - Verfahren gewertet werden, da sich keine Assoziation zu einer erhöhten Mortalität nachweisen ließ.

Als Prädiktor für die Mortalität nach TAVI - ViV ist der STS - Score eingeschränkt anwendbar, was möglicherweise auf das Risikoprofil und die Multimorbidität der Patienten zurückzuführen ist. Weitere Studien sollten etabliert werden, um weitere Parameter zur Risikoevaluation evaluieren zu können, da wir keine Korrelation zwischen der Mortalität und den Ergebnissen der Risiko - Scores finden konnten. Auch scheint der Zusammenhang zwischen postinterventionellem mittleren Druckgradienten und der Mortalität noch nicht ausreichend erforscht.

Außerdem sollte der Fokus auch auf anderen Parameter liegen, um eine bessere Risikovorraussage der Mortalität treffen zu können. Dafür bilden die hämodynamischen Ergebnisse unserer Studie eine gute Grundlage, eine weitere Evaluation dieser Technik ist trotzdem notwendig, um die Risikoerhebung zu optimieren.

Eine genaue Selektion und Risikoabwägung der Patienten ist entscheidend für optimale Therapieerfolge.

Hier sollten weitere Studien angestrebt werden, um eine genaue Selektion des Patientenkollektives durchführen zu können und den Therapieerfolg in den einzelnen Gruppen zu optimieren. Eine Aufteilung der Studienpopulation nach Behandlungsindikation und die isolierte Betrachtung dieser ist daher ein wichtiger Ansatzpunkt, um das Verfahren weiter zu etablieren.

Außerdem sollte eine genaue Evaluation der chirurgischen Prothese hinsichtlich Art und Größe der Prothese, chirurgischer Implantationstechnik, anatomischen Koronarverhältnissen und möglichen Zugangswegen [46] angestrebt werden, um die ViV - Prothesenkombination und somit das Outcome zu optimieren.

Dies ist vor allem auch für Patienten mit einer kleinen chirurgischen Prothese von Bedeutung, da bei Ihnen die Intervention, aufgrund der möglicherweise erhöhten Komplikationsrisiken durch eine verbliebene Stenose, kritisch abgewogen wurde.

Bisher gibt es nur wenige Langzeitergebnisse nach TAVI - ViV, diese konnten aber auch ein gutes Ergebnis und eine Verbesserung der Lebensqualität nach dieser Intervention nachweisen [69].

Wichtig erscheint daher auch die Erweiterung der Follow - Up -Zeiträume und die Erweiterung der Endpunkte, um die Ergebnisse und Funktionalität der Intervention auch langfristig evaluieren zu können.

7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Untersuchung und deskriptive Auswertung der ViV - Intervention und der zugehörigen Follow - Ups. Dafür arbeiteten wir mit wichtigen klinischen Daten aus sechs verschiedenen Zentren Deutschlands.

Insgesamt 223 Patienten nach einer ViV - Therapie wurden in die Studie eingeschlossen und der weitere klinische und hämodynamische Verlauf der Follow - Ups ausgewertet.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die ViV - Implantation eine mögliche Therapieoption bei Degeneration der biologischen Prothese darstellt und sich die hämodynamischen Parameter über der Klappe signifikant verbessern.

Die post - interventionellen Ergebnisse zeigten nur in Einzelfällen eine Insuffizienz der Prothese ≥ 2 . Grades.

Außerdem konnte eine signifikante Reduktion der Druckgradienten über der Prothese nachgewiesen werden, sodass eine gute Funktion der ViV-Klappe und somit eine erfolgreiche Therapie der Prothesendysfunktion erfolgen konnte.

8 Limitationen

Die wichtigste Limitation dieser Arbeit ist das retrospektive Design, da fehlende Daten möglicherweise fälschlich nicht verfügbar oder nicht vorhanden waren. So kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden.

Individuelle Bias bei der Datenerhebung können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, da es sich sowohl prä- als auch post- interventionell um eine multizentrische Datenerhebung handelt.

Für die Datenanalyse wurden vorliegende echokardiographische Daten retrospektiv ausgewertet. Dieses Verfahren ist individuell sehr abhängig von den Kenntnissen und Fähigkeiten der Untersucher sowie den technischen Möglichkeiten der jeweiligen Zentren und eine retrospektive Validierung der Daten nicht genau möglich.

Außerdem handelt es sich in unserer Studie vor allem um klinische Endpunkte, die keine direkte Aussage über die Funktionalität der Prothese liefern. Weitere Studien sollten weitere Endpunkte neben der Mortalität, wie beispielsweise die Lebensqualität nach Intervention, berücksichtigen, um genauere Aussagen darüber treffen zu können.

Weiterhin war unser Follow - Up - Zeitraum auf 12 Monate limitiert, sodass keine Rückschlüsse hinsichtlich der langfristigen Ergebnisse und der Mortalität nach ViV-Intervention gezogen werden können.

