

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Medizinisches Versorgungszentrum Prof. Mathey, Prof. Schofer

Medizinischer Leiter: Prof. Joachim Schofer

**Ergebnisse nach Valve-in-Valve Transkatheter Aortenklappenimplantation
mit und ohne Sprengung der chirurgischen Aortenbioprothese**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jan-Hendrik Stripling
aus Hamburg

Hamburg 2022

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **20.06.2023**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. Leonard Conradi**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **Prof. Dr. Joachim Schofer**

Vorwort

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Brinkmann, C. *et al.* (2021) 'Outcomes of valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation with and without bioprosthetic valve fracture', *EuroIntervention*, 17(10), pp. 848–855. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00254.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ätiologie und Epidemiologie der Aortenklappenstenose.....	1
1.2	Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose	2
1.3	Chirurgischer Aortenklappenersatz.....	3
1.3.1	Historie und Operationstechnik.....	3
1.3.2	Implantationszahlen chirurgischer Aortenklappenprothesen in Deutschland	4
1.3.3	Lebenserwartung von Patienten mit Aortenklappenersatz	5
1.3.4	Wiederholungsoperationen an der Aortenklappe	6
1.4	Transkatheter-Aortenklappenimplantation	7
1.4.1	Historie der perkutanen Aortenklappenimplantation (TAVI)	7
1.4.2	Entwicklung der Implantationszahlen der TAVI in Deutschland	8
1.4.3	Behandlungspfad/Heart-Team.....	8
1.4.4	Valve-in-Valve-TAVI	9
1.4.5	Patient-Prosthesis-Mismatch	10
1.4.6	Bioprosthetic Valve Fracturing (Bioprothesensprengung)	11
1.5	Zielsetzung der Studie	13
2	Material und Methoden	13
2.1	Datenerhebung	13
2.2	Kontrollgruppe.....	14
2.3	Art der Degeneration der chirurgischen Aortenbioprothesen.....	14
2.4	Indizierte Klappenöffnungsfläche und Patient-Prosthesis-Mismatch	14
2.5	Durchführung der bioprosthetischen Klappensprengung	14
2.6	Statistik	15
3	Ergebnisse	16
3.1	Basisdaten	16
3.2	Prozedurdaten	19

3.3	Daten zum klinischen Follow-up	23
3.4	Ergebnisse des linear-gemischten Modells	24
4	Diskussion.....	29
4.1	Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind	29
4.2	Probleme der VIV-TAVI	30
4.3	Stellenwert der Sprengung des Ringes der chirurgischen Bioprothese..	30
4.4	Entwicklung der Gradienten von VIV und BVF-VIV über die Zeit	31
4.5	Bewertung der Risiken der BVF-VIV.....	32
4.6	Zeitpunkt der Valvuloplastie.....	33
4.7	Koronarokklusion	33
4.8	Prädiktoren niedriger transvalvulärer Gradienten	34
4.9	Mitroflow™-Klappe bei VIV-TAVI	35
4.10	Limitationen.....	36
5	Zusammenfassung (Summary).....	37
6	Literaturverzeichnis	39
7	Abbildungsverzeichnis	49
8	Tabellenverzeichnis	50
9	Danksagung.....	51
10	An der Studie beteiligte Zentren.....	52
11	Lebenslauf.....	53
12	Eidesstattliche Erklärung.....	54

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
AHA	American Heart Association
AK	Aortenklappe
AS	Aortenklappenstenose
AVA	Aortic Valve Area
AVAi	Aortic Valve Area Index
BASILICA	Bioprosthetic or native aortic scallop intentional laceration to prevent iatrogenic coronary artery obstruction during TAVR
BSA	Body Surface Area
BVF	Bioprosthetic Valve Fracture
CE	Communautés Européennes
CI	Confidence Interval
cm ²	Quadratcentimeter-Klappenöffnungsfläche
cm ² /m ²	Quadratcentimeter-Klappenöffnungsfläche zu Quadratmeter-Körperoberfläche
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EOA	Effective orifice area
iEOA	Indexed effective orifice area
ESC/EACTS	European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EuroSCORE	European system for cardiac risk evaluation
LCA	Left Coronary Artery
Log.Euroscore	Logistischer EuroSCORE
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left ventricular outflow tract
ml/m ²	Milliliter Schlagvolumen, bezogen auf die Körperoberfläche
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
m/s	Meter/Sekunde
mittl. ΔP	Mittlerer Druckgradient
PPM	Patient-Prothesis Mismatch

RCA	Right Coronary Artery
STS-PROM	Society of Thoracic Surgery/Predicted Risk of Mortality Score
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
True ID	True inner diameter
VARC	Valve Academic Research Consortium
VIV-TAVI	Valve-in-valve-TAVI
V_{\max}	Maximale Geschwindigkeit des aortalen Blutflusses

1 Einleitung

1.1 Ätiologie und Epidemiologie der Aortenklappenstenose

Fehlfunktionen der Aortenklappe (AK) können unterschiedliche Ursachen haben: kongenitale Defekte, postrheumatische, endokarditische oder degenerativ-kalzifizierende Veränderungen (Rozeik et al., 2014).

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) tritt in Industrienationen am häufigsten auf und wird vornehmlich in fortgeschrittenem Lebensalter beobachtet. Diese Form der AS entsteht in der Regel auf dem Boden einer dystrophen Kalzifikation und zusätzlicher Neoangiogenese (Mohler et al., 2001).

Weiterhin spielen inflammatorische Prozesse eine Rolle, wie sie bei der Arteriosklerose beobachtet werden. So lassen sich beispielsweise Apolipoproteine in Aortenklappentaschen nachweisen (O'Brien et al., 1996).

Generell stellt die AS ein Hindernis für den ungehinderten Auswurf des Blutvolumens aus dem linken Ventrikel dar. Von der valvulären Stenose sind die supra- und die subvalvuläre (unterhalb der Ventilebene) zu unterscheiden (Rahimtoola 2004).

Die klassischen Symptome einer relevanten AS sind meist unter körperlicher oder psychischer Belastung auftretende Synkopen, Dyspnoe und Angina pectoris. Im fortgeschrittenen Stadium können diese Beschwerden auch in Ruhe auftreten. (Nishimura et al., 2014). Die Symptome der Aortenklappenstenose entstehen einerseits durch die Zunahme der hämodynamischen Last, verursacht durch die valvuläre Obstruktion mit erhöhter Wandspannung und erhöhtem Sauerstoffbedarf des linken Ventrikels (LV) und andererseits durch das verminderte Blutangebot für die distal der stenosierten AK entspringenden Koronararterien (Lindman et al., 2016).

Die kalzifizierende AS ist mit einer Prävalenz von 0,4 % respektive 1,7 % bei über 65-jährigen Patienten (Lindman et al., 2016) nach der Mitralklappeninsuffizienz (MI) mit einer Prävalenz von bis zu 10 % in der Bevölkerung (Wu et al., 2018) der häufigste Herzklappenfehler in Industrienationen.

Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Studien aus Europa, den USA und Taiwan zeigen bei Menschen über 75 Jahren und älter eine Prävalenz von 12,4 % für eine Aortenklappenstenose jeglichen Schweregrades und von 3,4 % für eine schwere Klappenstenose (Osnabrugge et al., 2013). In Europa sind ca. 450.000 Patienten

jährlich von einer symptomatischen, schweren AS betroffen (Durko et al., 2018). Ohne Therapie versterben ca. 50 % dieser Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren, 80 % innerhalb von 5 Jahren (Otto et al., 1999).

1.2 Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose

Entsprechend den AHA-Guidelines erfolgt eine Einteilung der AS in die Grade A-D. Tabelle 1 erläutert die verschiedenen Stadien der Aortenstenose. Jedes Stadium erklärt sich über die Symptome des Patienten, die Anatomie der Aortenklappe, die Hämodynamik und die Veränderungen der Pumpfunktion und/oder der Hypertrophie des linken Ventrikels. Die für die Bewertung einer Aortenstenose notwendigen Daten können mittels Echokardiographie oder Herzkatheteruntersuchung erhoben werden.

Grad der AS	Anatomie der Aortenklappe	Hämodynamik der Aortenklappe
A: Gefahr einer AS	bikuspid oder auch anders kongenital verändert/Aortenklappen-sklerose	$V_{\max} < 2$ m/s mit normaler Taschenbeweglichkeit
B: AS in Progression	milde bis moderate Kalzifikation an den Klappentaschen mit Reduktion der systolischen Mobilität	Bei milder AS: V_{\max} 2,0–2,9 m/s oder $\Delta P_{\text{mean}} < 20$ mmHg Bei moderater AS: V_{\max} 3,0–3,9 m/s oder ΔP_{mean} 20–39 mmHg
C1: AS asymptotisch hochgradige Stenose C2: zusätzlich LVEF ↓	schwere Kalzifikation der Taschen mit deutlicher Reduktion der Taschenmobilität	$V_{\max} \geq 4$ m/s oder $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg AVA üblicherweise $\leq 1,0$ cm ² (oder AVAi $\leq 0,6$ cm ² /m ²)
D1: AS symptomatisch, Gradient ↑ D2: zusätzlich LVEF ↓	schwere Kalzifikation der Taschen mit schwerer Reduktion der Taschenmobilität	$V_{\max} \geq 4$ m/s oder $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg AVA üblicherweise $\leq 1,0$ cm ² (oder AVAi $\leq 0,6$ cm ² /m ²)
D3: AS Low-flow, low gradient LVEF normal	schwere Kalzifikation der Taschen mit schwerer Reduktion der Taschenmobilität	$V_{\max} \leq 4$ m/s oder $\Delta P_{\text{mean}} \leq 40$ mmHg AVA üblicherweise $\leq 1,0$ cm ² (oder AVAi $\leq 0,6$ cm ² /m ²) Schlagvolumenindex < 35 ml/m ²

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose nach den AHA-Guidelines; V_{\max} = maximale Flussgeschwindigkeit, ΔP_{mean} = mittlerer Druckgradient, AVA = Aortenklappenöffnungsfläche, AVAi = indizierte Aortenklappenöffnungsfläche, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule (Otto et al., 2021).

1.3 Chirurgischer Aortenklappenersatz

1.3.1 Historie und Operationstechnik

Bislang existiert keine erfolgreiche, ausschließlich medikamentöse Therapie (z.B. mit Antihypertensiva/Statinen) zur Behandlung der schweren symptomatischen AS. Statine verhindern an Klappentaschen die osteoblastische Aktivität, und man beobachtet eine Reduktion von Cholesterinablagerungen, aber der Spontanverlauf der Erkrankung kann durch eine Statin-Therapie nicht beeinflusst werden. Der Klappenersatz, ob chirurgisch oder interventionell, ist die Therapie der Wahl zur Behandlung dieses Vitiums (Marquis-Gravel et al., 2016).

Das Verfahren des chirurgischen Aortenklappenersatzes (AKE) ist 1960 durch Harken etabliert worden. Er implantierte erstmals eine künstliche Herzklappe (double caged ball valve) in subkoronarer Aortenposition (Harken et al., 1960).

Das erste biologische Ventil in Aortenklappenposition wurde im Jahr 1965 durch Alain Carpentier implantiert (Carpentier, 1989). Der chirurgische AKE ist heute ein häufiger Eingriff und erfolgt mittels Thorakotomie (partieller oder kompletter Sternotomie oder ggf. auch einer rechtslateralen Thorakotomie), durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation, einem kardioplegischen Herzstillstand sowie Abklemmung der Aorta ascendens.

Das in aller Regel kalzifizierte Aortentaschengewebe wird nach der Durchführung einer Aortotomie exzidiert und gegen eine Aortenklappenprothese ersetzt.

Man unterscheidet mechanische von biologischen Aortenklappenprothesen. Mechanische Aortenklappenprothesen bestehen meist aus einer oder zwei Kippscheiben aus Carbon. Diese Klappenprothesen unterliegen keinem Alterungsprozess. Der Patient ist aufgrund der Fremdoberfläche der mechanischen Aortenklappenprothese aber auf die Einnahme einer oralen Antikoagulation angewiesen, um das Risiko für eine Thrombenbildung und weiterer Folgen, wie z.B. Schlaganfälle, zu vermeiden. Die dauerhafte Antikoagulation ist, auch bei reduzierten INR-Werten zwischen 1,5-2,0, mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (Puskas et al., 2014).

Die biologische Aortenklappenprothese besteht aus einem biologischen Material mit oder ohne Stentgerüst. Es kommen Rinderperikard, native Schweineklappen mit oder ohne Aortengewebe, und Homografts zum Einsatz. Biologische Aortenklappenprothesen erfordern keine Antikoagulation (Misfeld und Akhyari, 2013).

Im Gegensatz zu den mechanischen, unterliegen die biologischen Klappenprothesen einem Alterungsprozess, der in eine Degeneration des biologischen Klappentaschengewebes mündet, der sogenannten structural-valve-degeneration (SVD), mit negativen Folgen auf die Klappenfunktion. In einem Kollektiv von 204 Patienten, bei denen der Verkalkungsgrad der Bioprothesen im Verlauf betrachtet wurde, brauchten 13,1 % der Patienten bereits in einem Zeitraum von drei Jahren einen erneuten Klappenersatz (Zhang et al., 2020).

1.3.2 Implantationszahlen chirurgischer Aortenklappenprothesen in Deutschland

Aus der Leistungsstatistik der DGTHG geht hervor, dass man einen absoluten Rückgang der konventionell implantierten Aortenklappen in Deutschland von 11307 Aortenklappen-Implantationen im Jahre 2015 auf 8186 im Jahr 2020 zu verzeichnen hat. Dies entspricht einem Rückgang von 27,6 %.

Dies ist sicherlich nicht zuletzt der Zunahme der TAVI-Implantationen in Deutschland geschuldet (siehe Tabelle 3). Gleichzeitig beobachtet man einen gleichbleibenden prozentualen Anteil der implantierten biologischen Klappen.

In Tabelle 2 sind die unterschiedlichen chirurgischen Therapieformen im numerischen Vergleich zueinander über den Zeitraum von 2015 bis 2020 aufgelistet.