Aus ethischen Gründen war es nicht möglich, unser Patientenkollektiv mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen, da eine solche bei idealerweise gleicher Konstellation an Komorbiditäten eine Placebobehandlung erhalten hätte.

Ebenso war ein direkter Vergleich zwischen ViV und konventionell - chirurgischem Vorgehen nicht möglich, da in unsere Studie nur inoperable Patienten eingeschlossen wurden. Es wäre somit eine Ausweitung der vorliegenden Indikationen für ein ViV - Verfahren nötig gewesen.

9 Literatur - & Quellenverzeichnis

1. Cote, N., P. Pibarot, and M.A. Clavel, *Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration*. *Curr Opin Cardiol*, 2017. **32**(2): p. 123-129.
2. Johnston, D.R., E.G. Soltesz, N. Vakil, J. Rajeswaran, E.E. Roselli, J.F. Sabik, 3rd, N.G. Smedira, L.G. Svensson, B.W. Lytle, and E.H. Blackstone, *Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants*. *Ann Thorac Surg*, 2015. **99**(4): p. 1239-47.
3. Banbury, M.K., D.M. Cosgrove, 3rd, J.A. White, E.H. Blackstone, R.W. Frater, and J.E. Okies, *Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis*. *Ann Thorac Surg*, 2001. **72**(3): p. 753-7.
4. Tuzcu, E.M., S.R. Kapadia, and L.G. Svensson, *Valve in valve: another milestone for transcatheter valve therapy*. *Circulation*, 2012. **126**(19): p. 2280-2.
5. Brown, J.M., S.M. O'Brien, C. Wu, J.A. Sikora, B.P. Griffith, and J.S. Gammie, *Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. **137**(1): p. 82-90.
6. Gurvitch, R., A. Cheung, J. Ye, D.A. Wood, A.B. Willson, S. Toggweiler, R. Binder, and J.G. Webb, *Transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(21): p. 2196-209.
7. Mylotte, D., R. Lange, G. Martucci, and N. Piazza, *Transcatheter heart valve implantation for failing surgical bioprostheses: technical considerations and evidence for valve-in-valve procedures*. *Heart*, 2013. **99**(13): p. 960-7.
8. Webb, J.G., D.A. Wood, J. Ye, R. Gurvitch, J.B. Masson, J. Rodes-Cabau, M. Osten, E. Horlick, O. Wendler, E. Dumont, R.G. Carere, N. Wijesinghe, F. Nietlispach, M. Johnson, C.R. Thompson, R. Moss, J. Leipsic, B. Munt, S.V. Lichtenstein, and A. Cheung, *Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves*. *Circulation*, 2010. **121**(16): p. 1848-57.
9. Mahjoub, H., P. Mathieu, M. Senechal, E. Larose, J. Dumesnil, J.P. Despres, and P. Pibarot, *ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(7): p. 752-61.
10. Rodriguez-Gabella, T., P. Voisine, R. Puri, P. Pibarot, and J. Rodes-Cabau, *Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and*

- Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. J Am Coll Cardiol, 2017. 70(8): p. 1013-1028.*
11. American College of, C., G. American Heart Association Task Force on Practice, A. Society of Cardiovascular, R.O. Bonow, B.A. Carabello, K. Chatterjee, A.C. de Leon, Jr., D.P. Faxon, M.D. Freed, W.H. Gaasch, B.W. Lytle, R.A. Nishimura, P.T. O'Gara, R.A. O'Rourke, C.M. Otto, P.M. Shah, J.S. Shanewise, S.C. Smith, Jr., A.K. Jacobs, C.D. Adams, J.L. Anderson, E.M. Antman, V. Fuster, J.L. Halperin, L.F. Hiratzka, S.A. Hunt, B.W. Lytle, R. Nishimura, R.L. Page, and B. Riegel, *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(3): p. e1-148.*
 12. Forcillo, J., M. Pellerin, L.P. Perrault, R. Cartier, D. Bouchard, P. Demers, and M. Carrier, *Carpentier-Edwards pericardial valve in the aortic position: 25-years experience. Ann Thorac Surg, 2013. 96(2): p. 486-93.*
 13. Jamieson, W.R., L.J. Rosado, A.I. Munro, A.N. Gerein, L.H. Burr, R.T. Miyagishima, M.T. Janusz, and G.F. Tyers, *Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups. Ann Thorac Surg, 1988. 46(2): p. 155-62.*
 14. Poirer, N.C., L.C. Pelletier, M. Pellerin, and M. Carrier, *15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg, 1998. 66(6 Suppl): p. S57-61.*
 15. Manji, R.A., L.F. Zhu, N.K. Nijjar, D.C. Rayner, G.S. Korbitt, T.A. Churchill, R.V. Rajotte, A. Koshal, and D.B. Ross, *Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. Circulation, 2006. 114(4): p. 318-27.*
 16. Walther, T., V. Falk, T. Dewey, J. Kempfert, F. Emrich, B. Pfannmuller, P. Broske, M.A. Borger, G. Schuler, M. Mack, and F.W. Mohr, *Valve-in-a-valve concept for transcatheter minimally invasive repeat xenograft implantation. J Am Coll Cardiol, 2007. 50(1): p. 56-60.*

17. Nishimura, R.A., C.M. Otto, R.O. Bonow, B.A. Carabello, J.P. Erwin, 3rd, L.A. Fleisher, H. Jneid, M.J. Mack, C.J. McLeod, P.T. O'Gara, V.H. Rigolin, T.M. Sundt, 3rd, and A. Thompson, *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(2): p. 252-289.
18. Bassano, C., V. Gislao, E. Bovio, S. Melino, I. Tropea, G. Saitto, M. Pugliese, D.F. Colella, A. Scafuri, and G. Ruvolo, *An Unexpected Risk Factor for Early Structural Deterioration of Biological Aortic Valve Prostheses*. Ann Thorac Surg, 2018. **105**(2): p. 521-527.
19. Briand, M., P. Pibarot, J.P. Despres, P. Voisine, J.G. Dumesnil, F. Dagenais, and P. Mathieu, *Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I512-7.
20. Senage, T., T. Le Tourneau, Y. Foucher, S. Pattier, C. Cueff, M. Michel, J.M. Serfaty, A. Mugniot, C. Perigaud, H.F. Carton, O. Al Habash, O. Baron, and J.C. Roussel, *Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis: mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients*. Circulation, 2014. **130**(23): p. 2012-20.
21. Shetty, R., P. Pibarot, A. Audet, R. Janvier, F. Dagenais, J. Perron, C. Couture, P. Voisine, J.P. Despres, and P. Mathieu, *Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves*. Eur J Clin Invest, 2009. **39**(6): p. 471-80.
22. Dvir, D., T. Bourguignon, C.M. Otto, R.T. Hahn, R. Rosenhek, J.G. Webb, H. Treede, M.E. Sarano, T. Feldman, H.C. Wijeyesundera, Y. Topilsky, M. Aupart, M.J. Reardon, G.B. Mackensen, W.Y. Szeto, R. Kornowski, J.S. Gammie, A.P. Yoganathan, Y. Arbel, M.A. Borger, M. Simonato, M. Reisman, R.R. Makkar, A. Abizaid, J.M. McCabe, G. Dahle, G.S. Aldea, J. Leipsic, P. Pibarot, N.E. Moat, M.J. Mack, A.P. Kappetein, M.B. Leon, and V. Investigators, *Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves*. Circulation, 2018. **137**(4): p. 388-399.
23. Roselli, E.E., N.G. Smedira, and E.H. Blackstone, *Failure modes of the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in the aortic position*. J Heart Valve Dis, 2006. **15**(3): p. 421-7; discussion 427-8.

24. Le Tourneau, T., C. Savoye, E.P. McFadden, D. Grandmougin, H.F. Carton, J.L. Hennequin, A. Dubar, G. Fayad, and H. Warembourg, *Mid-term comparative follow-up after aortic valve replacement with Carpentier-Edwards and Pericarbon pericardial prostheses*. *Circulation*, 1999. **100**(19 Suppl): p. II11-6.
25. Chen, W., F.J. Schoen, and R.J. Levy, *Mechanism of efficacy of 2-amino oleic acid for inhibition of calcification of glutaraldehyde-pretreated porcine bioprosthetic heart valves*. *Circulation*, 1994. **90**(1): p. 323-9.
26. Thubrikar, M.J., J.D. Deck, J. Aouad, and S.P. Nolan, *Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983. **86**(1): p. 115-25.
27. Nsaibia, M.J., A. Mahmut, H. Mahjoub, A. Dahou, R. Bouchareb, M.C. Boulanger, J.P. Despres, Y. Bosse, B.J. Arsenault, E. Larose, P. Pibarot, and P. Mathieu, *Association between plasma lipoprotein levels and bioprosthetic valve structural degeneration*. *Heart*, 2016. **102**(23): p. 1915-1921.
28. Schoen, F.J., *Mechanisms of function and disease of natural and replacement heart valves*. *Annu Rev Pathol*, 2012. **7**: p. 161-83.
29. Puri, R., V. Auffret, and J. Rodes-Cabau, *Bioprosthetic Valve Thrombosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(17): p. 2193-2211.
30. Akins, C.W., D.C. Miller, M.I. Turina, N.T. Kouchoukos, E.H. Blackstone, G.L. Grunkemeier, J.J. Takkenberg, T.E. David, E.G. Butchart, D.H. Adams, D.M. Shahian, S. Hagl, J.E. Mayer, B.W. Lytle, Sts, Aats, and Eacts, *Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **85**(4): p. 1490-5.
31. Yan, H., J. Sharma, C.J. Weber, R.A. Guyton, S. Perez, and V.H. Thourani, *Elevated parathyroid hormone predicts mortality in dialysis patients undergoing valve surgery*. *Surgery*, 2011. **150**(6): p. 1095-101.
32. Nollert, G., J. Miksch, E. Kreuzer, and B. Reichart, *Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **126**(4): p. 965-8.
33. Farivar, R.S. and L.H. Cohn, *Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **126**(4): p. 969-75.
34. Le Tourneau, T., S. Marechaux, A. Vincentelli, P.V. Ennezat, T. Modine, A.S. Polge, G. Fayad, A. Prat, H. Warembourg, and G. Deklunder, *Cardiovascular risk*