Jahr	Isolierte Aortenklappen-Operationen gesamt N	Biologisch N (%)	Mechanisch N (%)	Homograft N (%)	Reparatur der Aortenklappe N (%)
2015	11307	9839 (87)	1311 (11,6)	33 (0,3)	124 (1,1)
2016	11084	9722 (88)	1201 (10,8)	38 (0,3)	123 (1,1)
2017	10710	9484 (88)	1050 (9,8)	22 (0,2)	154 (1,4)
2018	10022	8800 (87)	992 (9,8)	37 (0,4)	193 (1,9)
2019	9391	8305 (88)	908 (9,6)	20 (0,2)	158 (1,7)
2020	8186	7194 (88)	830 (10,1)	25 (0,3)	137 (1,7)

Tabelle 2: Anzahl konventionell-chirurgisch implantierter Aortenklappen nach der Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) von 2015 bis 2020.

Nach Beckmann et al., 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020.

Die Anzahl der implantierten mechanischen Klappen reduzierte sich in Deutschland für den Zeitraum von 2015 bis 2020 um 37 %, auf einen Anteil von 10,1 % aller implantierten Aortenklappenprothesen.

1.3.3 Lebenserwartung von Patienten mit Aortenklappenersatz

Die Lebenserwartung von Patienten, die einen prothetischen AKE erhielten, liegt in einem Kollektiv aus einem schwedischen Register (8353 Patienten über 60 Jahre alt) bei 10,9 Jahren, sofern die Patienten ein niedriges Risiko zum Zeitpunkt des Eingriffes hatten. Dies galt für 7123 Patienten oder 85,1 %. Das 95 % Konfidenzintervall lag bei 10,6 bis 11,2 Jahren (Martinsson et al., 2021). In einer Analyse von 23528 Patienten nach Aortenklappenoperation zeigte sich im Vergleich zu einer gematchten Normalpopulation durchschnittlich eine Reduktion der Lebenserwartung von 1,9 Jahren. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 71 Jahre (Glaser et al., 2019).

Bei einem niedrigen Risikoprofil der Patienten zum Zeitpunkt der Aortenklappenoperation findet sich kein Unterschied im Überleben im Vergleich zu der Normalpopulation. Hierzu wurden 1815 Patienten mit einem mittleren Alter von 75 Jahren in Großbritannien verglichen mit einer Überlebensrate von acht Jahren in beiden Kohorten (Sharabiani et al., 2016).

In einer Untersuchung von Rieß et al. zeigte sich, dass biologische Klappen, in diesem Fall die Mosaic™-Klappe von Medtronic, gerade bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren im Verlauf erneut einer Reintervention bedürfen. In dieser Untersuchung lag bei operierten Patienten, die vor dem 60. Lebensjahr erstmalig einen biologischen Aortenklappenersatz erhielten, die Freiheit von Reoperation nach 17 Jahren bei nur 36,4 % (Rieß et al., 2018).

Bei anderen biologischen Aortenklappenprothesen, beispielsweise der Carpentier-Edwards Perimount™-Klappe, fand sich in einem Kollektiv von Patienten unter 60 Jahren eine Freiheit von Reoperation nach 15 Jahren von fast 71 % (Bourguignon et al., 2015).

Andere Arbeiten bestätigen die Assoziation von jungem Alter der Patienten und frühzeitiger Klappendegeneration, die ca. 2,5-fach höher liegt als bei älteren Patienten (Johnston et al., 2015).

Ähnliche Befunde sind für die Mitroflow™, LA/LXA- (Ius et al., 2017) und die Magna-Ease™-Aortenbioprothese (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) beschrieben (Thorp et al., 2021).

Damit wird deutlich, dass ein großer Anteil von Patienten mit Aortenklappenbioprothesen, unabhängig von Prothesenhersteller oder -typ, aufgrund der Klappendegeneration erneut behandelt werden muss, insbesondere wenn die Patienten zum Zeitpunkt des Ersteingriffes jünger als 60 Jahre waren. Gründe für eine höhere Inzidenz bei dieser Patientengruppe könnten eine höhere Aktivität des Immunsystems, aber auch ein höherer Anteil an bikuspiden Aortenklappen mit häufig zusätzlicher Pathologie der Aorta ascendens und höherer Kalklast der Aortenklappe sein. Zudem findet sich in dieser Patientengruppe mutmaßlich auch ein großer Anteil von Patienten-Prothesen-Mismatch (Zakkar et al., 2018).

1.3.4 Wiederholungsoperationen an der Aortenklappe

Die Reoperation der AK ist komplexer und risikoreicher als der Ersteingriff. Sie beinhaltet eine Re-Sternotomie und das Entfernen der erstimplantierten Aortenklappenprothese. Verglichen mit der Erstoperation konnten Kaneko et al. zeigen, dass sich das Risiko, bei dem Eingriff zu versterben, von 2,2 % auf 4,6 % mehr als verdoppelt. Dieses gilt in gleicher Weise für die Morbidität nach einem Wiederholungseingriff. So zeigen sich postoperativ signifikant höhere Raten an paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz, Schlaganfällen und Schrittmacherimplantationen (T. Kaneko et al., 2015).

Eine weitere Studie verglich den Ersteingriff an der Aortenklappe mit dem Zweiteingriff. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Dauer der Operation, der kardiopulmonalen Bypasszeit und der Dauer der Aortenabklemmung. Zudem fanden sich signifikant höhere Raten an Schrittmacherimplantationen (acht von 63 in der Gruppe der Wiederholungsoperationen und zwei von 63 in der Kontrollgruppe), Durchgangssyndrom, Linksherzversagen und Tod (vier von 63 in der Gruppe der Wiederholungsoperationen und keiner von 63 Patienten in der Kontrollgruppe) (Christiansen et al., 2009).

1.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1.4.1 Historie der perkutanen Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die Transkatheter-Klappenbehandlung von Patienten begann mit Ballonvalvuloplastien von Pulmonal- und Mitralklappenstenosen. 1982 gelang es, bei einem Kind eine Pulmonalklappenstenose mittels Ballonvalvuloplastie zu behandeln (Buchanan, Anderson und White, 2002). 1984 gelang es Inoue et al., eine erste Serie von 5 Patienten mit Mitralklappenstenose transvenös mittels eines neuen Ballons zu intervenieren (Inoue et al., 1984).

1986 konnten Cribier et al. die ersten drei Patienten mit AS erfolgreich einer perkutanen transluminalen Ballonvalvuloplastie unterziehen (Cribier et al., 1986). Es kam allerdings bei Patienten, die mittels Ballonvalvuloplastie behandelt wurden, zu einer hohen Rate an Restenosierungen innerhalb eines Jahres (Dorros et al., 1990).

Schon im Jahr 1992 gelang es Andersen et al. die Machbarkeit eines perkutanen Aortenklappenersatzes (TAVI) in einem Schweinemodel zu belegen, indem sie die AK an einem Stent fixierten und diesen dann mithilfe eines Ballons in der Aortenklappenebene implantierten (Andersen et al., 1992).

Bonhoeffer et al. implantierten im Jahr 2000 bei einem 12-jährigen Jungen mit einem stenosierten pulmonalen Conduit mittels perkutanem Zugang eine bovine Klappe erfolgreich in Pulmonalposition (Bonhoeffer et al., 2000).

Im Jahr 2002 gelang es Alain Cribier et al. erstmals, bei einem Patienten mit hochgradiger AS eine AK perkutan über einen transseptalen Zugang erfolgreich einzusetzen (Cribier et al., 2002).

Die erste selbstexpandierbare Klappe (Medtronic CoreValve™) wurde 2005, noch unter Nutzung der extrakorporalen Zirkulation, transfemoral implantiert, um den linken Ventrikel während der Implantation zu entlasten (Grube et al., 2005).

Im Jahr 2006 wurde über 18 Patienten mit Implantation einer Aortenklappe über die Femoralarterie berichtet (Webb et al., 2006).

Etwa zur gleichen Zeit zeigten Walther et al. anhand von 50 Patienten die Machbarkeit eines transapikalen Zugangs via linksanterolateraler Minithorakotomie (Walther et al., 2008)

1.4.2 Entwicklung der Implantationszahlen der TAVI in Deutschland

Im Jahr 2007 erhielten die CoreValve™-Klappe von der Firma Medtronic und die Sapien™-Klappe der Firma Edwards eine CE-Zulassung für den europäischen Markt. Seitdem sind die TAVI-Implantationszahlen auch in Deutschland sprunghaft gestiegen. Dabei hat der Anteil der risikoärmeren transfemorale Implantation auf Kosten des risikoreicheren transapikalen Zugangs zugenommen und die Mortalität im gleichen Zeitraum deutlich abgenommen (siehe Tabelle 3).

Jahr	TAVI- Implantationen gesamt N:	transvaskulär N (%)	transapikal N (%)	Gesamt mortalität in %:
2015	9675	7236 (74,8)	2439 (25,2)	4
2016	10.765	8731 (81,1)	2034 (18,9)	3
2017	11971	10155 (84,8)	1816 (15,2)	3
2018	13190	11582 (87,8)	1608 (12,2)	3
2019	15206	13805 (90,8)	1401 (9,2)	2,4
2020	15621	14275 (91,4)	1346 (8,6)	2,4

Tabelle 3: Implantierte TAVI nach der Leistungsstatistik DGTHG von 2015 bis 2020

Nach Beckmann et al., 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020.

1.4.3 Behandlungspfad/Heart-Team

Grundsätzlich wird die Therapieentscheidung von einem Heart-Team, bestehend aus Herzchirurgen, interventionellen Kardiologen, Anästhesisten und bei Bedarf auch Vertretern anderer Fachrichtungen getroffen. Die vom Heart-Team gegebene Behandlungsempfehlung sollte stets mit dem Patienten diskutiert werden, damit dieser auf der Grundlage der medizinischen Aufklärung eine Wahl („informed treatment choice“) treffen kann.

TAVI und chirurgischer Aortenklappenersatz sind inzwischen etablierte Verfahren bei der Behandlung der AS. Beide Therapieverfahren sind in randomisierten kontrollierten Studien über das gesamte Spektrum von Patienten mit niedrigem bis hohem Operationsrisiko verglichen worden (Thourani et al., 2016; Popma et al., 2017, 2019; Mack et al., 2019; Leon et al., 2021)

Die aktuellen Leitlinien (2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease) setzen die Altersgrenze für die Wahl der einen oder anderen

Methode beim 75. Lebensjahr fest. Bei Patientenalter < 75 Jahre und niedrigem Operationsrisiko (STS-Prom/EuroSCORE II < 4 %) oder bei höherem Operationsrisiko aber Nichteignung für eine TAVI-Prozedur (beispielsweise aufgrund anatomischer Besonderheiten) wird ein chirurgischer Aortenklappenersatz empfohlen (Klasse-I/B).

Bei älteren Patienten (75 Jahre oder älter) oder solchen mit hohem Operationsrisiko, (STS-PROM/EuroSCORE II > 8 %) sowie auch bei inoperablen Patienten wird eine TAVI empfohlen (Klasse-I/A).

Bei Patienten, die sowohl für einen konventionellen als auch für einen interventionellen Aortenklappenersatz geeignet sind, wird die Entscheidung in Abhängigkeit von einer sorgfältigen Betrachtung individueller klinischer, anatomischer und prozeduraler Charakteristika getroffen (Klasse-I/B) (Vahanian et al., 2022).

1.4.4 Valve-in-Valve-TAVI

Mit dem Ziel, das Risiko einer Reintervention bei degenerierter Aortenklappenbioprothese zu senken, wurde die perkutane Methode der Valve-in-Valve-TAVI (VIV-TAVI) entwickelt. Dieses Verfahren wurde erstmals 2007 von Wenaweser et al. durchgeführt (Wenaweser et al., 2007). Hierbei wird – analog zur TAVI bei nativer AS – in die degenerierte Aortenbioprothese eine perkutane Klappe implantiert. Erste Registerdaten, die die Machbarkeit dieser Intervention an großen Fallzahlen dokumentierten, wurden von Dvir et al. 2014 publiziert (Dvir et al., 2014).

Sá et al. konnten in einer Metaanalyse mit mehr als 16000 Patienten zeigen, dass VIV-TAVI, verglichen mit der chirurgischen Wiederholungsoperation, mit einer signifikant niedrigeren 30-Tage-Mortalität, einem niedrigeren Schlaganfallrisiko, einem geringeren Risiko für Blutungskomplikationen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden ist (Sà et al., 2021). Ein Nachteil der VIV-TAVI-Prozedur gegenüber der Reoperation war in dieser Studienpopulation allerdings eine signifikant höhere Myokardinfarktrate ($p = 0.045$), die hauptsächlich durch die Verlegung der linken Kranzarterie (LCA) zustande kam, was mit einer sehr hohen Mortalität von 45,5 % innerhalb von 12 Monaten assoziiert ist (Ribeiro et al., 2013). Die VIV-TAVI zeigt nicht nur initial, sondern auch über einen Fünfjahreszeitraum ein um 10 % besseres Ergebnis hinsichtlich der Mortalität verglichen mit der chirurgischen Wiederholungsoperation (Tam et al., 2020).

1.4.5 Patient-Prosthesis-Mismatch

Das Problem einer im Verhältnis zur Körperoberfläche des Patienten zu kleinen, aber ansonsten normal funktionierenden chirurgischen Aortenklappenprothese, wurde erstmals 1978 von Rahimtoola beschrieben (Rahimtoola, 1978).

Ein Patient-Prosthesis-Mismatch (PPM) wird aus dem Quotienten der effektiven Aortenklappenöffnungsfläche (EOA cm^2/m^2) und der Körperoberfläche (BSA m^2) ermittelt. Entsprechend der Formel für den transvalvulären Gradienten (TPG) ($\text{TPG} = Q^2 / [k \times \text{EOA}^2]$), wobei Q für den Blutfluß (in Abhängigkeit der körperlichen Aktivität ist dieser variabel) steht und k eine Konstante ist, ist eine kleine EOA und damit ein PPM mit einem höheren Gradienten verbunden.

Eine chirurgische biologische Aortenklappenprothese besteht in der Regel aus einem mehr oder weniger dick aufragenden Ring, an dessen Innenseite typischerweise die Klappentaschen fixiert sind. Der Ring selbst nimmt im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) eine gewisse Fläche ein. Aus diesem Grund kann die EOA der biologischen Klappe, die in den Nativklappenring eingenäht wird, in keinem Fall so groß sein wie die EOA der nativen Aortenklappe.

Das ist der Grund, weshalb bei bis zu 45 % aller Patienten, die einen chirurgischen Aortenklappenersatz erhalten, ein PPM vorhanden ist. Wenig überraschend findet sich dieser Befund vergleichsweise häufig bei Patienten mit kleinen Diametern der chirurgisch implantierten Aortenbioprothesen (Banbury et al., 2001; Head et al., 2012).

Ein PPM hat eine prognostische Bedeutung. Der Rückgang der LV-Hypertrophie nach einem prothetischen Aortenklappenersatz fällt kleiner aus, wenn Patienten ein PPM aufweisen (Tasca et al., 2005).

Die perioperative Mortalität wie auch die Gesamtmortalität von Patienten mit PPM steigt proportional mit der Schwere des Mismatches an. Dies gilt insbesondere für Patienten, die jünger als 70 Jahre alt sind und zusätzlich eine Bypassoperation erhielten (Dayan et al., 2016). Bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (Ejektionsfraktion unter 40 %) und schwerem PPM wurde eine Mortalität von 67 % nachgewiesen (Blais et al., 2003). Prädiktoren für ein PPM in dieser Metaanalyse waren u.a. Alter des Patienten, weibliches Geschlecht, größere Körperoberfläche und größerer Body-Mass-Index.

Liegt bereits vor einer geplanten VIV-TAVI-Prozedur ein schweres PPM vor, resultieren daraus höhere transvalvuläre Druckgradienten, was wiederum – ähnlich

wie nach einer Operation – einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat (Faerber et al., 2014; Webb et al., 2017; Pibarot et al., 2018; Bleiziffer et al., 2020). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, PPM im Rahmen einer VIV-TAVI zu minimieren.

1.4.6 Bioprosthetic Valve Fracturing (Bioprothesensprengung)

Mit dem Ziel, den transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappe bei einer VIV-TAVI zu reduzieren, wurde die Sprengung des chirurgischen Bioklappenringes mittels einer Hochdruckballondilatation eingeführt, was mit dem Terminus bioprosthetic valve fracture (BVF) belegt ist.

Nielsen-Kudsk et al. führten im Jahr 2015 hierzu Bench-Tests durch. Es wurde zunächst eine nicht implantierte 21 mm Mitroflow™-Klappe (Innendurchmesser 17 mm) mittels eines 22 mm Atlas™-Gold Ballons (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, USA) mit einem Druck von elf bar gesprengt. Hierbei blieb der die Klappe umspannende Dacron-Mantel intakt und es kam zu einer singulären Frakturlinie im Stent-gerüst. Dieser Versuch wurde mit gleichen Ergebnissen noch zweimal wiederholt. Nach diesen Tests wurde die Technik dann erstmals bei zwei Patienten angewendet. Beide hatten ein hohes Operationsrisiko im Fall eines Wiederholungseingriffes, bei beiden Patienten wurden die biologischen Klappen (Mitroflow™ 19 mm bzw. 21 mm) zunächst mit einem Hochdruckballon gesprengt bevor dann eine 20-mm, bzw. 23-mm-SAPIEN-Edwards™-Klappe implantiert wurde (Nielsen-Kudsk et al., 2015).

Neben Nielsen et al. konnten auch weitere Gruppen zeigen, dass man den Nahtring chirurgisch implantierter Aortenklappenbioprothesen mittels Inflation eines Non-compliant-Hochdruckballons (auch bei hohem Druck im Durchmesser konstant bleibend) sprengen kann (Nielsen-Kudsk et al., 2015; Chhatriwalla et al., 2017a; Johansen et al., 2017; Allen et al., 2019). Johansen et al. führten Bench-Tests mit Non-compliant-Ballons durch, die einen Millimeter größer waren als die ausgewiesene Größe der Bioprothese (Johansen et al., 2017). Kleinere Ballons sind ebenfalls in der Lage, den Klappenring zu sprengen. Durch unzureichende Expansion der TAVI sind dann aber die hämodynamischen Ergebnisse unbefriedigend.

Bench-Tests mit verschiedenen Bioprothesen zeigten, dass die Klappenringe folgender Klappen gesprengt werden können:

- Magna Ease™ (Edwards Lifesciences),
- Mitroflow™ (Sorin Group),
- Mosaic™ (Medtronic),
- neuere Generation der Perimount™ (Edwards Lifesciences),
- Biocor Epic™ (Abbott).

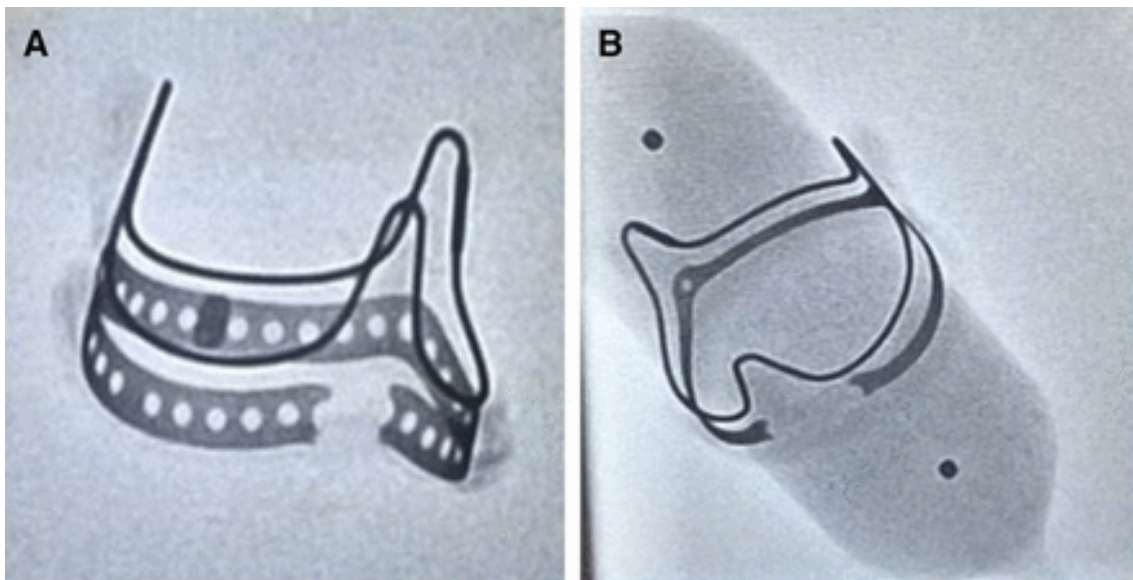


Abbildung 1: Fluoroskopisches Bild einer gesprengten Magna™-bioprothetischen Aortenklappe (A).

Abbildung 2: Fluoroskopisches Bild einer gesprengten Magna Ease™-bioprothetischen Aortenklappe (B).

Bild am 20.01.22 entnommen aus:

Bioprosthetic Valve Fracture Improves the Hemodynamic Results of Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement | Circulation: Cardiovascular Interventions (ahajournals.org)

Daneben gibt es Bioprothesen, die sich nicht sprengen, aber remodellieren (aufdehnen) lassen. Diese sind:

- Trifecta™ (Abbott)
- Carpentier-Edwards Standard™ und Supra-annular™ (Edwards Lifesciences)
- Inspiris™ (Edwards Lifesciences)
- ältere Generation der Perimount™ (Edwards Lifesciences)

Lediglich zwei Bioprothesen lassen sich weder sprengen noch remodellieren, da sie einen Metallring enthalten (Allen et al., 2017a; Chhatriwalla et al., 2017a; Chhatriwalla & Sorajja, 2018)

- Hancock II™ (Medtronic)
- Avalus™ (Medtronic).

Der für eine erfolgreiche Klappensprengung oder Remodellierung erforderliche Ballondruck hängt von der Beschaffenheit des Klappenringes ab: Magna™ und Magna Ease™ (Edwards Lifesciences) weisen ein Metallband in ihrem Ring auf und benötigen deswegen höhere Drücke zur Sprengung des Nahtringes (18 bis 24 bar), Biocor-Epic™, Mosaic™ und Mitroflow™-Klappen dagegen haben einen Polymerring, der sich bereits bei Drücken von acht bis zwölf bar sprengen lässt (Allen et al., 2017b; Chhatriwalla et al., 2017b; Saxon et al., 2018).

Die Risiken einer BVF-VIV-TAVI sind bereits an größeren Patientenkollektiven untersucht. Unklar war allerdings bis dato, welche Faktoren für eine Reduktion des transvalvulären Druckgradienten nach BVF eine Rolle spielen, ob die Gradientenreduktion über die Zeit erhalten bleibt und wie sich die Ergebnisse nach BVF-VIV-TAVI mit denen einer VIV-TAVI ohne BVF unterscheiden.

1.5 Zielsetzung der Studie

Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich von Akut- und Langzeitergebnissen von Patienten, die einer VIV-TAVI mit Klappensprengung unterzogen wurden, gegenüber denen, die eine VIV-TAVI ohne Klappensprengung erhielten, sich aber in den Basischarakteristika nicht wesentlich unterscheiden. Mithilfe eines linearen gemischten Modells soll dann nach Faktoren gesucht werden, die für den Behandlungserfolg (transvalvulärer Gradient) maßgebend sind.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung der BVF-VIV-TAVI erfolgte in insgesamt 14 internationalen Kliniken bei Patienten mit degenerierten Aortenbioprothesen, die entweder für eine Remodellierung oder eine Sprengung geeignet waren. Die beteiligten Zentren sind

unter Punkt 10 erwähnt. Die Daten wurden von den beteiligten Zentren pro- und retrospektiv nach einem definierten Protokoll erhoben.

2.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die in dem gleichen Zeitraum eine VIV-TAVI erhielten, potenziell aufgrund des zuvor implantierten Klappentyps geeignet für eine Klappensprengung gewesen wären, jedoch keine BVF-VIV-TAVI erhielten.

2.3 Art der Degeneration der chirurgischen Aortenbioprothesen

Die Art der Degeneration der chirurgischen Aortenbioprothesen wurde in drei Kategorien eingeteilt:

Degeneration mit der Folge

- einer Klappenstenose,
- einer Klappeninsuffizienz oder
- einer stenotischen und insuffizienten Komponente, wobei in diesem Fall sowohl Stenose als auch Insuffizienz mindestens moderat sein mussten.

2.4 Indizierte Klappenöffnungsfläche und Patient-Prosthesis-Mismatch

Die indizierte effektive Aortenklappenöffnungsfläche (iEOA) und das PPM wurde nach Implantation der chirurgischen Aortenklappenbioprothese berechnet.

Werte oberhalb von $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ sind als mildes oder kein PPM einzustufen, Werte zwischen $0,65$ und $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ als moderates, Werte kleiner $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ als schweres PPM (Rahimtoola, 1978; Dumesnil *et al.*, 1990; Dumesnil und Yoganathan, 1992).

2.5 Durchführung der bioprothetischen Klappensprengung

Die Technik von BVF ist in der Literatur ausführlich beschrieben worden (Nielsen-Kudsk *et al.*, 2015). Ob eine BVF vor Implantation der TAVI oder danach durchgeführt wurde, lag im Ermessen der Interventionalisten. Für die Sprengung wurden ausschließlich „non-compliant“ Valvuloplastieballonkatheter verwendet, die auch bei hohen Druckwerten bis 16 bar nicht rupturieren konnten und im

Durchmesser auch bei hohem Druck konstant blieben (= non-compliant). Empfohlen waren Ballongrößen, die den inneren Durchmesser der chirurgischen Klappen um zwei bis vier Millimeter überschritten. Auch die Wahl der Ballongröße lag im Ermessen des Interventionalisten. Die Durchmesser der TAVI-Klappen wurden als adäquat kategorisiert, wenn sie gemäß der VIV-App-Version 2.0 (UBQO Limited, London, United Kingdom) der Größe der chirurgischen Bioprothese entsprachen, als übergroß, wenn sie diese überschritten.

Eine BVF wurde dann als erfolgreich definiert, wenn der Druck des Valvuloplastieballons während der Inflation plötzlich abfiel, ohne dass eine Perforation des Ballons zugrunde lag und die TAVI-Klappe vollständig entfaltet war. In den Fällen, in denen die Klappenringe nicht gesprengt, sondern nur remodelliert werden konnten, war die vollständige Entfaltung der TAVI-Klappe das einzige Erfolgskriterium. Als erfolgreich wurde die Prozedur gewertet, wenn die TAVI-Klappe korrekt implantiert war, keine zweite Klappe benötigt wurde, der finale mittlere transvalvuläre Gradient < 20 mmHg lag, keine moderate oder schwere Klappeninsuffizienz vorlag und der Patient nicht innerhalb von 72 Stunden nach der Prozedur verstarb.

Zur Beurteilung des frühen kombinierten Sicherheitsendpunktes und der klinischen Effektivität nach 30 Tagen fanden die VARC-2-Kriterien (Valve Academic Research) Anwendung. Periprozedurale Komplikationen beinhalteten Ruptur der Aortenwurzel, Ventrikelseptumdefekt, Ballonruptur, verbunden mit klinischen Konsequenzen, Herzbeutel tamponade und Koronarobstruktion. Die Rate an Reinterventionen wurde ebenfalls ermittelt.

2.6 Statistik

Die kontinuierliche Variable wurde als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als Median [25. und 75. Perzentile], kategoriale Daten wurden als $N = (\%)$ dargestellt.

Ein gemischtes lineares Modell wurde angewendet, um den Einfluss von BVF versus Kontrollgruppe dem TAVI-Klappentyp (selbstexpandierende versus ballonexpandierte) und dem chirurgischen Klappentyp (MitroflowTM versus Nicht-MitroflowTM-Klappe) auf den transvalvulären Gradienten bei Entlassung und im Follow-up zu untersuchen. Die Abschätzungen wurden mit dem Ausgangsgradienten adjustiert. Der Messzeitpunkt wurde in das lineare Modell

einbezogen. Um die Modellannahme zu erfüllen, wurde die Ansprechvariable logarithmisch transformiert. Parameterschätzungen und ihre 95 % Konfidenzintervalle wurden dargestellt. Vergleiche der Variablen zwischen den Gruppen wurden mit dem Wilcoxon Test und dem Pearson / Fisher's Exact Test ermittelt. Alle p-Werte waren zweiseitig und ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant definiert. Alle statistischen Kalkulationen wurden mit der Statistikanalyse-Software R (R Core Team, 2020) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Im Zeitraum von März 2015 bis August 2020 wurde bei 81 Patienten eine BVF-VIV-TAVI, im Zeitraum von Juli 2014 bis März 2020 bei 79 Patienten eine VIV-TAVI ohne BVF durchgeführt.