- factors as predictors of early and late survival after bioprosthetic valve replacement for aortic stenosis.* J Heart Valve Dis, 2007. **16**(5): p. 483-8.
35. Joshi, Y., P. Achouh, P. Menasche, J.N. Fabiani, A. Berrebi, A. Carpentier, C. Latremouille, and J. Jouan, *Multiple reoperations on the aortic valve: outcomes and implications for future potential valve-in-valve strategy.* Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(6): p. 1251-1257.
 36. Antonini-Canterin, F., A. Zuppiroli, B.A. Popescu, G. Granata, E. Cervesato, R. Piazza, D. Pavan, and G.L. Nicolosi, *Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration.* Am J Cardiol, 2003. **92**(12): p. 1479-82.
 37. Ribeiro, H., J. Rodes-Cabau, J.K. Park, P. Blanke, J. Leipsic, V. Bapat, R. Makkar, M. Simonato Dos Santos, M. Barbanti, J. Schofer, S. Bleiziffer, A. Latib, D. Hildick-Smith, P. Presbitero, S. Windecker, M. Napodano, A. Cerillo, M. Abdel-Wahab, D. Tchetché, C. Fiorina, M. Cohen, M. Guerrero, B. Whisenant, F. Nietlispach, L.N. Franco, F. Brito, P. Lemos, J. Webb, and D. Dvir, *TCT-678 Incidence, Predictors and Clinical Outcomes of Coronary Obstruction Following Transcatheter Aortic Valve Implantation for Degenerative Bioprosthetic Surgical Valves: Insights from the VIVID Registry.* J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(18S): p. B274-B275.
 38. Simonato, M., A.N. Azadani, J. Webb, J. Leipsic, R. Kornowski, A. Vahanian, D. Wood, N. Piazza, S. Kodali, J. Ye, B. Whisenant, D. Gaia, M. Aziz, T. Pasala, J. Mehilli, H.C. Wijeyesundera, D. Tchetché, N. Moat, R. Teles, A.S. Petronio, D. Hildick-Smith, U. Landes, S. Windecker, Y. Arbel, O. Mendiz, R. Makkar, E. Tseng, and D. Dvir, *In vitro evaluation of implantation depth in valve-in-valve using different transcatheter heart valves.* EuroIntervention, 2016. **12**(7): p. 909-17.
 39. Dvir, D. and J. Webb, *Mitral valve-in-valve and valve-in-ring: technical aspects and procedural outcomes.* EuroIntervention, 2016. **12**(Y): p. Y93-6.
 40. Seiffert, M., L. Conradi, S. Baldus, M. Knap, J. Schirmer, O. Franzen, D. Koschyk, T. Meinertz, H. Reichenspurner, and H. Treede, *Impact of patient-prosthesis mismatch after transcatheter aortic valve-in-valve implantation in degenerated bioprostheses.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(3): p. 617-24.
 41. Pibarot, P., M. Simonato, M. Barbanti, A. Linke, R. Kornowski, T. Rudolph, M. Spence, N. Moat, G. Aldea, M. Mennuni, A. Iadanza, H. Amrane, D. Gaia, W.K. Kim, M. Napodano, H. Baumbach, A. Finkelstein, J. Kobayashi, S. Brecker, C. Don, A. Cerillo, A. Unbehaun, D. Attias, M. Nejjari, N. Jones, C. Fiorina, D. Tchetché, R. Philippart, K. Spargias, J.M. Hernandez, A. Latib, and D. Dvir, *Impact*