Die Basisdaten der Patienten sind in der Tabelle 4 zusammengefasst. Beide Gruppen zeigen sich mit wenigen Ausnahmen vergleichbar. In der Kontrollgruppe gab es einen höheren Anteil an männlichen Patienten (65 % vs. 42 %, $p = 0,004$), die chirurgisch implantierten Bioprothesen waren größer ($24,1 \pm 2,4$ mm vs. $22,1 \pm 2,1$ mm, $p < 0,001$). Die Innendurchmesser waren ebenfalls größer ($20,7 \pm 2,5$ mm vs. $19,1 \pm 1,8$, $p < 0,001$).

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie TAVIS in zehn unterschiedliche chirurgische Bioprothesen implantiert. Die vier häufigsten Klappentypen waren Mosaic™ (Medtronic, MN, USA), Mitroflow™ (Sorin Group USA Inc, Arvada, CO, USA), Perimount™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) und Magna™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA).

Die häufigsten Formen der Klappendegeneration waren Stenosen und gemischte Formen (Stenose und Insuffizienz), reine Insuffizienzen fanden sich etwas häufiger in der Kontrollgruppe ($p = 0,036$). Das mittlere Zeitintervall von der chirurgischen Klappenimplantation bis zur interventionspflichtigen Klappendegeneration war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($10,9 \pm 3,4$ Jahre in der BVF-Gruppe, $11,8 \pm 4,6$ Jahre in der Kontrollgruppe ($p = 0,08$)).

Die Rate an moderatem oder schwerem PPM war in beiden Gruppen, wenn auch nicht signifikant, unterschiedlich (62 % bei BVF-Patienten gegenüber 48 % bei den Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,072$)).

Die mittleren transvalvulären Gradienten in der BVF-Patienten Gruppe lagen bei 37 ± 13 mmHg, in der Kontrollgruppe bei 35 ± 16 mmHg ($p = 0,11$). Die iEOA lag in der BVF-Gruppe bei $0,81 \pm 0,24$ cm²/m² und in der Kontrollgruppe bei $0,85 \pm 0,32$ cm²/m² ($p = 0,73$) und war somit nicht signifikant unterschiedlich. Eine moderate bis schwere Aortenklappeninsuffizienz wurde signifikant häufiger in der Kontrollgruppe beobachtet (66 % vs. 50 %, $p = 0,049$)

Variable	N	BVF-Gruppe (N=81)	Kontrollgruppe (N=79)	p-Wert
Alter (Jahre)	160	76 ± 8	75 ± 11	0,91
weibliches Geschlecht (%)	160	58 (47)	35 (28)	0,004
Größe (cm)	156	167,4 ± 10,8	172.4 ± 9.5	0,004
Gewicht (kg)	159	74 ± 15	80 ± 16	0,033
arterieller Hypertonus (%)	160	80 (65)	76 (60)	0,51
Diabetes (%)	160	31 (25)	25 (20)	0,43
glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	146	58 ± 20	61 ± 24	0,37
koronare Herzerkrankung (%)	147	41 (28)	54 (43)	0,11
Myokardinfarkt (%)	108	17 (14)	26 (7)	0,33
Schlaganfall (%)	149	11 (8)	11 (9)	0,99
Vorhofflimmern (%)	149	27 (19)	37 (29)	0,21
AV-Block (%)	119	20 (16)	29 (11)	0,26
permanenter Schrittmacher (%)	149	9 (6)	15 (12)	0,22
Log. EuroScore I (%)	138	22 ± 12	25 ± 19	0,55
NYHA III-IV (%)	159	83 (67)	96 (75)	0,006
chirurgischer Bioprothesentyp (%)	160			<0,001
CE Standard		4 (3)	10 (8)	
Epic™		5 (4)	0 (0)	
Magna™		20 (16)	1 (1)	
Mitroflow™		28 (23)	10 (8)	
Mosaic™		22 (18)	46 (36)	
Perimount™		20 (16)	15 (12)	
Trifecta™		1 (1)	4 (3)	
Freedom Solo™		0 (0)	6 (5)	
Freestyle™		0 (0)	6 (5)	

Variable	N	BVF-Gruppe (N=81)	Kontrollgruppe (N=79)	p-Wert
Sutureless Perceval TM		0(0)	1(1)	
Größe der biologischen Klappe (mm)	160	22,1 ± 2,1	24,1 ± 2,4	<0,001
Klappeninnendurchmesser (mm)	158	19,1 ± 1,8	20,7 ± 2,5	<0,001
mittleres Alter der Bioprothese (Jahre)	155	10,9 ± 3,4	11,8 ± 4,6	0,079
Art der Klappendegeneration (%)	158			0,036
Stenose		47 (38)	36 (28)	
Insuffizienz		6 (5)	19 (15)	
Kombiniert		47 (38)	44 (34)	
iEOA (cm ² /m ²)	141	0,81 ± 0,14	0,83 ± 0,12	0,19
PPM moderat/schwer % (n)	149	62 (50)	48 (33)	0,072
abgeleiteter Perimeter Diameter (mm) im Durchschnitt	74	19,5 ± 2,3	21,4 ± 2,7	0,001
Area (CT-Daten) (mm ²)	67	295 ± 72	355 ± 95	0,002
durchschnittlicher LVOT-Diameter (mm)	70	21,8 ± 6,9	26,0 ± 3,8	0,003
durchschnittliche LCA-Höhe (mm)	93	10,3 ± 4,7	12,7 ± 5,6	0,042
durchschnittliche RCA-Höhe (mm)	90	13,0 ± 5,6	18,1 ± 5,3	<0,001
durchschnittlicher ΔP_{\max} (mmHg)	129	64 ± 20	60 ± 25	0,096
durchschnittlicher ΔP_{mean} (mmHg)	148	37 ± 13	35 ± 16	0,11
AVA (cm ²)	94	0,81 ± 0,24	0,85 ± 0,32	0,73
moderate/schwere AI (%)	152	50 (38)	66 (50)	0,049
moderate/schwere MI (%)	133	27 (17)	0,28 (20)	0,92
LVEF (%)	154	56 ± 11	53 ± 11	0,15
PAP (mmHg)	99	44 ± 17	45 ± 13	0,58

(Brinkmann *et al.*, 2021)

Tabelle 4: Basisdaten – allgemeine Patientencharakteristika; ml/min= Milliliter pro Minute, AV= atrio-ventrikular, LOG.= logistischer, NYHA= New York Heart Association, iEOA=indexed effektive orifice area, PPM= patient prosthesis mismatch, cm²/m² = Quadratzentimeter pro Quadratmeter Körperoberfläche, LCA= linke Kranzarterie, RCA = rechte Kranzarterie, ΔP_{\max} = maximaler Druckgradient, ΔP_{mean} = mittlerer Druckgradient, AVA = Aortenklappenöffnungsfläche, AVAi = indizierte Aortenklappenöffnungsfläche, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, LV = linker Ventrikel, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt, AI = Aortenklappeninsuffizienz, MI = Mitralklappeninsuffizienz, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PAP = pulmonalarterieller Druck

3.2 Prozedurdaten

Die Prozedurdaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Der hauptsächliche Zugangsweg war in beiden Gruppen transfemoral.

Eine zerebrale Protektion mittels Filtersystemen zum peri-interventionellen Schutz vor zerebralen Embolien wurde häufiger in der BVF-Gruppe durchgeführt (31 % vs. 9 %, $p < 0,001$).

Die ballonexpandierbare SAPIEN™-3-Klappe (Edwards Lifesciences, Irving, CA, USA) wurde etwas häufiger in der Kontrollgruppe verwendet, die Lotus™-Klappe ausschließlich in der Kontrollgruppe, sodass sich in der Verwendung der Klappentypen ein leichter, aber signifikanter Unterschied ergab.

Unter den selbstexpandierenden Transkatheter-Klappenprothesen wurde in beiden Gruppen am häufigsten die Evolut™-Klappe (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) verwendet.

In 88 % der Fälle kam für das Sprengen der Bioprothesenringe ein TRUE® Dilatation-Ballon (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, USA), in 12 % ein ATLAS®-Gold-Ballon (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, USA) zum Einsatz. Die Klappensprengung fand in 89 % der Fälle nach der Implantation der TAVI, in 11 % vor der Implantation der TAVI statt. Der Ballondurchmesser überstieg den Innendurchmesser der chirurgischen Klappe im Mittel um $2,8 \pm 1,1$ mm (Spanne zwischen 1 bis 6 mm). Der Balloninflationsdruck lag im Mittel bei $15,8 \pm 3,6$ bar. Bei 84 % der BVF-Patienten wurde eine TAVI-Klappe implantiert, die der in der VIV-App-Version 2.0 (UBQO Limited, London, United Kingdom) empfohlenen Größe entsprach, in 16 % der Fälle wurde eine größere Klappenprothese gewählt, da man durch die Klappensprengung in einen anderen Größenbereich der TAVI-Klappe gelangte. Die Dauer des Eingriffes war in der BVF-Gruppe mit 87 ± 42 min zu 57 ± 25 Minuten statistisch signifikant länger, $p < 0,001$, als in der Kontrollgruppe. Dies betraf ebenfalls die Durchleuchtungszeit mit $26,2 \pm 18$ Minuten vs. $16,6 \pm 11,9$ Minuten in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$.

Erfolgs- und Komplikationsraten der BVF-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sind in Tabelle 6 dargestellt.

Variable	N	BVF-Gruppe (N=81)	Kontrollgruppe (N=79)	p - Wert
TAVI-Typ (%)	160			0,004
SAPIEN 3/XT™		22 (18)	29 (23)	
Allegra™		2 (2)	0 (0)	
Evolut R/Pro™		70 (57)	59 (47)	
Acurate Neo™		1 (1)	1 (1)	
Portico™		2 (2)	0 (0)	
J-valve™		1 (1)	0 (0)	
Direct Flow™		0 (0)	1 (1)	
Lotus™		0 (0)	9 (7)	
Tavi Größe (mm)	160	23,7 ± 1,7	24,8 ± 2,3	< 0,001
Tavi zu „gross“ in Relation zur chirurgischen Klappe	160	(13)	0(0)	
Kontrastmittelmenge (ml)	143	100 ± 55	84 ± 50	0,076
Durchleuchtungszeit (min)	139	26,2 ± 18,0	16,6 ± 11,9	< 0,001
Dauer der Prozedur (min)	138	87 ± 42	57 ± 25	< 0,001
zerebrales Protektionssystem (%)	159	31 (25)	9 (7)	< 0,001
transfemoraler Zugang (%)	158	94 (75)	99 (77)	0,34
Ballon Typ für BVF (%)	81			
True Dilatation™		88 (71)		
Atlas™		12 (10)		
Größerer Ballon in Relation zum wahren Innendurchmesser	79	2,8±1,1		
Ballon gröÙe (mm)	79	21,8 ± 1,8	21,1 ± 2,0	
maximaler Druck des Ballons (bar)	65	15,8 ± 3,6		
abschließender mittlerer transvalvulärer Gradient (mmHg)	145	10,8 ± 5,9	15,8 ± 6,8	< 0,001

Tabelle 5: Prozedurdaten

Variable (%)	BVF-Gruppe (N=81)	Kontrollgruppe (N=79)	p - Wert
Implantation erfolgreich	93 (75)	68 (54)	< 0,001
Implantation nicht erfolgreich *	6 (5)	28 (22)	
Implantation einer 2. Klappe	0 (0)	4 (3)	
Mortalität im Krankenhaus +	1 (1)	3 (2)	
Ventrikelseptumruptur	3 (2)	(0)	
Ruptur des Aortenannulus	0 (0)	(0)	
Schlaganfall	0 (0)	3 (2)	
Verlegung der Koronarien	0 (0)	3 (2)	
Ballonruptur	0 (0)	(0)	
Kardiale Tamponade	0 (0)	(0)	
Permanenter Schrittmacher	1 (1)	3 (2)	

Tabelle 6: Erfolgs- und Komplikationsraten der BVF-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe

* verbliebener transvalvulärer Gradient ≥ 20 mmHg

+ In der BVF-Gruppe: Retroperitoneale Blutung nach Ballonruptur in der Arteria Iliaca

+ In der Kontrollgruppe: Ein Patient wegen dekompensierter Herzinsuffizienz, ein Patient wegen einer Koronararterienobstruktion an Tag drei nach TAVI

Eine erfolgreiche Implantation der TAVI gelang bei 93 % der Patienten in der BVF-Gruppe gegenüber 68 % in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Der Hauptgrund für eine nicht erfolgreiche Prozedur war ein verbliebener transvalvulärer Gradient von ≥ 20 mmHg in beiden Gruppen. Dieser war bei 28 % der Patienten in der Kontrollgruppe und bei 6 % der Patienten in der BVF-Gruppe zu ($p < 0,001$).

In der BVF-Gruppe konnte der mittlere transvalvuläre Gradient von 37 ± 13 mmHg vor der Prozedur auf $10,8 \pm 5,9$ mmHg signifikant gesenkt werden ($p < 0,001$). In der Kontrollgruppe nahm der Ausgangsgradient von 35 ± 16 mmHg auf $15,8 \pm 6,8$ mmHg ebenfalls signifikant ab ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 3).

Der in der BVF-Gruppe erzielte Gradient war gegenüber dem in der Kontrollgruppe signifikant geringer, und dieser Unterschied blieb in der gesamten Beobachtungszeit von zwölf Monaten nachweisbar ($p < 0,001$).

Bei Entlassung war bei nur einem Patienten der Kontrollgruppe eine moderate Regurgitation zu verzeichnen.

Patienten, die zuvor mit einer MitroflowTM-Aortenbioprothese behandelt worden waren hatten postprozedural in der BVF-Gruppe zu 100 % einen erhöhten

transvalvulären Gradienten. In der Kontrollgruppe war dies bei 62,5 % der Patienten nach VIV-TAVI in eine zuvor implantierte Mitroflow™-Aortenbioprothese zu beobachten.

Bei den 22 nicht erfolgreichen Prozeduren der Kontrollgruppe haben 14 Patienten eine selbstexpandierende, acht Patienten eine ballonexpandierbare TAVI erhalten.

Nur in der Kontrollgruppe war es bei drei Patienten erforderlich, eine zweite TAVI-Klappe zu implantieren. Gründe hierfür waren bei zwei Patienten eine Fehlpositionierung einer Evolut™-Klappe, von denen ein Patient eine zweite Evolut™-Klappe, der andere eine Edwards-Sapien™ erhielt. Bei dem dritten Patienten war die erste Klappe (eine Sapien™-S-3) in den linken Ventrikel disloziert. Er erhielt eine weitere Sapien™-S-3 Klappe, bevor die dislozierte Klappe mittels Thorakotomie chirurgisch geborgen wurde (siehe Tabelle 6).

Schwere Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes traten bei 3,7% der Patienten in der BVF-Gruppe und bei 7,6% in der Kontrollgruppe auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,325$).

In der BVF-Gruppe starb ein Patient an der Perforation einer Iliakalarterie, hervorgerufen durch die Ruptur eines PTA-Ballons. In der Kontrollgruppe verstarb ein Patient an einer schweren Kardiomyopathie, ein weiterer Patient an der Verlegung der Koronararterien am dritten Tag nach der TAVI-Prozedur.

Weitere Komplikationen waren zwei Rupturen des Ventrikelseptums nach BVF mit Ballons, die 4 mm größer waren als der Innendurchmesser der chirurgischen Aortenklappe. Bei beiden Patienten war der Links-Rechts-Shunt unerheblich und führte zu keinen weiteren klinischen oder therapeutischen Konsequenzen. In der Kontrollgruppe erlitten zwei Patienten einen Schlaganfall, bei einer weiteren kam es intraprozedural zu einer Verlegung des Ostiums der linken Koronararterie, die durch eine umgehende Stent-Implantation beseitigt werden konnte. Rupturen des Valvuloplastieballons oder Herzbeutelamponaden wurden in keiner Behandlungsgruppe beobachtet, die Schrittmacherrate war gering und zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

3.3 Daten zum klinischen Follow-up

Die klinische Follow-up-Rate betrug 88,8 % in der BVF-Gruppe. Bei neun Patienten konnte kein vollständiges Follow-up erhoben werden. Der mittlere Follow-up Zeitraum betrug 276 Tage (25 - 1710 Tage). In der Kontrollgruppe betrug die Follow-up-Rate 86 %. In dieser Gruppe konnten elf Patienten nicht vollständig nachbeobachtet werden. Der mittlere Follow-up-Zeitraum betrug 1184 Tage (30 - 2211 Tage).

In diesem Beobachtungszeitraum ist in der BVF-Gruppe ein Patient aus ungeklärter Ursache verstorben. Bei einem Patienten war die Implantation einer zweiten Klappe wegen schwerer Aortenklappeninsuffizienz nötig. Die Insuffizienz war bei Entlassung des Patienten aus der Klinik noch nicht vorhanden, sie entwickelte sich innerhalb von zwölf Wochen nach Entlassung. In diesem Fall war das BVF mit einem Ballon durchgeführt worden, der 2 mm über dem Innendurchmesser der chirurgischen Klappenprothese lag. Ein weiterer Patient aus der BVF-Gruppe musste aufgrund einer Pneumonie mit dekompensierter Herzinsuffizienz rehospitalisiert werden. Die TAVI-Prothese wies keine Fehlfunktion auf.

In der Kontrollgruppe verstarben elf Patienten. Bei einem Patienten war der Tod mit einer Fehlfunktion der implantierten TAVI assoziiert. Bei fünf Patienten war eine chirurgische Reintervention nötig, bei zwei dieser Patienten wegen einer TAVI-Prothesen-Dysfunktion und bei drei Patienten infolge einer Klappenendokarditis. In der BVF-Gruppe gelang es bei 59 von 71 (83,1 %) Patienten ein echokardiographisches Follow-up zu erhalten mit einer mittleren Follow-up-Zeit von 281 Tagen (25 - 709 Tagen). In der Kontrollgruppe waren 55 von 66 Patienten (83,3 %) mit echokardiographischem Follow-up evaluierbar. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 831 Tage (37 - 2081 Tage). In beiden Gruppen blieb der mittlere transvalvuläre Gradient über die Zeit stabil. In der BVF-Gruppe betrug er $10,8 \pm 5,9$ mmHg bei Entlassung und $12,4 \pm 6,3$ mmHg im Follow-up. In der Kontrollgruppe betrug der mittlere transvalvuläre Gradient $15,8 \pm 6,8$ mmHg bei Entlassung und $18,4 \pm 9,4$ mmHg im Follow-up (Abbildung 3).

3.4 Ergebnisse des linear-gemischten Modells

Mit dem Ziel, die mittleren transvalvulären Gradienten aus den Basisdaten vorherzusagen, wurde ein linear gemischtes Modell angewendet. Es konnten drei Prädiktoren für einen niedrigeren mittleren transvalvulären Gradienten sowohl akut nach TAVI als auch im weiteren Verlauf identifiziert werden (siehe Tabelle 7)

- die Durchführung einer BVF gegenüber keiner BVF (Abb. 3)
- die Implantation selbstexpandierender versus Ballon-expandierbarer Prothesen (Abb. 4)
- die Behandlung von chirurgischen Nicht-Mitroflow™- gegenüber Mitroflow™-Bioprothesen (Abb. 5).

	erwarteter Parameter	Standard-abweichung	Z-statistisch	p-Wert	erwarteter Estimand	unteres Konfidenzintervall	oberes Konfidenzintervall
Baseline log. AV-Gradient	0,329	0,078	4,224	< 0,001	1,390	1,193	1,619
Follow-up (Monate)	0,003	0,002	1,700	0,089	1,003	1,000	1,007
Kontrolle gegen BVF	0,501	0,086	5,820	< 0,001	1,650	1,394	1,952
selbstexpandierbare Klappe (Sapien™: andere)	0.254	0.114	2.225	0.026	1.290	1.031	1.613
Chirurg. Klappentyp (Mitroflow™: andere)	0.414	0.102	4.072	< 0.001	1.513	1.240	1.847
Interaktion chirurg. Klappengruppe	- 0.137	0.179	-0.764	0.445	0.872	0.614	1.239
Interaktion TAVI-Gruppe	- 0.024	0.152	- 0.159	0.873	0.976	0.724	1.316

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse des linear-gemischten Modells

Die Interaktion zwischen TAVI und dem Typ der implantierten chirurgischen Bioprothese war sowohl in der BVF- wie auch in der Kontrollgruppe zu beobachten (Abb. 5 und Abb. 6).

Die niedrigsten mittleren transvalvulären Gradienten wurden erzielt, wenn eine BVF durchgeführt wurde und eine selbstexpandierende TAVI in eine Nicht-Mitroflow™ chirurgische Bioprothese implantiert wurde (Abb. 6 linker oberer Bildabschnitt).

Die höchsten mittleren transvalvulären Gradienten wurden gefunden, wenn keine BVF durchgeführt wurde und eine Ballon-expandierbare TAVI in eine Mitroflow™ -chirurgische Bioprothese implantiert wurde (Abb. 6, rechter unterer Bildabschnitt).

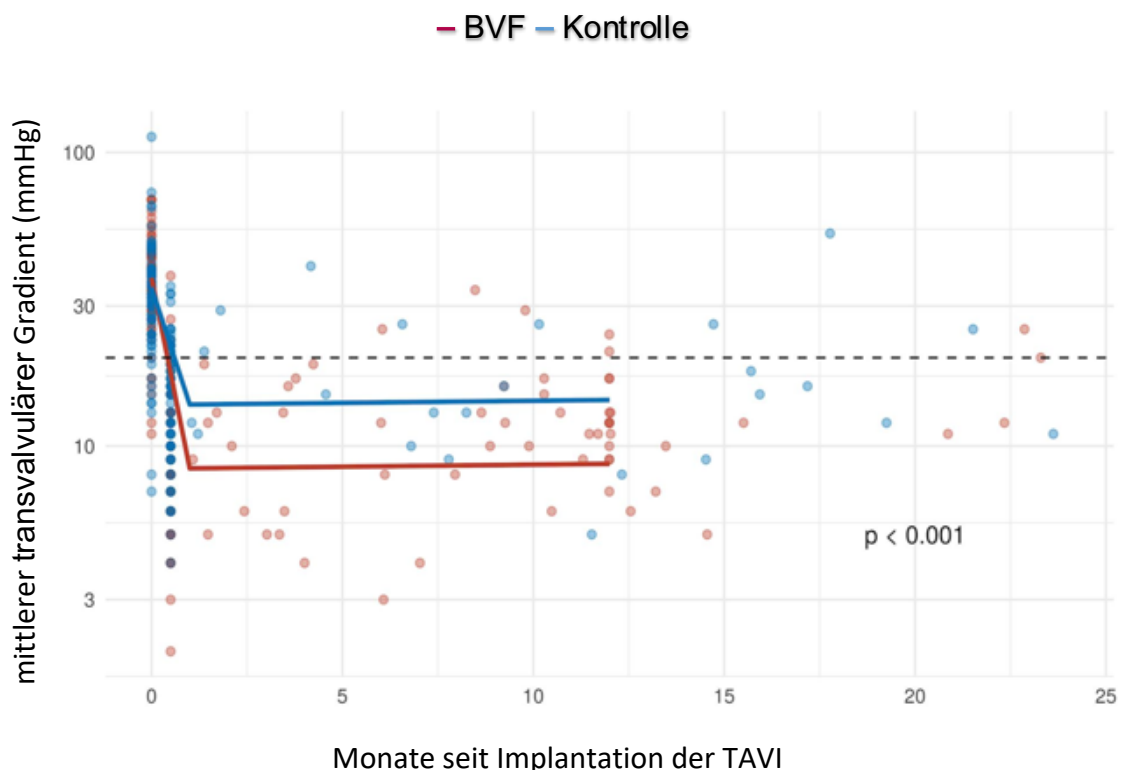


Abbildung 3: Darstellung des mittleren transvalvulären Gradienten vor und unmittelbar nach TAVI und im weiteren Verlauf getrennt nach BVF-Gruppe (rot) und Kontrollgruppe (blau).

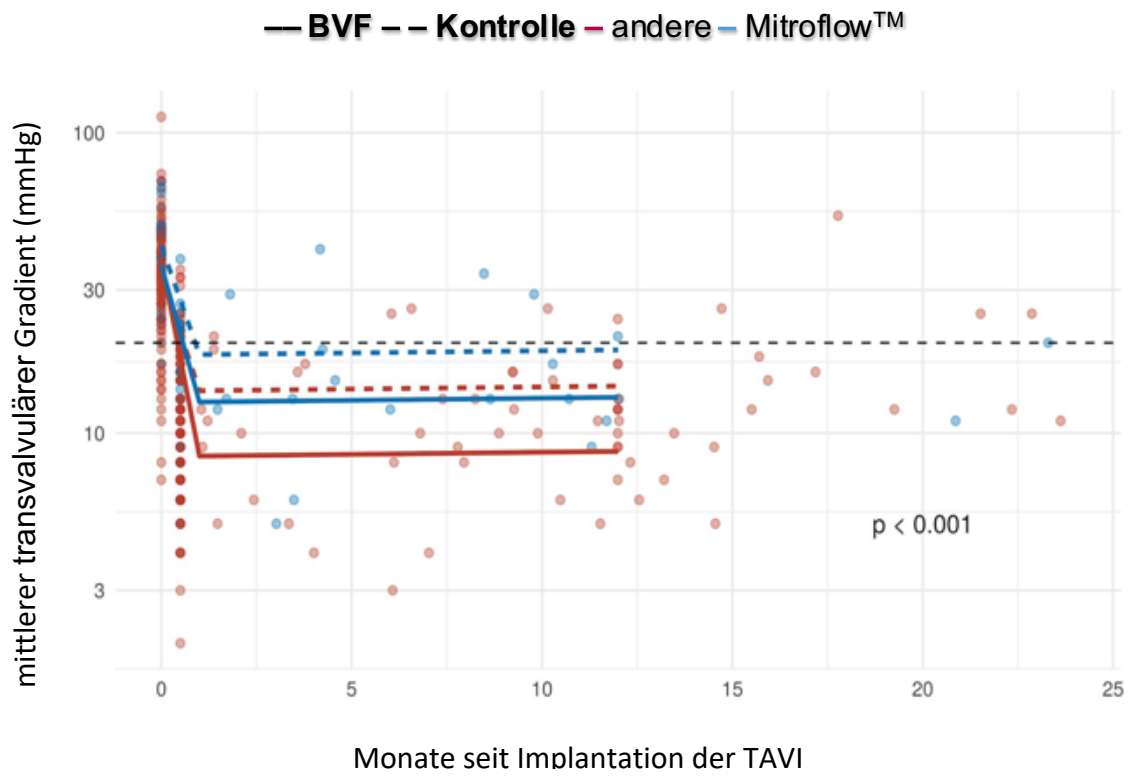


Abbildung 4: Mittlerer transvalvulärer Gradient akut und über die Zeit nach VIV-TAVI mit BVF (durchgezogene Linie) oder ohne BVF (gestrichelte Linie) mit Sapien™-TAVI-Klappen (blau) und in selbstexpandierenden TAVI-Klappen (rot).

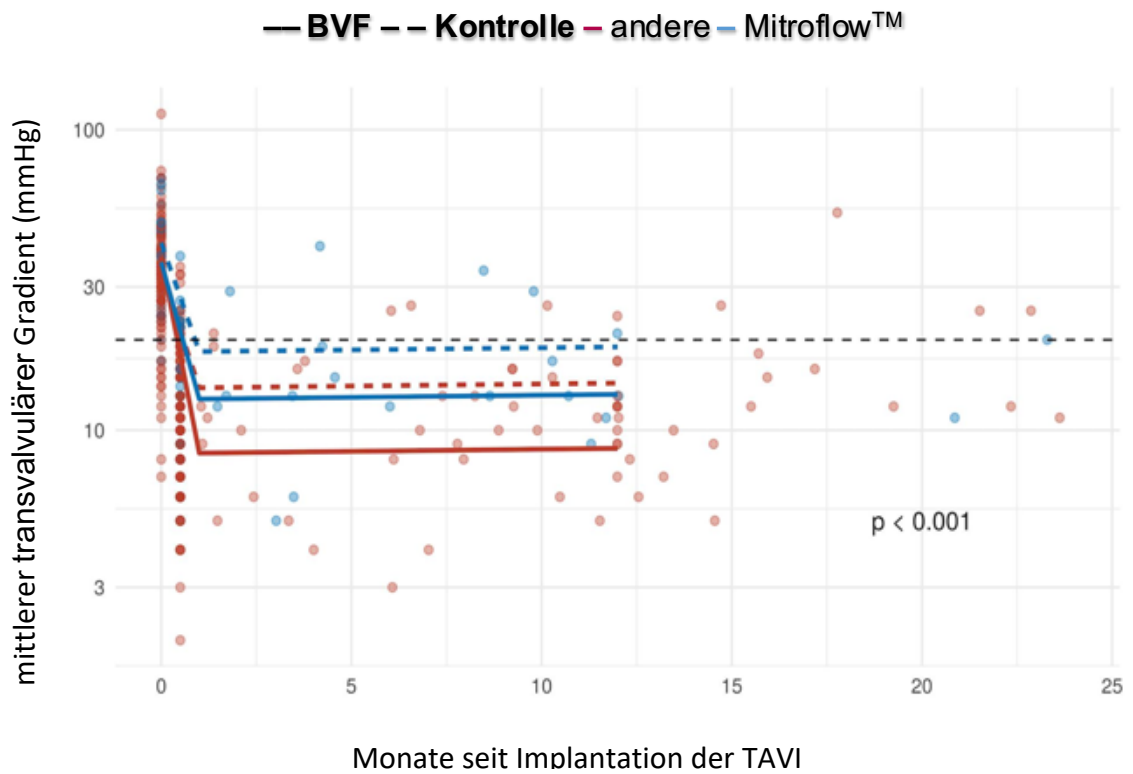


Abbildung 5: Mittlerer transvalvulärer Gradient akut und über die Zeit nach VIV-TAVI mit BVF oder ohne BVF bei Mitroflow™-chirurgischer Bioprothese und Nicht-Mitroflow™-chirurgischer Bioprothese.