- of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures.* JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(2): p. 133-141.
42. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention.* Heart, 2006. **92**(8): p. 1022-9.
 43. Klaaborg, K.E., H. Egeblad, C.J. Jakobsen, K. Terp, C. Lindskov, H.R. Andersen, and L. Thuesen, *Transapical transcatheter treatment of a stenosed aortic valve bioprosthesis using the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve.* Ann Thorac Surg, 2009. **87**(6): p. 1943-6.
 44. Bapat, V.N., R.Q. Attia, F. Condemni, R. Visagan, M. Guthrie, S. Sunni, and M. Thomas, *Fluoroscopic guide to an ideal implant position for Sapien XT and CoreValve during a valve-in-valve procedure.* JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(11): p. 1186-94.
 45. Christ, T., H. Grubitzsch, B. Claus, G. Heinze, S. Dushe, and W. Konertz, *Hemodynamic behavior of stentless aortic valves in long term follow-up.* J Cardiothorac Surg, 2014. **9**: p. 197.
 46. Reul, R.M., M.K. Ramchandani, and M.J. Reardon, *Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Procedure in Patients with Bioprosthetic Structural Valve Deterioration.* Methodist Debaquey Cardiovasc J, 2017. **13**(3): p. 132-141.
 47. Huczek, Z., K. Grodecki, P. Scislo, K. Wilczek, D. Jagielak, W. Fil, P. Kubler, P. Olszowka, M. Dabrowski, M. Frank, M. Grygier, M. Kidawa, R. Wilimski, K. Zelazowska, A. Witkowski, J. Kochman, M. Zembala, G. Opolski, D. Dvir, and W. Wojakowski, *Transcatheter aortic valve-in-valve implantation in failed stentless bioprostheses.* J Interv Cardiol, 2018. **31**(6): p. 861-869.
 48. Kheradvar, A., E.M. Groves, C.J. Goergen, S.H. Alavi, R. Tranquillo, C.A. Simmons, L.P. Dasi, K.J. Grande-Allen, M.R. Mofrad, A. Falahatpisheh, B. Griffith, F. Baaijens, S.H. Little, and S. Canic, *Emerging trends in heart valve engineering: Part II. Novel and standard technologies for aortic valve replacement.* Ann Biomed Eng, 2015. **43**(4): p. 844-57.
 49. Sellers, R.D., M.J. Levy, K. Amplatz, and C.W. Lillehei, *Left Retrograde Cardioangiography in Acquired Cardiac Disease: Technic, Indications and Interpretations in 700 Cases.* Am J Cardiol, 1964. **14**: p. 437-47.
 50. Dvir, D., J. Webb, S. Brecker, S. Bleiziffer, D. Hildick-Smith, A. Colombo, F. Descoutures, C. Hengstenberg, N.E. Moat, R. Bekerredjian, M. Napodano, L. Testa, T. Lefevre, V. Guetta, H. Nissen, J.M. Hernandez, D. Roy, R.C. Teles, A.

- Segev, N. Dumonteil, C. Fiorina, M. Gotzmann, D. Tchetché, M. Abdel-Wahab, F. De Marco, A. Baumbach, J.C. Laborde, and R. Kornowski, *Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry*. *Circulation*, 2012. **126**(19): p. 2335-44.
51. Baumgartner, H., V. Falk, J.J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P.J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J.L. Zamorano, and E.S.C.S.D. Group, *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. *Eur Heart J*, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
 52. Wernly, B., A.K. Zappe, A. Unbehaun, J.M. Sinning, C. Jung, W.K. Kim, S. Fichtlscherer, M. Lichtenauer, U.C. Hoppe, B. Alushi, F. Beckhoff, C. Wewetzer, M. Franz, D. Kretzschmar, E. Navarese, U. Landmesser, V. Falk, and A. Lauten, *Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves*. *Clin Res Cardiol*, 2018.
 53. Murdoch, D.J. and J.G. Webb, *Transcatheter valve-in-valve implantation for degenerated surgical bioprostheses*. *J Thorac Dis*, 2018. **10**(Suppl 30): p. S3573-S3577.
 54. Nalluri, N., V. Atti, A.B. Munir, B. Karam, N.J. Patel, V. Kumar, P. Vemula, S. Edla, D. Asti, A. Paturu, S. Gayam, J. Spagnola, E. Barsoum, G.A. Maniatis, F. Tamburrino, R. Kandov, J. Lafferty, and C. Kliger, *Valve in valve transcatheter aortic valve implantation (ViV-TAVI) versus redo-Surgical aortic valve replacement (redo-SAVR): A systematic review and meta-analysis*. *J Interv Cardiol*, 2018. **31**(5): p. 661-671.
 55. Napodano, M., V. Gasparetto, G. Tarantini, C. Fraccaro, E. Yzeiraj, G. Gerosa, G. Isabella, and S. Iliceto, *Performance of valve-in-valve for severe para-prosthetic leaks due to inadequate transcatheter aortic valve implantation*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011. **78**(7): p. 996-1003.
 56. Deeb, G.M., S.J. Chetcuti, M.J. Reardon, H.J. Patel, P.M. Grossman, T. Schreiber, J.K. Forrest, T.K. Bajwa, D.P. O'Hair, G. Petrossian, N. Robinson, S. Katz, A. Hartman, H.L. Dauerman, J. Schmoker, K. Khabbaz, D.R. Watson, S.J. Yakubov, J.K. Oh, S. Li, N.S. Kleiman, D.H. Adams, and J.J. Popma, *1-Year Results in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement With Failed Surgical Bioprostheses*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(10): p. 1034-1044.