Die Abbildung zeigt den mittleren transvalvulären Gradienten akut und über die Zeit nach VIV-TAVI mit BVF (durchgezogene Linie) oder ohne BVF (gestrichelte Linie) bei Mitroflow™-chirurgischer Bioprothese (blau) und Nicht-Mitroflow™-chirurgischer Bioprothese (rot).

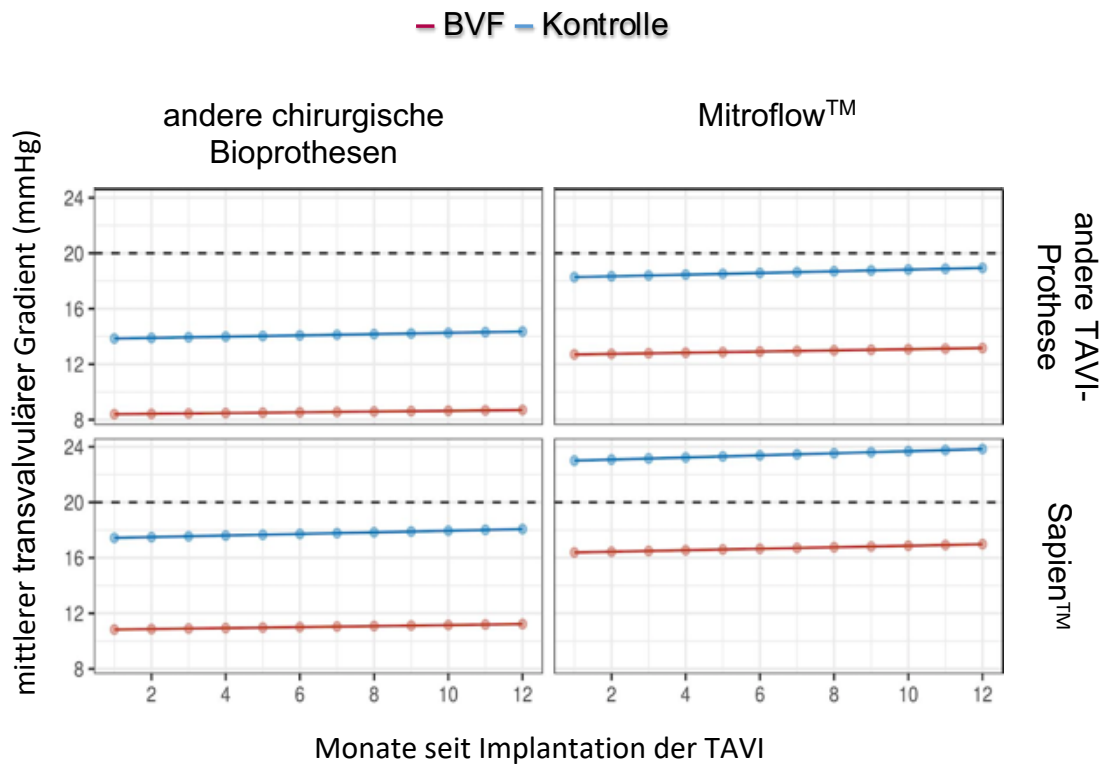


Abbildung 6: Modellbasierte Abschätzungen des mittleren transvalvulären Gradienten über die Zeit, nach BVF und ohne BVF bei verschiedenen Klappenmodellen.

Modellbasierte Abschätzungen des mittleren transvalvulären Gradienten über die Zeit, nach BVF (rote Linien) und ohne BVF (blaue Linien) bei Patienten mit selbstexpandierenden TAVI-Klappen in Nicht-Mitroflow™-chirurgischen Bioprothesen (linker oberer Bildabschnitt), bei Patienten mit Sapien™-TAVI-Klappen in Nicht-Mitroflow™-chirurgischen Bioprothesen (linker unterer Bildabschnitt), bei Patienten mit selbstexpandierenden TAVI-Klappen in Mitroflow™-chirurgischen Bioprothesen (rechter oberer Bildabschnitt) und bei Patienten mit Sapien™-Klappen in Mitroflow™-chirurgischen Bioprothesen (rechter unterer Bildabschnitt). Die modellbasierten Abschätzungen sind an die mittleren transvalvulären Ausgangsgradienten adjustiert.

4 Diskussion

4.1 Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind

- Bei Patienten mit degenerierter Aortenbioprothese führte die Durchführung einer BVF bei VIV-TAVI gegenüber VIV-TAVI ohne BVF zu signifikant niedrigeren mittleren transvalvulären Gradienten.
- Der Unterschied in den mittleren transvalvulären Gradienten blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.
- Unabhängige Prädiktoren für postprozedural niedrigere mittlere transvalvuläre Gradienten waren die Implantation einer selbstexpandierenden TAVI und die Behandlung einer chirurgischen Bioprothese, die keine Mitroflow™-Klappe war. Diese Prädiktoren galten unabhängig davon, ob eine BVF durchgeführt wurde oder nicht.
- Verglichen mit der VIV-TAVI allein konnte mit der VIV-TAVI mit BVF unabhängig von der zu implantierenden TAVI (Ballonexpandierbar oder selbstexpandierend) und dem zuvor implantierten chirurgischen Implantat (Mitroflow™-Klappe oder Nicht-Mitroflow™-Klappe), der postprozedurale mittlere transvalvuläre Gradient signifikant reduziert werden.

Hinsichtlich der Komplikationsrate weist die VIV-TAVI mit BVF gegenüber der Prozedur ohne BVF keinen Nachteil auf. Die VIV-TAVI hat sich inzwischen als eine Alternative zur Reoperation degenerierter Aortenbioprothesen etabliert (Dvir 2014). Sie weist in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität, das Schlaganfallrisiko und schwere Blutungskomplikationen gegenüber der Operation eindeutige Vorteile auf (Sà et al., 2021). Erste Arbeiten zeigen darüber hinaus auch im Langzeitverlauf über acht Jahre sehr akzeptable Überlebensdaten. So überlebten 33,2 % der Patienten mit einem Diameter des Aortenanulus von kleiner gleich 20 mm und 40,5 % der Patienten, wenn der Diameter des Anulus größer gewesen ist (Bleiziffer et al., 2020).

4.2 Probleme der VIV-TAVI

Es ergeben sich aus dieser Behandlungsmethode aber auch bestimmte Probleme. Bei kleinen Diametern chirurgischer Aortenbioprothesen kann die Implantation einer TAVI als VIV-Prozedur in höheren transvalvulären Gradienten münden. Dvir et al. konnten zeigen, dass höhere Gradienten nach VIV-TAVI mit einer höheren Mortalität assoziiert sind (Dvir et al., 2014). Der post-prozedurale mittlere Gradient, den Dvir et al. beschrieben haben, lag bei $15,8 \pm 8,9$ mmHg (Dvir et al., 2014), was den in der vorliegenden Untersuchung gemessenen mittleren Gradienten in der Kontrollgruppe ($15,8 \pm 6,8$ mmHg) bestätigt.

Langzeitdaten liegen inzwischen auch aus einem anderen großen Register vor (Webb et al., 2017). Die erhobenen Werte lagen bei 16,9 mmHg (Dvir et al. 2014) und 17,6 mmHg (Webb et al., 2017). Auch diese Werte decken sich mit dem von uns gemessenen mittleren transvalvulären Gradienten in der Kontrollgruppe im Langzeit-Follow-up ($18,4 \pm 9,4$ mmHg).

Entsprechend der VARC-Kriterien ist ein mittlerer transvalvulärer Gradient von ≥ 20 mmHg als erfolglose Prozedur zu werten. Diese Beobachtung wurde in den vorgenannten Registern (Dvir et al., 2014; Webb et al., 2017) nicht gesondert berücksichtigt, da zu diesem Zeitpunkt die VARC-Kriterien noch keine Anwendung fanden. In unserer Kontrollgruppe hatten 28 % der VIV-TAVI-Patienten keinen Prozedurerfolg aufgrund eines zu hohen residuellen Gradienten und man muss davon ausgehen, dass in den großen Registern ähnlich hohe Raten an erfolglosen Prozeduren zu verzeichnen waren. Bleiziffer et al. konnten zudem zeigen, dass Patienten mit einem residuellen mittleren transvalvulären Gradienten nach VIV-TAVI von ≥ 20 mmHg ein höheres Risiko für eine notwendige Reintervention haben (Bleiziffer et al., 2020).

4.3 Stellenwert der Sprengung des Ringes der chirurgischen Bioprothese

Hier setzt der Stellenwert der Sprengung des Ringes der chirurgischen Bioprothese (BVF) an. Allen et al. konnten erstmals zeigen, dass es mithilfe einer BVF während einer VIV-TAVI möglich ist, den transvalvulären Gradienten zu reduzieren (Allen et al., 2019). Bis heute lagen allerdings keine Akut-Daten einer ausreichend großen Patientengruppe vor, um die Sicherheit dieses Verfahrens zu überprüfen. Darüber hinaus fehlten Daten über den Langzeitverlauf sowie Vergleichsdaten zu einer

Gruppe von Patienten, bei denen die VIV-TAVI mit vergleichbaren chirurgischen Bioprothesen, aber ohne eine BVF, durchgeführt wurde. Diese zu erbringen war Ziel der hier vorliegenden Untersuchung. Dies ist die erste Arbeit, die diese zwei oben beschriebenen Patientengruppen hinsichtlich ihres klinischen und hämodynamischen Ergebnisses miteinander vergleicht.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen herzustellen, wurden in die Kontrollgruppe nur Patienten eingeschlossen, deren degenerierte chirurgische Bioprothesen potenziell sprengbar gewesen wären und deren Behandlung in einem Zeitraum stattfand, der mit dem der BVF-Gruppe übereinstimmt. In der Kontrollgruppe fanden sich signifikant mehr männliche Patienten mit größeren chirurgischen Klappen, was dem Effekt einer BVF im Gruppenvergleich entgegenwirkt. Dass dennoch in der BVF-Gruppe ein signifikant niedrigerer Gradient erzielt werden konnte, spricht für die Wirksamkeit dieser Methode. Die von uns nach BVF gemessenen Werte bewegen sich in einem ähnlichen Bereich wie von Allen et al. beschrieben (Allen et al., 2019). Eine wegen eines mittleren transvalvulären Gradienten ≥ 20 mmHg nicht erfolgreiche VIV-TAVI-Prozedur fand sich in der vorliegenden Untersuchung bei nur 6,2 % der Patienten in der BVF-Gruppe, aber bei 27,8 % der Patienten in der Kontrollgruppe ($p < 0.001$). Als Konsequenz aus dieser Beobachtung lässt sich schlussfolgern, dass die Patienten in der Kontrollgruppe mit höheren mittleren Gradienten Kandidaten für eine Klappensprengung gewesen wären.

4.4 Entwicklung der Gradienten von VIV und BVF-VIV über die Zeit

Sowohl Dvir als auch Webb konnten zeigen, dass die Gradienten einer VIV-TAVI über einen (wenn auch begrenzten) Beobachtungszeitraum stabil blieben (Dvir et al., 2014; Webb et al., 2017).

Die Frage, ob die transvalvulären Gradienten über die Zeit auch bei Patienten stabil bleiben, bei denen im Rahmen einer VIV-TAVI eine BVF durchgeführt wurde, war bislang unbeantwortet.

In der vorliegenden Arbeit konnte nun erstmals gezeigt werden, dass auch nach BVF im weiteren Verlauf über mehr als ein Jahr keine signifikanten Änderungen der mittleren transvalvulären Gradienten zu beobachten waren.

Die Differenz der Gradienten zwischen Kontroll- und BVF-Gruppe betrug unmittelbar nach der Prozedur 5 mmHg und blieb mit 6 mmHg über die gesamte Beobachtungszeit stabil. Da postprozedural höhere transvalvuläre Gradienten ein Risikofaktor sowohl für eine erneute Reintervention als auch für die Mortalität sind, könnte die Durchführung einer BVF im Rahmen einer VIV-TAVI das Langzeitüberleben positiv beeinflussen und zu einer Reduktion der Reinterventionshäufigkeit führen. BVF könnte darüber hinaus eine geeignete Methode sein, ein postoperativ bestehendes PPM zu korrigieren, mit den oben beschriebenen positiven Auswirkungen (Pibarot et al., 2018).

4.5 Bewertung der Risiken der BVF-VIV

Eine essenzielle Frage ist, ob man sich mit der Durchführung einer BVF den niedrigeren Gradienten mit einem höheren intraprozeduralen Risiko erkaufte. Bislang konnte die Sicherheit von BVF nur in Studien an kleinen Fallzahlen belegt werden. In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um die bisher größte beschriebene BVF-Kohorte. Darüber hinaus wird erstmals eine vergleichende Betrachtung des Risikos von BVF-Patienten mit Nicht-BVF-Patienten möglich. In der BVF-Gruppe lag die 30-Tage-Mortalität bei 1,2 %. Dies entspricht den Ergebnissen von Allen et al. (Allen et al., 2019). In der Kontrollgruppe fand sich eine 30-Tage-Mortalität von 2,5 %, passend zu den Daten aus dem PARTNER-2-Valve-in-Valve-Register (Webb et al., 2017). Hinsichtlich der Mortalität finden sich also keine Unterschiede zu Ungunsten der BVF-Gruppe.

Von Interesse erscheint die Betrachtung von zwei Ventrikelseptumperforationen, die nach BVF auftraten. Bei beiden Patienten wurde die Klappensprengung mit einem Valvuloplastieballon durchgeführt, dessen Durchmesser den Innendurchmesser der chirurgischen Bioprothese um 4 mm überstieg. Beide Patienten hatten einen unauffälligen klinischen Verlauf, und bei beiden war keine weitere Behandlung erforderlich. Ursache für die – wenn auch klinisch unbedeutenden – Perforationen könnte eine deutliche Verkalkung des nativen Aortenklappenringes oder ein großer Kalksporn im linksventrikulären Ausflusstrakt sein. Solche ungünstigen anatomischen Konstellationen fanden sich allerdings bei keinem der beiden Patienten. Es bleibt als einzige mögliche Erklärung das Ausmaß des Ballon-oversizing. Basierend auf dieser, wenn auch limitierten, Erfahrung

würden wir ein Oversizing von > 3 mm nicht empfehlen. Abgesehen davon ist besondere Vorsicht bei kleinem Durchmesser des LVOT angebracht, insbesondere wenn dieser den Durchmesser des Valvuloplastieballons unterschreitet, sowie bei ausgeprägter Kalzifizierung von Aortenklappenannulus und LVOT.

4.6 Zeitpunkt der Valvuloplastie

Eine weitere Komplikation im Follow-up verdient ein besonderes Augenmerk. Bei einem Patienten in der BVF-Gruppe war eine schwere Aortenklappeninsuffizienz drei Monate nach Implantation der TAVI aufgetreten, die unmittelbar nach der VIV-TAVI noch nicht zu beobachten war. Bei diesem Patienten überstieg der Durchmesser des Valvuloplastieballons den Innendurchmesser der chirurgischen Bioprothese um 2 mm. Da die BVF nach der TAVI-Implantation durchgeführt wurde, was bei 89 % im BVF-Kollektiv der Fall war, stellt sich die bedeutsame Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der BVF (vor oder nach TAVI). Denn die anschließende Hochdruckdilatation könnte unter Umständen die Klappentaschen der frisch implantierten TAVI geschädigt haben, was nach einer gewissen Latenzzeit zu dieser Klappenfehlfunktion geführt haben könnte. Die potenzielle Schädigung der TAVI-Klappe durch die Hochdruckdilatation ist sicher ein gewichtiges Argument, BVF vor der TAVI-Implantation durchzuführen. Argumente für eine BVF im Anschluss an die TAVI sind dagegen nicht weniger stichhaltig. Die BVF der chirurgischen Bioprothese ohne TAVI in Position könnte mit einer schweren Klappeninsuffizienz einhergehen, die den Patienten in akute hämodynamische Probleme bringt. Ferner kann in der Regel erst nach TAVI-Implantation durch Messung des transvalvulären Gradienten entschieden werden, ob eine BVF erforderlich ist oder nicht. Im Falle eines niedrigen Gradienten (unter 15 mmHg) ist eine BVF sicher überflüssig. Zur endgültigen Klärung dieser wichtigen Frage sind weitere kontrollierte Langzeituntersuchungen erforderlich.

4.7 Koronarokklusion

Eine weitere potenzielle Gefahr bei VIV-TAVI-Implantationen ist die Verlegung von Koronararterien.

Das Risiko einer Koronarokklusion wird durch mehrere Faktoren bestimmt:

- Distanz der TAVI zu den Koronarostien
- Durchmesser des sinotubulären Überganges

- Distanz der Klappentaschen zu den Koronarostien und dem sinotubulären Übergang

Im Falle einer Sprengung und damit Vergrößerung des Klappenringes verkleinert sich die Distanz zwischen Klappenprothese und den Koronarostien, was das Risiko der Verlegung eines Herzkranzgefäßes erhöht. In der vorliegenden Untersuchung war in der BVF-Gruppe in keinem Fall eine Koronarokklusion zu beobachten. Bei drei Patienten wurden allerdings präventiv Maßnahmen getroffen, um eine Verlegung eines Herzkranzgefäßes durch die Klappenprothese zu verhindern. Bei zwei Patienten wurde eine Schlitzung derjenigen Bioklappentasche, die potenziell ein Koronarostium verlegen könnte, mittels Kathetertechnik durchgeführt (sog. BASILICA-Intervention), bei einem weiteren Patienten wurde mittels Stent-Implantation in das gefährdete Koronarostium eine Okklusion verhindert.

In der Kontrollgruppe wurden bei zwei Patienten Koronarokklusionen beobachtet. Ein Patient, bei dem die Okklusion verzögert nach drei Tagen auftrat, verstarb daran.

BVF scheint das Risiko für eine Koronarobstruktion nicht zu erhöhen. Durch die kleine Fallzahl ist die diesbezügliche Aussagekraft unserer Untersuchung allerdings eingeschränkt. Es sind weitere Studien notwendig, um diesen Befund zu untermauern.

4.8 Prädiktoren niedriger transvalvulärer Gradienten

Eine wichtige Frage im Zusammenhang mit der VIV-BVF-TAVI ist, inwieweit der Behandlungserfolg, d.h. die effektive Reduktion des mittleren transvalvulären Gradienten, vorhergesagt werden kann. Zur Klärung dieser Frage wurde ein lineares gemischtes Modell angewandt.

Es konnten drei unabhängige Prädiktoren für niedrigere transvalvuläre Gradienten gefunden werden: die Durchführung einer BVF, die Verwendung von selbstexpandierenden TAVI-Klappen und die Behandlung einer Nicht-MitroflowTM-chirurgischen Bioprothese. Auch wenn keine BVF durchgeführt wurde, führte die Verwendung von selbstexpandierenden TAVI und die Behandlung von Nicht-MitroflowTM-Klappen zu niedrigeren transvalvulären Gradienten. Bisher bekannt war, dass Ballon-expandierbare VIV-TAVI-Klappen im Vergleich zu

selbstexpandierenden Klappen zu höheren Gradienten führen (Bleiziffer et al., 2020). In der vorliegenden Arbeit konnte nun erstmalig gezeigt werden, dass die Unterschiede in den Gradienten beider Klappentypen auch nach BVF zu finden sind.

4.9 Mitroflow™-Klappe bei VIV-TAVI

Eine weitere neue Erkenntnis ist, dass die Mitroflow™-Klappe bei VIV-Prozeduren mit höheren transvalvulären Gradienten verbunden ist. Der Grund hierfür mag in der gegenüber den anderen verwendeten chirurgischen Bioprothesen unterschiedlichen Klappenkonstruktion liegen: Ihre aus bovinem Perikard bestehenden Klappentaschen sind nicht innen – wie bei den übrigen Klappen –, sondern außen am Klappen-Stent-Gerüst fixiert (siehe Abb. 7).

Ob dieses spezielle, sich von den anderen untersuchten Bioprothesen unterscheidende Design der Aortenklappe den transvalvulären Gradienten beeinflusst, muss durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

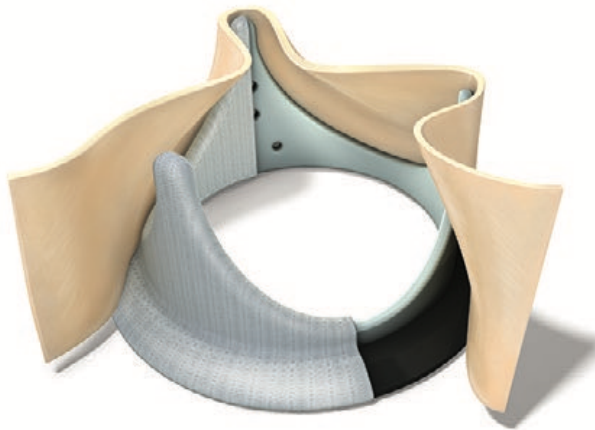


Abbildung 7: Bild des Aufbaus einer Mitroflow™-Bioprothese

Am 20.01.22 entnommen aus: https://livanovamediaproduct.azureedge.net/livanova-media/livanova-public/media/resources01/ous_only_livanova_mvc_re0210173-b.pdf?ext=.pdf. Ihre aus bovinem Perikard bestehenden Klappentaschen sind nicht innen – wie bei den übrigen Klappen –, sondern außen am Klappen-Stent-Gerüst fixiert.

Es wäre erstrebenswert, einen Algorithmus zu entwickeln, der eine optimale VIV-TAVI-Behandlungsoption für degenerierte Bioklappenprothesen liefert.

Die hier dargestellten Ergebnisse könnten hierzu beisteuern. Um im Falle einer Mitroflow™-Klappe mit einer VIV-TAVI zu akzeptablen mittleren transvalvulären Gradienten zu kommen, sollten selbstexpandierende TAVI-Klappen verwendet

werden und, wann immer möglich, eine BVF durchgeführt werden, falls nach TAVI der Gradient noch erhöht ist. Die Behandlung anderer Bioprothesen als der Mitroflow™-Klappe liefert bei Verwendung von selbstexpandierenden TAVI-Klappen die niedrigsten Gradienten. Im Vergleich zu VIV-TAVI ohne BVF führt BVF, egal, in welcher Konstellation der verschiedenen Bioklappen- und TAVI-Klappentypen, akut wie auch im Langzeitverlauf zu signifikant niedrigeren transvalvulären Gradienten.

4.10 Limitationen

Die vorliegende Untersuchung ist eine Beobachtungsstudie mit den ihr immanenten Limitationen. So gab es kein zentrales Echokardiographie-Labor, das die Daten verblindet ausgewertet hat.

Die Größenauswahl des für BVF verwendeten Valvuloplastieballons und die Wahl des Zeitpunktes der Durchführung von BVF lagen im Ermessen des Interventionalisten. Die Kontrollgruppe war nicht randomisiert und differierte in einigen Aspekten, was allerdings eher zur Unterschätzung der BVF-Effekte geführt haben könnte.

5 Zusammenfassung (Summary)

Bei den hier untersuchten Patienten mit degenerierter chirurgischer Aortenbioprothese hat die Behandlung mit VIV-TAVI und begleitendem BVF im Vergleich zu VIV-TAVI allein zu signifikant niedrigeren mittleren transvalvulären Gradienten geführt, ohne das Prozedurrisiko zu erhöhen. Dieser Effekt war unabhängig vom Typ der degenerierten Aortenbioprothese oder vom Typ der verwendeten TAVI. Die transvalvulären Gradienten und die Differenz der Gradienten zwischen beiden Gruppen blieben über die Beobachtungszeit stabil. Unabhängige Prädiktoren für niedrigere mittlere transvalvuläre Gradienten waren die Durchführung von BVF, die Implantation von selbstexpandierenden TAVI-Klappen und die Behandlung von chirurgischen Aortenbioprothesen, die keine Mitroflow™-Klappen waren.

Im Hinblick auf den finalen transvalvulären Gradienten nach VIV-TAVI-Prozeduren ist bei der Behandlung einer Mitroflow™-Klappe mittels Ballon-expandierbarer TAVI ohne ein BVF mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit mit einem Prozedurmisserfolg zu rechnen. In solchen Fällen sollten selbstexpandierende TAVI-Klappen bevorzugt werden und die Indikation zu einer BVF großzügig gestellt werden. Die niedrigsten Gradienten erzielt man bei Nicht-Mitroflow™-Klappen mit Implantation einer selbstexpandierenden TAVI, verbunden mit BVF. Der optimale Zeitpunkt für den Einsatz des BVF (vor oder nach der TAVI-Implantation) sowie die optimale Größe des zu verwendenden Ballons für BVF müssen durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Summary:

In patients with degenerated surgical aortic bioprosthesis, treatment with VIV-TAVI and concomitant BVF resulted in significantly lower mean transvalvular gradients compared with VIV-TAVI alone without increasing the risk of the procedure. This effect occurred regardless of the type of degenerated aortic bioprosthesis or the type of TAVI used. Transvalvular gradients and the difference in gradients between the two groups remained stable over the observation period. Independent predictors of lower mean transvalvular gradients were: performance of BVF, implantation of selfexpanding-TAVI-valves, and treatment of surgical aortic bioprostheses that were not Mitroflow™-valves.

With regard to the final transvalvular gradient after VIV-TAVI procedures, treatment of a Mitroflow™-valve by balloon-expandable TAVI without a BVF is very likely to result in procedural failure. In such cases, selfexpanding-TAVI-valves should be preferred and the indication for a BVF should be made generously. The lowest gradients are achieved in Non-Mitroflow™-valves with implantation of a self-expanding TAVI combined with BVF. Regarding the optimal timing for the performance of BVF (before or after TAVI-implantation), as well as the optimal sizing of the balloon to be used for BVF further studies are needed.

Allen, K. B. *et al.* (2017a) 'Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation', in *Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier USA, pp. 1501–1508. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.007.

Allen, K. B. *et al.* (2017b) 'Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation', in *Annals of Thoracic Surgery*. Elsevier USA, pp. 1501–1508. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.007.

Allen, K. B. *et al.* (2019) 'Bioprosthetic valve fracture: Technical insights from a multicenter study', in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc., pp. 1317-1328.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.073.

Andersen, H. R., LL, K. and JM, H. (1992) 'Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs', *European heart journal*, 13(5), pp. 704–708. doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.EURHEARTJ.A060238.

Banbury, M. K. *et al.* (2001) 'Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis', *Annals of Thoracic Surgery*, 72(3), pp. 753–757. doi: 10.1016/S0003-4975(01)02992-7.

Beckmann, A. *et al.* (2016) 'German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery', *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 64(06), pp. 462–474. doi: 10.1055/S-0036-1592124.

Beckmann, A. *et al.* (2017) 'German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery', *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 65(7), pp. 505–518. doi: 10.1055/S-0037-1606603.

Beckmann, A. *et al.* (2018) 'German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery',

The Thoracic and cardiovascular surgeon, 66(8), pp. 608–621. doi: 10.1055/S-0038-1676131.

Beckmann, A. *et al.* (2019) 'German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery', *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 67(5), pp. 331–344. doi: 10.1055/S-0039-1693022.

Beckmann, A. *et al.* (2020) 'German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery', *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 68(4), pp. 263–276. doi: 10.1055/S-0040-1710569.

Beckmann, A. *et al.* (2021) 'German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery', *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 69(4), pp. 294–307. doi: 10.1055/S-0041-1730374.

Blais C. *et al.* (2003) 'Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement', *Circulation*, 108(8), pp. 983–988. doi: 10.1161/01.CIR.0000085167.67105.32.