57. Wenaweser, P., L. Buellesfeld, U. Gerckens, and E. Grube, *Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the Corevalve Revalving system*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. **70**(5): p. 760-4.
58. Webb, J.G., *Transcatheter valve in valve implants for failed prosthetic valves*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. **70**(5): p. 765-6.
59. Rodes-Cabau, J., E. Dumont, D. Doyle, and J. Lemieux, *Transcatheter valve-in-valve implantation for the treatment of stentless aortic valve dysfunction*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. **140**(1): p. 246-8.
60. Kempfert, J., A. Van Linden, A. Linke, M.A. Borger, A. Rastan, C. Mukherjee, J. Ender, G. Schuler, F.W. Mohr, and T. Walther, *Transapical off-pump valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic xenografts*. *Ann Thorac Surg*, 2010. **89**(6): p. 1934-41.
61. Seiffert, M., O. Franzen, L. Conradi, S. Baldus, J. Schirmer, T. Meinertz, H. Reichenspurner, and H. Treede, *Series of transcatheter valve-in-valve implantations in high-risk patients with degenerated bioprostheses in aortic and mitral position*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010. **76**(4): p. 608-15.
62. Piazza, N., S. Bleiziffer, G. Brockmann, R. Hendrick, M.A. Deutsch, A. Opitz, D. Mazzitelli, P. Tassani-Prell, C. Schreiber, and R. Lange, *Transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic bioprosthetic valve: from concept to clinical application and evaluation (part 2)*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011. **4**(7): p. 733-42.
63. Erlebach, M., M. Wottke, M.A. Deutsch, M. Krane, N. Piazza, R. Lange, and S. Bleiziffer, *Redo aortic valve surgery versus transcatheter valve-in-valve implantation for failing surgical bioprosthetic valves: consecutive patients in a single-center setting*. *J Thorac Dis*, 2015. **7**(9): p. 1494-500.
64. Dvir, D., J.G. Webb, S. Bleiziffer, M. Pasic, R. Waksman, S. Kodali, M. Barbanti, A. Latib, U. Schaefer, J. Rodes-Cabau, H. Treede, N. Piazza, D. Hildick-Smith, D. Himbert, T. Walther, C. Hengstenberg, H. Nissen, R. Bekerredjian, P. Presbitero, E. Ferrari, A. Segev, A. de Weger, S. Windecker, N.E. Moat, M. Napodano, M. Wilbring, A.G. Cerillo, S. Brecker, D. Tchetché, T. Lefevre, F. De Marco, C. Fiorina, A.S. Petronio, R.C. Teles, L. Testa, J.C. Laborde, M.B. Leon, R. Kornowski, and I. Valve-in-Valve International Data Registry, *Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves*. *JAMA*, 2014. **312**(2): p. 162-70.

65. Webb, J.G., M.J. Mack, J.M. White, D. Dvir, P. Blanke, H.C. Herrmann, J. Leipsic, S.K. Kodali, R. Makkar, D.C. Miller, P. Pibarot, A. Pichard, L.F. Satler, L. Svensson, M.C. Alu, R.M. Suri, and M.B. Leon, *Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(18): p. 2253-2262.
66. Aldalati, O., A. Kaura, H. Khan, R. Dworakowski, J. Byrne, M. Eskandari, R. Deshpande, M. Monaghan, O. Wendler, and P. MacCarthy, *Bioprosthetic structural valve deterioration: How do TAVR and SAVR prostheses compare?* Int J Cardiol, 2018. **268**: p. 170-175.
67. Zenses, A.S., A. Dahou, E. Salaun, M.A. Clavel, J. Rodes-Cabau, G. Ong, E. Guzzetti, M. Cote, R. De Laroche, J.M. Paradis, D. Doyle, S. Mohammadi, E. Dumont, C. Chamandi, T. Rodriguez-Gabella, R. Rieu, and P. Pibarot, *Haemodynamic outcomes following aortic valve-in-valve procedure*. Open Heart, 2018. **5**(2): p. e000854.
68. Grubitzsch, H., S. Zobel, T. Christ, S. Holinski, K. Stangl, S. Treskatsch, V. Falk, and M. Laule, *Redo procedures for degenerated stentless aortic xenografts and the role of valve-in-valve transcatheter techniques*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. **51**(4): p. 653-659.
69. de Freitas Campos Guimaraes, L., M. Urena, H.C. Wijeysondera, A. Munoz-Garcia, V. Serra, L.M. Benitez, V. Auffret, A.N. Cheema, I.J. Amat-Santos, Q. Fisher, D. Himbert, B. Garcia Del Blanco, A. Dager, H. Le Breton, J.M. Paradis, E. Dumont, P. Pibarot, and J. Rodes-Cabau, *Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Replacement*. Circ Cardiovasc Interv, 2018. **11**(9): p. e007038.
70. Ejiogor, J.I., M. Yammine, M.T. Harloff, S. McGurk, J.D. Muehlschlegel, P.S. Shekar, L.H. Cohn, P. Shah, and T. Kaneko, *Reoperative Surgical Aortic Valve Replacement Versus Transcatheter Valve-in-Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Aortic Valves*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(5): p. 1452-1458.
71. Phan, K., D.F. Zhao, N. Wang, Y.R. Huo, M. Di Eusanio, and T.D. Yan, *Transcatheter valve-in-valve implantation versus reoperative conventional aortic valve replacement: a systematic review*. J Thorac Dis, 2016. **8**(1): p. E83-93.
72. Pasic, M., A. Unbehaun, S. Dreysse, S. Buz, T. Drews, M. Kukucka, and R. Hetzer, *Transapical aortic valve implantation after previous aortic valve replacement:*

- clinical proof of the "valve-in-valve" concept.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(2): p. 270-7.
73. Seiffert, M., H. Treede, J. Schofer, A. Linke, J. Woehrle, H. Baumbach, J. Mehilli, V. Bapat, M. Simonato, T. Walther, M. Kullmer, P. Boekstegers, S. Ensminger, T. Kurz, H. Eltchaninoff, A. Rastan, N. Werner, A. de Weger, C. Frerker, B. Lauer, O. Muller, B. Whisenant, A. Thukkani, G. Weisz, and D. Dvir, *Matched comparison of next- and early-generation balloon-expandable transcatheter heart valve implantations in failed surgical aortic bioprostheses.* EuroIntervention, 2018. **14**(4): p. e397-e404.
 74. Barbanti, M., S. Buccheri, J. Rodes-Cabau, S. Gulino, P. Genereux, G. Pilato, D. Dvir, A. Picci, G. Costa, C. Tamburino, M.B. Leon, and J.G. Webb, *Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis.* Int J Cardiol, 2017. **245**: p. 83-89.
 75. Ando, T., H. Takagi, T. Telila, and L. Afonso, *Comparison of outcomes in new-generation versus early-generation heart valve in transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis.* Cardiovasc Revasc Med, 2018. **19**(2): p. 186-191.
 76. Pilgrim, T., J.K.T. Lee, C.J. O'Sullivan, S. Stortecky, S. Ariotti, A. Franzone, J. Lanz, D. Heg, M. Asami, F. Praz, G.C.M. Siontis, R. Vollenbroich, L. Raber, M. Valgimigli, E. Roost, and S. Windecker, *Early versus newer generation devices for transcatheter aortic valve implantation in routine clinical practice: a propensity score matched analysis.* Open Heart, 2018. **5**(1): p. e000695.
 77. Bleiziffer, S., M. Erlebach, M. Simonato, P. Pibarot, J. Webb, L. Capek, S. Windecker, I. George, J.M. Sinning, E. Horlick, M. Napodano, D.M. Holzhey, P. Petursson, A. Cerillo, N. Bonaros, E. Ferrari, M.G. Cohen, G. Baquero, T.L. Jones, A. Kalra, M.J. Reardon, A. Chhatriwalla, V. Gama Ribeiro, S. Alnasser, N.M. Van Mieghem, C.J. Rustenbach, J. Schofer, S. Garcia, T. Zeus, D. Champagnac, R. Bekeredjian, R. Kornowski, R. Lange, and D. Dvir, *Incidence, predictors and clinical outcomes of residual stenosis after aortic valve-in-valve.* Heart, 2018.
 78. Head, S.J., M.M. Mokhles, R.L. Osnabrugge, P. Pibarot, M.J. Mack, J.J. Takkenberg, A.J. Bogers, and A.P. Kappetein, *The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years.* Eur Heart J, 2012. **33**(12): p. 1518-29.

79. Bleiziffer, S., W.B. Eichinger, I. Hettich, D. Ruzicka, M. Wottke, R. Bauernschmitt, and R. Lange, *Impact of patient-prosthesis mismatch on exercise capacity in patients after bioprosthetic aortic valve replacement*. Heart, 2008. **94**(5): p. 637-41.
80. Silaschi, M., O. Wendler, M. Seiffert, L. Castro, E. Lubos, J. Schirmer, S. Blankenberg, H. Reichenspurner, U. Schafer, H. Treede, P. MacCarthy, and L. Conradi, *Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **24**(1): p. 63-70.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ann-Katrin Reglinde Zappe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Follow - Up bei Patienten nach perkutaner Valve - in - Valve Aortenklappenimplantation“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Frau Ann-Katrin Reglinde Zappe hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Wernly, B., A.K. Zappe, A. Unbehaun, J.M. Sinning, C. Jung, W.K. Kim, S. Fichtlscherer, M. Lichtenauer, U.C. Hoppe, B. Alushi, F. Beckhoff, C. Wewetzer, M. Franz, D. Kretschmar, E. Navarese, U. Landmesser, V. Falk, and A. Lauten

„Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves.“

Clinical Research in Cardiology (2019) 108: 83., Springer Berlin Heidelberg

<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1326-z>

Print ISSN: 1861-0684

Online ISSN: 1861-0692

Ausführliche Anteilerklärung:

Bei der von Frau Ann-Katrin Zappe und Herrn Dr. Bernhard Wernly erstellten Publikation handelt es sich um eine Arbeit aus dem Bereich der interventionellen Kardiologie. Im Rahmen der veröffentlichten Studie wurden die hämodynamischen Ergebnisse bei Patienten nach TAVI-Valve-in-Valve- Intervention untersucht. Die Publikation erfolgte im Rahmen einer geteilten Erstautorenschaft zwischen Frau Ann-Katrin Zappe und Herrn Dr. Bernhard Wernly.

Die Studie wurde von Herrn Prof. Dr. Alexander Lauten konzipiert. Ab der Planungsphase der praktischen Umsetzung war Frau Ann-Katrin Zappe mit eingebunden.

Datenerhebung:

Im Rahmen der Datenerhebung führte Frau Zappe folgende Aufgaben durch:

- Sichtung der Patientenakten und Erhebung der studienrelevanten Daten
- Organisation der Follow-Up-Daten

- Kontaktierung der beteiligten Kliniken (Universitätskliniken Salzburg, Bonn, Düsseldorf, Frankfurt a.M., Jena, Klinik für Kardiologie und Kardiochirurgie Bad Nauheim) zur Koordination und Akquise der erhobenen Daten
- Erstellung des Studienregisters in Form einer excelbasierten Datenbank

Auswertung und Analyse:

Die statistische Auswertung des Datenregisters erfolgte in enger Zusammenarbeit zwischen Frau Ann-Katrin Zappe und Herrn Dr. Bernhard Wernly.

Hierfür war das Studium des Programms SPSS und Belegen eines Kurses am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité notwendig und hilfreich.

Frau Ann-Katrin Zappe erstellte die Tabellen 1-4, sowie die Abbildungen 6-8 selbstständig; die Erstellung der Abbildungen 9-10 erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Bernhard Wernly.

Schreiben des Artikels:

Das Verfassen des Artikels nahm Frau Ann-Katrin Zappe eigenständig unter kontinuierlicher Supervision und Kritik von Herrn Dr. Bernhard Wernly und Herrn Prof. Dr. Alexander Lauten vor.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

“Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves“

Bernhard Wernly, Ann-Katrin Zappe, Axel Unbehaun, Jan-Malte Sinning, Christian Jung, Kim WK, Stephan Fichtlscherer, M Lichtenauer, UC Hoppe, B Alushi, Charlotte Wewetzer, M Franz, D Kretzschmar, E Navarese, Ulf Landmesser, V Falk, Alexander Lauten

Clinical Research in Cardiology (2019) 108: 83., Springer Berlin Heidelberg

<https://doi.org/10.1007/s00392-018-1326-z>

Print ISSN: 1861-0684

Online ISSN: 1861-0692

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Klinik für Kardiologie der Charité Berlin unter der Leitung von Professor Dr. med. Ulf Landmesser angefertigt.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Alexander Lauten, für die Bereitstellung dieses faszinierenden Themas danken. Bei Fragen stand er mir mit seinem Rat zur Seite, außerdem war mir seine stetige Erreichbarkeit sowie seine umfassende Unterstützung und Betreuung immer eine große Hilfe. Herzlichen Dank dafür, dies war für mich nicht selbstverständlich.

Des Weiteren möchte ich Dr. med. Bernhard Wernly aus der Klinik für Kardiologie der medizinischen Universität Paracelsus in Salzburg danken, der mir immer fachkundig in statistischen Fragen zur Seite stand und bei der graphischen Umsetzung einiger Abbildungen behilflich war.

Auch danke ich Dr. med. Axel Unbehaun aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin, der mir fachlich und bei der Bereitstellung der Implantationsfilme sehr half und meine Fragen immer gerne beantwortete.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des Archivs der Charité und dem Deutschen Herzzentrum Berlins, die mir die Datenaquirierung ermöglichten. Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Abteilungen für Kardiologie der Universitätskliniken Bonn, Düsseldorf und Frankfurt am Main, sowie des Herz- und Lungenzentrums Bad Nauheim herzlich für die Bereitstellung ihrer Daten für meine Arbeit.

Ein persönlicher Dank gilt vor allem meinen Eltern und meinem Freund, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten, mir jederzeit zur Seite standen und mir die notwendige Ruhe und Umgebung für die Erstellung dieser Arbeit gaben.