Bleiziffer, S. *et al.* (2020) 'Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves', *European Heart Journal*, 41(29), pp. 2731–2742. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa544.

Bonhoeffer, P. *et al.* (2000) 'Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction', *The Lancet*, 356(9239), pp. 1403–1405. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02844-0.

Bourguignon, T. *et al.* (2015) 'Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Aortic Valve in Patients Aged 60 or Younger', *The Annals of thoracic surgery*, 100(3), pp. 853–859. doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2015.03.105.

Brinkmann, C. *et al.* (2021) 'Outcomes of Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation with and without Bioprosthetic Valve Fracture', *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 17. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00254.

Buchanan, J. W., Anderson, J. H. and White, R. I. (2002) 'The 1st Balloon Valvuloplasty: An Historical Note', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), p. 116. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb01616.x.

Carpentier, A. (1989) 'From valvular xenograft to valvular bioprosthesis: 1965–1970', *The Annals of Thoracic Surgery*, 48(3), pp. S73–S74. doi: 10.1016/0003-4975(89)90646-2.

Chhatriwalla, A. K. *et al.* (2017a) 'Bioprosthetic Valve Fracture Improves the Hemodynamic Results of Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement', *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 10(7). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005216.

Chhatriwalla, A. K. *et al.* (2017b) 'Bioprosthetic Valve Fracture Improves the Hemodynamic Results of Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Replacement', *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 10(7). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005216.

Chhatriwalla, A. K. and Sorajja, P. (2018) 'Expanding indications for bioprosthetic valve fracture and bioprosthetic valve remodeling: Who is most likely to benefit?', *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007017.

Christiansen, *et al.* (2009) 'Perioperative risk of redo aortic valve replacement.', *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 15(2), pp. 105–110. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/19471224> (Accessed: 22 May 2022).

Cribier, A. *et al.* (1986) 'PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT?', *The Lancet*, 327(8472), pp. 63–67. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90716-6.

Cribier, A. *et al.* (2002) 'Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis', *Circulation*, 106(24), pp. 3006–3008. doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8.

Dorros, G. *et al.* (1990) 'Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty--the acute outcome and follow-up of 149 patients who underwent the double balloon technique', *European heart journal*, 11(5), pp. 429–440. doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.EURHEARTJ.A059726.

Dumesnil, J. G. *et al.* (1990) 'Validation and applications of mitral prosthetic valvular areas calculated by Doppler echocardiography', *The American journal of cardiology*, 65(22), pp. 1443–1448. doi: 10.1016/0002-9149(90)91352-7.

Dumesnil, J. G. and Yoganathan, A. P. (1992) 'Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high transprosthetic pressure gradients', *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 6(Supplement_1), pp. S34–S38. doi: 10.1093/EJCTS/6.SUPPLEMENT_1.S34.

Durko, A. P. *et al.* (2018) 'Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections', *European heart journal*, 39(28), pp. 2635–2642. doi: 10.1093/eurheartj/ehy107.

Dvir, D. *et al.* (2014) 'Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 312(2), pp. 162–170. doi: 10.1001/jama.2014.7246.

ESC/EACTS Guidelines 2021 for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab395)

Faerber, G. *et al.* (2014) 'Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation: The new playground for prosthesis-patient mismatch', *Journal of Interventional Cardiology*. Blackwell Publishing Inc., pp. 287–292. doi: 10.1111/joic.12108.

Glaser, N. *et al.* (2019) 'Loss in Life Expectancy After Surgical Aortic Valve Replacement: SWEDEHEART Study', *Journal of the American College of Cardiology*, 74(1), pp. 26–33. doi: 10.1016/J.JACC.2019.04.053.

Grube, E. *et al.* (2005) 'First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis', *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 66(4), pp. 465–469. doi: 10.1002/CCD.20544.

Harken, D. E. *et al.* (1960) 'Partial and complete prostheses in aortic insufficiency.', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 40, pp. 744–762. doi: 10.1016/s0022-5223(19)32572-3.

Head, S. J. *et al.* (2012) 'The impact of prosthesispatient 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', *European Heart Journal*, pp. 1518–1529. doi: 10.1093/eurheartj/ehs003.

Inoue, K. *et al.* (1984) 'Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 87(3), pp. 394–402. doi: 10.1016/S0022-5223(19)37390-8.

Ius, F. *et al.* (2017) 'Long-term results of the Mitroflow aortic pericardial bioprosthesis in over 800 patients: limited durability and mechanisms of dysfunction', *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 52(2), pp. 264–271. doi: 10.1093/EJCTS/EZX161.

Johansen, P. *et al.* (2017) 'Fracturing mechanics before valve-in-valve therapy of

small aortic bioprosthetic heart valves', *EuroIntervention*, 13(9), pp. e1026–e1031. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00245.

Johnston, D. R. *et al.* (2015) 'Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants', *The Annals of thoracic surgery*, 99(4), p. 1239. doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2014.10.070.

Kaneko, T. *et al.* (2015) 'Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: A benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures', *Annals of Thoracic Surgery*, 100(4), pp. 1298–1304. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.062.

Leon, M. B. *et al.* (2021) 'Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk', *Journal of the American College of Cardiology*, 77(9), pp. 1149–1161. doi: 10.1016/J.JACC.2020.12.052.

Lindman, B. R. *et al.* (2016) 'Calcific aortic stenosis', *Nature reviews. Disease primers*, 2, p. 16006. doi: 10.1038/NRDP.2016.6.

Mack, M. J. *et al.* (2019) 'Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients', *New England Journal of Medicine*, 380(18), pp. 1695–1705. doi: 10.1056/NEJMOA1814052/SUPPL_FILE/NEJMOA1814052_DATA-SHARING.PDF.

Marquis-Gravel, G. *et al.* (2016) 'Medical Treatment of Aortic Stenosis', *Circulation*, 134(22), pp. 1766–1784. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997/-/DC1.

Martinsson, A. *et al.* (2021) 'Life Expectancy After Surgical Aortic Valve Replacement', *Journal of the American College of Cardiology*, 78(22), pp. 2147–2157. doi: 10.1016/J.JACC.2021.09.861/SUPPL_FILE/MMC1.DOCX.

Misfeld, M. and Akhyari, P. (2013) 'Chirurgischer Aortenklappenersatz', *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 2013 27:3, 27(3), pp. 158–165. doi: 10.1007/S00398-012-0988-5.

Mohler, E. R. *et al.* (2001) 'Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves'. Available at: <http://www.circulationaha.org> (Accessed: 19 July 2021).

Nielsen-Kudsk, J. E. *et al.* (2015) 'Fracturing the ring of small mitroflow bioprostheses by high-pressure balloon predilatation in transcatheter aortic valve-in-valve implantation', *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002667.

Nishimura, R. A. *et al.* (2014) '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 Practice Guidelines', *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(1). doi: 10.1016/J.JTCVS.2014.05.014.

O'Brien, K. *et al.* (1996) 'Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis', *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(4), pp. 523–532. doi: 10.1161/01.ATV.16.4.523.

Osnabrugge, R. L. J. *et al.* (2013) 'Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study', *Journal of the American College of Cardiology*, 62(11), pp. 1002–1012. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015.

Otto, C. M. *et al.* (1999) 'Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly', *New England Journal of Medicine*, 341(3), pp. 142–147. doi: 10.1056/nejm199907153410302.

Otto, C. M. *et al.* (2021) '2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines', *Journal of the American College of Cardiology*, 77(4), pp. e25–e197. doi: 10.1016/J.JACC.2020.11.018.

Pibarot, P. *et al.* (2018) 'Impact of Pre-Existing Prosthesis-Patient Mismatch on Survival Following Aortic Valve-in-Valve Procedures', *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11(2), pp. 133–141. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.039.

Popma, J. J. *et al.* (2017) 'Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study', *JACC: Cardiovascular Interventions*, 10(3), pp. 268–275. doi: 10.1016/J.JCIN.2016.08.050.

Popma, J. J. *et al.* (2019) 'Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients', *New England Journal of Medicine*, 380(18), pp. 1706–1715. doi: 10.1056/NEJMOA1816885.

Puskas, J. *et al.* (2014) 'Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial', *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 147(4). doi: 10.1016/J.JTCVS.2014.01.004.

Rahimtoola, S. H. (1978) 'The problem of valve prosthesis-patient mismatch', *Circulation*, pp. 20–24. doi: 10.1161/01.CIR.58.1.20.

Rahimtoola, S.H. Aortic valve disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2004. S. 1987–2000).

Ribeiro, H. B. *et al.* (2013) 'Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry', *Journal of the American College of Cardiology*, 62(17), pp. 1552–1562. doi: 10.1016/J.JACC.2013.07.040.

Rieß, F. C. *et al.* (2018) 'Long-Term Outcomes of the Mosaic Bioprosthesis', *The Annals of thoracic surgery*, 105(3), pp. 763–769. doi:

10.1016/J.ATHORACSUR.2017.09.053.

Rozeik, M., D, W. and T, G. (2014) 'The aortic valve: structure, complications and implications for transcatheter aortic valve replacement', *Perfusion*, 29(4), pp. 285–300. doi: 10.1177/0267659114521650.

Saxon, J. T. *et al.* (2018) 'Bioprosthetic valve fracture during valve-in-valve TAVR: Bench to bedside', *Interventional Cardiology Review*, 13(1), pp. 20–26. doi: 10.15420/icr.2017:29:1.

Sharabiani, M. T. A. *et al.* (2016) 'Long-term survival after surgical aortic valve replacement among patients over 65 years of age', *Open Heart*, 3(1), p. e000338. doi: 10.1136/OPENHRT-2015-000338.

Tam, D. Y. *et al.* (2020) 'Transcatheter ViV Versus Redo Surgical AVR for the Management of Failed Biological Prosthesis: Early and Late Outcomes in a Propensity-Matched Cohort', *JACC. Cardiovascular interventions*, 13(6), pp. 765–774. doi: 10.1016/J.JCIN.2019.10.030.

Tasca, G. *et al.* (2005) 'Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement', *The Annals of thoracic surgery*, 79(2), pp. 505–510. doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2004.04.042.

Thorp, S. D. *et al.* (2021) 'Magna ease bioprosthetic aortic valve: mid-term haemodynamic outcomes in 1126 patients', *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 32(6), pp. 839–845. doi: 10.1093/ICVTS/IVAB016.

Thourani, V. H. *et al.* (2016) 'Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis', *Lancet (London, England)*, 387(10034), pp. 2218–2225. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3.

Vahanian, A. *et al.* (2022) '2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)', *European Heart Journal*, 43(7), pp. 561–632. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAB395.

Walther, T. *et al.* (2008) 'Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients', *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 33(6), pp. 983–988. doi: 10.1016/J.EJCTS.2008.01.046.

Webb, J. G. *et al.* (2006) 'Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery', *Circulation*, 113(6), pp. 842–850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582882.

Webb, J. G. *et al.* (2017) 'Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry', *Journal of the American College of Cardiology*, 69(18), pp. 2253–2262. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.057.

Wenaweser, P. *et al.* (2007) 'Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: The first valve in valve procedure using the corevalve revalving system', *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 70(5), pp. 760–764. doi: 10.1002/ccd.21300.

Wu, S. *et al.* (2018) 'Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice', *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 19(8), pp. 960–963. doi: 10.1016/J.CARREV.2018.07.021.

Zakkar, M. *et al.* (2018) 'Surgery for Young Adults with Aortic valve Disease not Amenable to Repair', 5. doi: 10.3389/fsurg.2018.00018.

Zhang, B. *et al.* (2020) 'Association of Bioprosthetic Aortic Valve Leaflet Calcification on Hemodynamic and Clinical Outcomes', *Journal of the American College of Cardiology*, 76(15), pp. 1737–1748. doi: 10.1016/J.JACC.2020.08.034.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flouroskopisches Bild einer gesprengten Magna™ bioprothetischen Aortenklappe A.....	12
Abb. 2: Flouroskopisches Bild einer gesprengten Magna Ease™ bioprothetischen Aortenklappe B.....	12
Abb. 3: Darstellung des mittleren transvalvulären Gradienten vor und unmittelbar nach TAVI und im weiteren Verlauf getrennt nach BVF-Gruppe und Kontrollgruppe.....	25
Abb. 4: mittlerer transvalvulärer Gradient akut und über die Zeit nach VIV-TAVI mit BVF oder ohne BVF mit Sapien™-TAVI-Klappen und in selbstexpandierenden TAVI-Klappen.....	26
Abb. 5: mittlerer transvalvulärer Gradient akut und über die Zeit nach VIV-TAVI mit BVF oder ohne BVF bei Mitroflow™-chirurgischer Bioprothese und Nicht-Mitroflow™-chirurgischer Bioprothese.....	27
Abb. 6: modelbasierte Abschätzungen des mittleren transvalvulären Gradienten über die Zeit, nach BVF und ohne BVF bei verschiedenen Klappenmodellen.....	28
Abb. 7: Bild des Aufbaus einer Mitroflow™-Bioprothese.....	35

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose nach den AHA- Guidelines.....	2
Tabelle 2: Anzahl konventionell-chirurgisch implantierter Aortenklappen nach der Leistungsstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) von 2015 bis 2020.....	4
Tabelle 3: implantierte TAVI / Leistungsstatistik DGTHG von 2015 bis 2020.....	8
Tabelle 4: Basisdaten.....	18
Tabelle 5: Prozedurdaten.....	20
Tabelle 6: Erfolgs- und Komplikationsraten der BVF-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe.....	21
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse des linear gemischten Modells.....	24

9 Danksagung

Ich danke Prof. Dr. J. Schofer für das Überlassen des Themas sowie die Betreuung bei der Erstellung der Arbeit und meiner Frau für ihre Geduld.

10 An der Studie beteiligte Zentren

- MVZ Department Structural Heart Disease, Asklepios St. Georg, Hamburg, Germany
- Heart Center Leipzig at University of Leipzig and Leipzig Heart Institute, Leipzig, Germany
- IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy
- Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Germany
- Clinique Pasteur, Toulouse, France
- Sussex Cardiac Centre, Brighton & Sussex University Hospitals, UK
- Montefiore Medical Center / Albert Einstein College of Medicine, New York, USA
- Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands
- Universitätsspital Zürich, Switzerland
- Bon Secours Hospital, Galway, Ireland
- St. Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada
- Inselspital Bern, Bern University Hospital, Bern, Switzerland
- Albertinen Heart Center, Hamburg, Germany
- Rabin Medical Center, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

11 Lebenslauf

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: