

Transapikale Mitralklappen- implantation (Valve-in-Valve)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr. 82
ISSN online: 1998-0469

Transapikale Mitralklappen- implantation (Valve-in-Valve)

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2015

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ rer. nat. Agnes Kisser

Projektbearbeitung: Dr. phil. Roman Winkler, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Interne Begutachtung: PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Roman Winkler, roman.winkler@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Winkler R; Wild C.; Transapikale Mitralklappenimplantation (Valve-in-Valve). Decision Support Document Nr. 82; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institute für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch beschrieben.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institute für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr.: 82

ISSN-online: 1998-0469

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Technologie/Verfahren	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Beschreibung der Leistung	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	8
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	9
2 Literatursuche und -auswahl	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Einschlusskriterien.....	12
2.3 Literatursuche.....	13
2.4 Literaturauswahl	14
3 Darstellung der Studienergebnisse	15
3.1 Wirksamkeit.....	16
3.2 Sicherheit	17
4 Diskussion	19
5 Empfehlung.....	21
6 Literaturverzeichnis	23
Anhang	27
Suchstrategien	27
Einzelstudienübersicht.....	29

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	14
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien.....	12
Tabelle 3-1: Studiencharakteristika und -ergebnisse aus der eingeschlossenen Fallserie	15
Tabelle 5-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage	21
Tabelle A-1: Case Reports mit PatientInnenzahl.....	29

Abkürzungsverzeichnis

NYHA	The New York Heart Association Functional Classification
Pts.....	Patients
TAVI	Kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TMViVI.....	Kathetergestützte, transapikale Mitralklappenimplantation (Valve-in-Valve)

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die kathetergestützte, transapikale Mitralklappenimplantation (Valve-in-Valve) (TMViVI) wird meist bei hochbetagten, multimorbiden PatientInnen eingesetzt, deren Mitralklappenimplantat nicht mehr ausreichend funktionsfähig ist. Das Valve-in-Valve Verfahren wird bisher v. a. beim Ersatz von Aortenklappen verwendet. Seit 2009 gibt es jedoch eine kleine Anzahl an Case Reports und großteils sehr kleinen Fallserien, die auch zu Valve-in-Valve Anwendungen bei Mitralklappenimplantationen berichten. In Europa kommen bei einer TMViVI die Produkte der Firma Edwards Lifesciences Inc. (USA) zum Einsatz. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der TMViVI im Vergleich zur chirurgischen Standardtherapie bzw. zu keiner Intervention zu untersuchen.

TMViVI bei älteren Menschen mit einer bereits implantierten (degenerierten) Klappe

Bewertung zu Wirksamkeit und Sicherheit

Methoden

Eine systematische Literaturrecherche wurde in unterschiedlichen Datenbanken durchgeführt und durch eine Handsuche mittels SCOPUS ergänzt. Weiters wurde ein Hersteller bzw. Entwickler (Edwards Lifesciences Inc., USA) kontaktiert. Die Literatúrauswahl erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte durch einen Wissenschaftler und wurde von einer zweiten Wissenschaftlerin kontrolliert. In beiden Fällen wurden Differenzen durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst.

systematische Literaturrecherche in Datenbanken

Handsuche in SCOPUS

Anfrage an Hersteller

Ergebnisse

Im Rahmen der systematischen Literatursuche und der Handsuche konnten keine kontrollierten Studien identifiziert werden. Vor dem Hintergrund der definierten Einschlusskriterien ist demnach keine Evidenz zur Beantwortung der Forschungsfrage verfügbar. Lediglich eine Fallserie mit 23 PatientInnen konnte für die Bewertung der Sicherheit identifiziert werden. Demnach zeigte sich, dass kein Patient/keine Patientin innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff verstarb. Die Überlebensrate nach 1 Jahr belief sich auf 91 %.

keine Evidenz auf Basis von kontrollierten Studien verfügbar; nur 1 Fallserie mit 23 Pts. für Sicherheit

Schlussfolgerung und Empfehlung

Das Verfahren befindet sich in einem frühen Forschungsstadium: Weltweit wurden bislang die Ergebnisse von 83 PatientInnen publiziert. Es besteht also Forschungsbedarf insb. an kontrollierten Studien. Auf Basis der verfügbaren Studien kann der PatientInnen-relevante Nutzen nicht ausreichend eingeschätzt werden. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. Eine neuerliche Evaluierung wird für 2017 vorgeschlagen.

Bedarf an kontrollierten Studien und an Langzeitoutcomes

Aufnahme in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

Executive Summary

Background and research question

TMViVI for elderly people with a deteriorated valve

evaluation of efficacy and safety

The transcatheter mitral valve-in-valve implantation (TMViVI) is a technology that is primarily used for elderly people with a failing mitral prosthesis. In addition, these patients usually have several co-morbidities. The valve-in-valve concept has been so far primarily used for aortic valve replacement. However, since 2009 a small number of case reports has been published and there are a few, small-sized case series reporting about valve-in-valve applications for the replacement of dysfunctioning mitral valves. In Europe, the products of Edwards Lifesciences, Inc. (USA) are available for TMViVI. The aim of this systematic review is to evaluate the efficacy and safety of TMViVI compared to the standard surgical therapy, or no intervention.

Methods

systematic literature search in databases

hand search in SCOPUS

contacting of manufacturer

A systematic literature search was performed in different databases and supplemented by a manual search using SCOPUS. Furthermore, a manufacturer (Edwards Lifesciences Inc., USA) was contacted. Two review authors independently selected the literature. In addition, one review author extracted data from the included studies and a second review author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. In cases of disagreement, consensus was achieved through discussion or by involving a third person.

Results

no evidence based on controlled trials available;

1 case series with 23 pts. for safety evaluation

No controlled trials were identified within the context of the systematic literature search and hand search. Against the background of the defined inclusion criteria, there is no evidence available to answer the research question properly. Only one case series including 23 patients could be identified for security evaluation. Thus, it was found that no patient died within 30 days after the procedure. The survival rate at 1 year was 91%.

Conclusion and recommendation

need for controlled trials and longterm outcomes

inclusion into hospital benefit catalogue currently not recommended

The health technology is at an early stage of research. The results of 83 patients have so far been published worldwide. However, there is a research need for controlled trials. Patient-relevant benefits cannot be assessed adequately on the basis of the available studies. Currently, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended. A re-evaluation is proposed in 2017.

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Das „Einlassventil“ zwischen dem linken Vorhof und der linken Herzkammer heißt Mitralklappe (Valva mitralis). Bei einer Mitralklappeninsuffizienz handelt es sich um einen Herzklappenfehler mit einer Schlussunfähigkeit der Mitralklappe. Dies führt während der Auswurfphase (Systole) zu einem Rückfluss von Blut aus der linken Herzkammer in den linken Vorhof.

Mit zunehmendem Alter können neben degenerativen Veränderungen, Verengungen (Stenosen), Verkalkungen oder etwa die kardiale Ischämie u. a. mögliche Ursachen für eine klinisch relevante Mitralklappeninsuffizienz darstellen. Bei einem höheren Schweregrad kommt es zu einer Belastungsdyspnoe und kann mit einer Dilatation des linken Atriums, dem Auftreten von Vorhofflimmern und einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck einhergehen [1].

Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose der zweithäufigste Herzklappenfehler in Europa. Die Prävalenz ist altersabhängig, und aufgrund der demographischen Entwicklung in der Gesellschaft ist von einer zunehmenden Häufigkeit der Mitralklappeninsuffizienz auszugehen. Derzeit leiden in Deutschland ca. 800.000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapierelevanten Mitralklappeninsuffizienz. Die Prävalenz dieser Klappenerkrankung wird in der Gesamtbevölkerung auf 1–2 % geschätzt und steigt altersabhängig bis auf >10 % bei Menschen über 75 Jahre [2].

Die Standardtherapie bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz ist die chirurgische Klappenrekonstruktion. Dabei handelt es sich bei einer schweren Mitralklappeninsuffizienz um die chirurgische Rekonstruktion eines oder beider Mitralklappensegel und/oder die Implantation eines Mitralklappenrings. Falls es zu keinem befriedigenden Ergebnis kommt, wird eine (biologische oder mechanische) Mitralklappe implantiert, die jedoch im Laufe der Zeit Verschleißerscheinungen mit sich bringt [1].

Biologische Klappen werden zunehmend für einen Ersatz von Aorta-, Mitralklappen und Trikuspidalklappen verwendet [3]. Grundsätzlich handelt es sich bei biologischen Herzklappen vorwiegend um tierisches Gewebe. Dieses ist auf einem Gerüst befestigt, so dass die Fixierung im Herzen erleichtert wird und eine gute Klappenfunktion garantiert werden soll. Ebenso wie künstliche Herzklappen sind auch biologische Herzklappen zum Einnähen mit einem Nahtstring aus Polyester versehen. Zu den biologischen Klappen zählen auch menschliche Transplantate (Homograft) von Verstorbenen oder tierische Transplantate ganzer Klappen (Xenograft), in der Regel vom Schwein. Die Lebensdauer aller biologischen Herzklappen ist begrenzt, da sie einem Alterungsprozess unterliegen. Dieser kann abhängig vom Alter der PatientInnen schon nach einigen Jahren zu sichtbaren und auch funktionell bedeutsamen Funktionsstörungen führen, die einen Austausch notwendig machen. Aus diesem Grund werden biologische Klappen in der Regel erst ab dem 60. Lebensjahr implantiert ([4]; [3]).

Insuffizienz der Mitralklappe: Herzklappenfehler mit Schlussunfähigkeit

im fortgeschrittenen Erwachsenenalter u. a. aufgrund von Degeneration, Verengungen u. a.

zweithäufigste Erkrankung der Herzklappen

Prävalenz bis zu > 10 % bei Personen > 75 J.

Operation als Standardbehandlung; Implantation einer Mitralklappe bei ausbleibenden Verbesserungen

biologische Herzklappen meist aus tierischem Gewebe

Lebensdauer von Bioprothesen ist zeitlich begrenzt

Austausch von Bioprothesen

1.2 Beschreibung der Leistung

Austausch bzw. Ersatzklappe aufgrund von Materialverschleiß	Aufgrund der genannten Verschleißerscheinung von Bioprothesen kommt es zu Qualitätsverlusten, die eine Ersatzklappe erfordern. In diesem Fall besteht für PatientInnen (vorrangig mit einem hohen Operationsrisiko) mit einer degenerierten Bioprothese, die Therapieoption, eine neue Klappe in die bestehende Bioprothese zu implantieren. Dieser Vorgang wird Valve-in-Biovalve bzw. Valve-in-Valve genannt ([5]; [6]).
Zugang zur Mitralklappe direkt über die Herzspitze (transapikal)	Bei transapikal durchgeführten Transkatheter-Herzklappenverfahren wird der Katheter über die Herzspitze (transapikal) eingeführt, die nach dem Eingriff wieder chirurgisch verschlossen wird. Durch einen transapikalen Zugang soll ein direkter chirurgischer Zugang zum Mitralklappenkomplex ermöglicht werden und eine aufwändigere und für den Patienten/die Patientin belastendere Operation vermieden werden.
nur Produkte von Edwards Lifesciences Inc. erfüllen Anforderungen für TMViVI	Für eine kathetergestützte, transapikale Mitralklappenimplantation stehen derzeit nur die Produkte der Firma Edwards Lifesciences Inc. zur Verfügung. CoreValve® (Medtronic Minnesota, USA) ist aufgrund des Klappendesigns für eine transapikale Valve-in-Valve Mitralklappenimplantation nicht geeignet. Medtronic Melody® wird hauptsächlich für Valve-in-Valve Therapien der Trikuspidalklappe und der Pulmonalklappe verwendet ([7]; [8]).
CE-Mark für SAPIEN XT für Valve-in-Valve Behandlungen von Mitralklappen im Jahr 2014 vergeben	Edwards Lifesciences Inc. ist der derzeit auch das einzige Unternehmen, dessen Produkte für Valve-in-Valve Behandlungen der Mitralklappen in Europa zugelassen sind. Die SAPIEN XT Valve-in-Valve Systeme von Edwards Lifesciences Inc. bekamen 2014 das CE-Mark. SAPIEN XT steht in den 3 Größen 23, 26 und 29 mm (äußerer Durchmesser) zur Verfügung ([9]; [10]).

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

TMViVI als Option bei Funktionsmängel von Bioprothesen	Grundsätzlich sind die Indikationen für eine kathetergestützte, transapikale Mitralklappenimplantation (Valve-in-Valve) (TMViVI) beschränkt [11]. Als primärer Grund für eine TMViVI gilt die mangelhafte Funktion einer bereits implantierten Klappe (Mitralklappen-Dysfunktion). Eine neuerliche Operation stellt ein hohes Risiko für PatientInnen dar und durch die Entfernung einer bereits implantierten Klappe kann es zu irreparablen Schäden kommen. Zudem soll gemäß den Guidelines der „American College of Cardiology/American Heart Association – Task Force on Practice Guidelines“ eine Mitralklappenoperation grundsätzlich nur dann bei schwer symptomatischen PatientInnen durchgeführt werden, wenn keine gravierenden Operationsrisiken bestehen [12].
potentielle PatientInnen für TMViVI haben zumeist viele Risikofaktoren	Bei den potentiellen PatientInnen für eine TMViVI handelt es sich jedoch zumeist um hochbetagte PatientInnen mit einem breiten Spektrum an Komorbiditäten (wie z. B. Lungenerkrankungen, Gerinnungsstörungen, eingeschränkte Nierenfunktionen, kognitive Einschränkungen etc.) ([8]; [6]; [13]). Durch ein kathetergestütztes, transapikales Klappe-in-Klappe Verfahren sollen Risiken für PatientInnen minimiert werden [3]. Die Leistung (TMViVI) soll daher dazu dienen, HochrisikopatientInnen, für die eine weitere Operation am offenen Herzen zu risikant wäre, zu behandeln. Das therapeutische Ziel ist eine Symptomlinderung und eine Zunahme an Lebensqualität.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Laut dem Vorschlag der einreichenden Krankenanstalt beläuft sich die geschätzte jährliche Häufigkeit in der Krankenanstalt auf 4 Interventionen. Die jährliche Häufigkeit wird österreichweit auf 15 Interventionen geschätzt. Für die Intervention werden eine Fachärztin/ein Facharzt für Herzchirurgie, eine Anästhesistin/ein Anästhesist, eine Kardiologin/ein Kardiologe, RöntgenassistentInnen sowie OP-Krankenpflegepersonen benötigt. Die Leistung wird vollstationär erbracht, wobei die Dauer des stationären Aufenthalts in der Regel 14 Tage (min. 10 Tage – max. 28 Tage) angegeben wird. Zu den Kosten wurden keine Angaben gemacht.

**geschätzte Frequenz
in Österreich:
15/Jahr**

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Dieser systematische Review widmet sich der Zusammenfassung von Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von kathetergestützter, transapikaler Mitralkappenimplantation (Valve-in-Valve) bei der Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit einem degenerierten, biologischen Mitralkappenimplantat. Vor diesem Hintergrund lassen sich folgende Forschungsfragen formulieren:

- ✧ Ist die kathetergestützte, transapikale Mitralkappenimplantation (Valve-in-Valve) bei der Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit einem degenerierten, biologischen Mitralkappenimplantat wirksamer und sicherer im Vergleich zu einem chirurgischen Klappenersatz?
- ✧ Ist die kathetergestützte, transapikale Mitralkappenimplantation (Valve-in-Valve) bei der Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit einem degenerierten, biologischen Mitralkappenimplantat wirksamer und sicherer im Vergleich zu keiner Intervention?

**systematischer Review
zu Evidenz von TMViV**

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst:

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	Adult (high risk) patients with deteriorated mitral bioprosthesis
Intervention	Transcatheter, transapical mitral valve-in-valve implantation
Control	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Mitral valve surgery (redo surgery) ✳ No intervention
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Quality of Life ✳ New York Heart Association (NYHA) Functional Classification¹
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Mortality ✳ Bleeding ✳ Post-operative complications ✳ Re-intervention ✳ Stroke ✳ Myocardial infarction ✳ Endocarditis
Study design	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Randomised-controlled trials Controlled trials
Safety	<ul style="list-style-type: none"> Randomised-controlled trials Controlled trials Observational studies (retrospective and prospective) (n=≥10 patients)

¹ „The New York Heart Association (NYHA) Functional Classification“ ist ein Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten. Am häufigsten wird sie zur Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedenen Stadien entsprechend der Leistungsfähigkeit der PatientInnen verwendet. Die Klassifikation beruht auf 4 Kategorien. Grad I: Beschwerdefreiheit in Ruhe und unter Belastung; Grad II: Beschwerden (Dyspnoe) und eingeschränkte Leistungsfähigkeit ab einer mittelschweren körperlichen Belastung; Grad III: Beschwerden (Dyspnoe) und deutliche Leistungseinschränkung bereits bei geringer Belastung, jedoch noch Beschwerdefreiheit in Ruhe; Grad IV: Beschwerden (Dyspnoe) bereits in Ruhe.

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 07.01.2015 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

Die systematische Suche wurde bis auf sprachliche Einschränkungen (ausschließlich deutsch- und englischsprachige Literatur) ohne jedwede Einschränkung (wie z. B. im Hinblick auf Zeitraum oder Studiendesigns) durchgeführt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 309 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie findet sich im Anhang.

Edwards Lifesciences Inc. (Irvine, CA, USA) wurden am 16. und 22.12.2014 per e-Mail für die Übermittlung von rezenten Studien und von Informationsmaterial angefragt – die Anfragen blieben jedoch unbeantwortet.

Zudem wurde eine Internet-Handsuche am 22.12.2014 durchgeführt sowie eine Scopus-Handsuche am 28.01.2015.

**systematische
Literatursuche in
4 Datenbanken**

**keine Einschränkung
bei Literatursuche
bis auf Sprachen
(nur: Deutsch, Englisch)**

**keine Rückmeldung
von Herstellern**

**ergänzende
Scopus-Handsuche**

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt wurden 30 Quellen für die Literatursauswahl identifiziert. Die Literatur wurde von zwei Personen (RW und CW) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder durch die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.4-1 dargestellt:

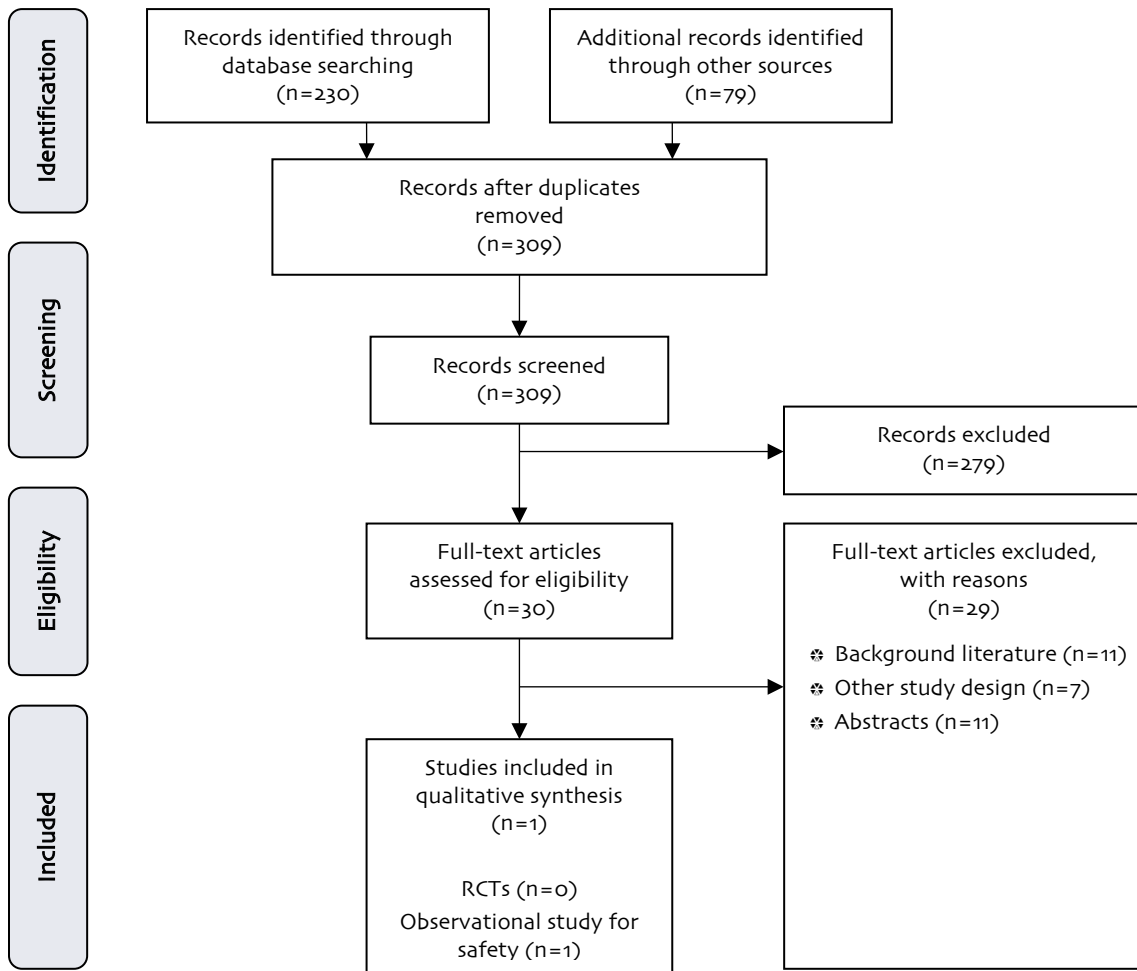


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Darstellung der Studienergebnisse

Die Datenextraktion wurde von einer Person (RW) durchgeführt. Eine zweite Person (CW) überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Die systematische Literatursuche ergab, dass keine RCTs publiziert wurden, die Aussagen hinsichtlich der Überlegenheit im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit von TMViVI gegenüber der Standardtherapie bzw. keiner Intervention erlauben. Da es sich bei den meisten potentiellen PatientInnen für eine TMViVI um HochrisikopatientInnen handelt, wäre eine Kontrollgruppe „keine Behandlung“ allerdings durchaus möglich.

Für die Beurteilung der Sicherheit konnte eine Fallserie [14] mit 23 PatientInnen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien (≥ 10 PatientInnen) für die Bewertung der Sicherheit der Intervention entsprach. Weitere 6 Fallserien ([15]; [16]; [17]; [18]; [19]; [20]) wurden aufgrund der Ausschlusskriterien (z. B. geringe PatientInnenanzahl oder nur als Abstract verfügbar) allerdings ausgeschlossen. Manche PatientInnen wurden doppelt publiziert (in Journal-Artikeln mit wechselnder AutorInnenschaft) und entsprechend nur einmal berücksichtigt.

Insgesamt ergab die systematische Literatursuche demnach 7 Fallserien und 13 Case Reports (mit Angaben zur PatientInnenanzahl), die allesamt zur TMViVI bei 83 PatientInnen berichten.

Die nachstehende Tabelle enthält die Studiencharakteristika sowie Ergebnisse zur Sicherheit aus einer eingeschlossenen Fallserie [14].

Datenextraktion

keine RCTs zur Wirksamkeit von TMViVI verfügbar

1 Case series mit 23 Pts. zu Sicherheit; insgesamt wiederholt Doppelpublikationen

7 Case series, 13 Case reports; insgesamt 83 Pts.

Tabelle 3-1: Studiencharakteristika und -ergebnisse aus der eingeschlossenen Fallserie

Author, year, reference number	Cheung (2013) [14]
Country	Canada
Sponsor	Consultant fees by Edwards Lifesciences Inc. ²
Intervention/Product	Mitral catheter valve-in-valve; Edwards SAPIEN
Comparator	None
Study design	Consecutive case series
Number of pts	23
Inclusion criteria	Symptomatic mitral biological valve dysfunction; unsuitable for conventional mitral valve replacement
Age of patients (yrs)	81 \pm 6 yrs
Median follow-up	753 d (IQR: 376 – 1,119 d)
Loss to follow-up, n (%)	n.r.

² In der Studie findet sich hierzu der Vermerk, dass der Erstautor (A. Cheung) sowie 6 Co-AutorInnen, Consultants von Edwards Lifesciences Inc. sind. Zudem ist A. Cheung Mitglied des „Speakers‘ Bureau“ von Edwards Lifesciences Inc. [14].

Author, year, reference number	Cheung (2013) [14]
Outcomes	
Efficacy	
Overall survival, n (%)	n.a.
Disease-specific survival, n (%)	n.a.
Recurrence, n (%)	n.a.
Quality of life	n.a.
Safety (in-Hospital)/(last follow-up³)	
Mortality (overall) (%)	0 (0.0)/2 (9.6)
Cardiovascular death, pts. (%)	0 (0.0)/1 (4.5) ⁴
Major bleeding, pts. (%)	6 (26.1)/6 (26.1)
Minor bleeding, pts. (%)	0 (0.0)/0 (0.0)
Life-threatening bleeding, pts. (%)	0 (0.0)/0 (0.0)
Post-operative complications, pts. (%)	n.r.
Re-intervention, pts. (%)	0 (0.0)/1 (4.4)
Major stroke, pts. (%)	1 (4.4)/1 (4.4)
Minor stroke, pts. (%)	0 (0.0)/0 (0.0)
Myocardial infarction, pts. (%)	0 (0.0)/0 (0.0)
Endocarditis, pts. (%)	n.r.

Abbreviations: d=days; IQR=interquartile range; n=number; n.a.=not applicable; n.r.=not reported; pts=patients; yrs= years;

3.1 Wirksamkeit

keine Evidenz verfügbar

Für die Beantwortung der Forschungsfrage hinsichtlich der Wirksamkeit (Überlegenheit) von TMViVI gegenüber einer Standardbehandlung bzw. keiner Intervention liegt keine Evidenz vor.

³ Cumulative Event Rate at Last Follow-Up

⁴ Laut den StudienautorInnen: „Unknown death, defined as cardiovascular according to the Valve Academic Research Consortium definitions“ [14].

3.2 Sicherheit

Zur Erhebung PatientInnen-relevanter Endpunkte im Zusammenhang mit TMViVI wurden folgende Endpunkte extrahiert:

- ✿ Sterblichkeit
- ✿ Blutungen
- ✿ Post-operative Komplikationen
- ✿ Neuerliche (chirurgische) Interventionen
- ✿ Schlaganfälle
- ✿ Infarkte
- ✿ Entzündungen (Endokarditis)

In der eingeschlossenen Fallserie [14] zeigte sich, dass 30 Tage nach Durchführung der TMViVI keine PatientInnen verstorben waren. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 91 % (21 PatientInnen). 1 Patient hatte einen neuerlichen, komplikationslosen Eingriff (TMViVI), da es zu einer Materialmigration kam. Zudem hatten während des Spitalsaufenthalts als auch zum letzten Messzeitpunkt je ein Patient/eine PatientIn von 23 einen schwerwiegenden Schlaganfall sowie 6 PatientInnen von 23 eine schwerwiegende Blutung. Es werden keine Vorkommnisse von leichteren Blutungen, Schlaganfällen, lebensbedrohlichen Blutungen und Herzinfarkten in der Fallserie beschrieben. Keine Angaben wurden zu post-operativen Komplikationen und zu Fällen von Endokarditis gemacht.

Endpunkte zur Erhebung der Sicherheit bei TMViVI

Überlebensrate nach 1 Jahr lag bei 91 %; schwere Blutungen bei 6 v. 23 Pts. als häufigstes, unerwünschtes Ereignis nach 1 Jahr

keine Angaben zu post-operativen Komplikationen und Endokarditis

4 Diskussion

Bei den potentiellen PatientInnen für eine TMViVI handelt es sich vorwiegend um sehr alte PatientInnen mit zumeist vielen Komorbiditäten, denen bereits zuvor eine Mitralklappe implantiert wurde. Mit der Implantation einer neuen Mitralklappe in die bereits bestehende Bioprothese soll die Funktionsfähigkeit der Herzklappe und die Lebensqualität der Menschen verbessert werden. Aufgrund zumeist bestehender Risikofaktoren sollen durch das transapikale Klappe-in-Klappe Verfahren, die Operationsrisiken minimiert werden.

2009 wurde TMViVI erstmals von Cheung et al. [21] berichtet.

Seither wurden eine Reihe an Case Reports und Fallserien publiziert, allerdings gibt es bis dato keine kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von TMViVI überprüfen. Derzeit liegen Fallstudien und Fallserien zu insgesamt 83 PatientInnen vor. Das Verfahren befindet in einem frühen Forschungsstadium: 7 Forschungsgruppen berichten zu insgesamt 69 PatientInnen. Nachstehend findet sich eine Aufzählung der Forschungsgruppen, im Anhang befindet sich zusätzlich eine Tabelle mit weiteren Case Reports (inkl. PatientInnenanzahl) (Tabelle A-1):

- ✿ „Gruppe Cheung“ – 6 Publikationen ([14]; [22]; [23]; [24]; [25]; [21]); beinhaltet insgesamt größte Fallserie mit 23 PatientInnen.
- ✿ „Gruppe Seiffert“ – 5 Publikationen ([15]; [13]; [26]; [27]; [28]).
- ✿ „Gruppe Wilbring“ – 1 Publikation [16].
- ✿ „Gruppe Cerillo“ – 3 Publikationen ([17]; [3]; [29]);⁵.
- ✿ „Gruppe Rastan“ – 1 Publikation [18].
- ✿ „Gruppe Pagnotta“ – 2 Publikationen [19]; [30].
- ✿ „Gruppe Wilson“ – 1 Publikation [20].

2013 wurde zudem eine systematische Übersichtsarbeit zu kathetergestützten Valve-in-Valve Implantationsverfahren publiziert [11]. Dabei wurden sowohl Studien zu Aorta-, Mitral-, Pulmonal- und Trikuspidalklappen berücksichtigt. Für die Bewertung der TMViVI konnten 14 Studien identifiziert werden (mit insgesamt 67 PatientInnen). Die AutorInnen berichten, dass größtenteils nur Case Reports zur Verfügung standen und sich daraus u. a. eine wesentliche Limitation des Reviews ergeben hat.

Im vorliegenden Review wurde eine Fallserie mit 23 PatientInnen von Cheung et al. [14] aus 2013 (an deren Erstellung Edwards Lifesciences Inc. maßgeblich beteiligt war) für die Beschreibung von Sicherheitsoutcomes berücksichtigt. Zusammenfassend wird u. a. darauf hingewiesen, dass die Dauerhaftigkeit der Mitralklappen (in bereits implantierten Klappen) gegenwärtig noch nicht eingeschätzt werden kann und weitere Beobachtungen („surveillance“) notwendig seien. Ganz allgemein bedarf es an Langzeitbeobachtungen, um den Mehrheit und Nutzen von Valve-in-Valve Implantationen für PatientInnen beurteilen zu können. In der Literatur wird zudem die sorgfältige Auswahl an Zentren, KardiologInnen und ChirurgInnen empfohlen, die auf Basis ihrer Erfahrungen mit Valve-in-Valve Implantationen betraut werden sollen [11].

⁵ Eine Fallserie [17] mit 14 PatientInnen war nur als Abstract verfügbar und konnte daher nicht eingeschlossen werden.

Population zumeist hochbetagt und sehr krank

transapikaler Zugang

2009 erstmals TMViVI

keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von TMViVI vorhanden

systematischer Review aus 2013 basiert weitgehend auf Case Reports – wesentliche Limitation

1 Fallserie mit 23 Pts.

(noch) keine Einschätzung zur Dauerhaftigkeit der Klappen (in Klappen)

Bedarf an Langzeitbeobachtungen

Durchführung nur in bestimmten Zentren

5 Empfehlung

In Tabelle 5-1 sind jene Bewertungsoptionen enthalten, die zu den unterschiedlichen Empfehlungen hinsichtlich einer Aufnahme einer medizinischen Einzelleistung in den Leistungskatalog informieren. Die entsprechende Empfehlung ist mit einem „x“ gekennzeichnet.

Tabelle 5-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung

Aufgrund von mangelnder (qualitativ hochwertiger) Evidenz kann derzeit nicht beurteilt werden, ob die TMViVI bei der Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit einem degenerierten, biologischen Mitralklappenimplantat wirksamer und sicherer ist als eine konservative Behandlung bzw. keine Intervention.

Eine neuerliche Evaluierung wird für 2017 empfohlen.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov sind derzeit keine Studien registriert, die zurzeit zur TMViVI durchgeführt werden bzw. PatientInnen rekrutieren. Es findet sich eine Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von SAPIEN XT (NCT01314313) – allerdings nicht zu TMViVI.

keine Evidenz verfügbar

**Re-Evaluierung 2017
empfohlen**

**derzeit keine laufenden
Studien zu TMViVI**

6 Literaturverzeichnis

- [1] Seeburger J, Katus HA, Pleger ST, Krumdordf U, Mohr F-W, Bekerredjian R. Perkutane und chirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011;108(48):816-21.
- [2] Nickening G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter H, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Consensus of the German Cardiac Society and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery on treatment of mitral valve insufficiency. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):76-90.
- [3] Cerillo AG, Chiamonti F, Murzi M, Bevilacqua S, Cerone E, Palmieri C, et al. Transcatheter valve in valve implantation for failed mitral and tricuspid bioprosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78(7):987-95.
- [4] Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Herzchirurgie. Herzklappen. Innsbruck [cited 02.03.2015]; Available from: <http://herzchirurgie.uki.at/page.cfm?vpath=aufgaben/herzklappenerkrankungen>.
- [5] Plicht B, Kahlert P, Erbel R. Katheterbasierte Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. Eine neue Herausforderung für die Kardiologie. *Herz*. 2013;38(5):445-7.
- [6] Gurvitch R, Cheung A, Ye J, Wood DA, Willson AB, Toggweiler S, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2196-209.
- [7] Mylotte D, Lange R, Martucci G, Piazza N. Transcatheter heart valve implantation for failing surgical bioprostheses: Technical considerations and evidence for valve-in-valve procedures. *Heart*. 2013;99(13):960-7.
- [8] Wilbring M, Alexiou K, Tugtekin SM, Sill B, Simonis G, Matschke K, et al. Transcatheter valve-in-valve therapies: Patient selection, prosthesis assessment and selection, results, and future directions. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(3).
- [9] Edwards Lifesciences Corporation. Edwards' SAPIEN XT Valve Approved in Europe for Transcatheter Mitral and Aortic Valve-in-Valve Procedures. Irvine, CA. 2014 [cited 04.03.2015]; Available from: <http://www.edwards.com/newsroom/Pages/NR20140205.aspx>.
- [10] healthcare-in-europe.com. „Valve-in-valve“-Implantationen mit Sapien XT-Herzklappe. European Hospital Verlags GmbH; 2014 [cited 02.03.2015]; Available from: <http://www.healthcare-in-europe.com/de/artikel/11569-valve-in-valve-implantationen-mit-sapien-xt-herzklappe.html#sthash.Q7LTwXXD.dpuf>.
- [11] Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. Transcatheter valve-in-valve implantation: A systematic review of literature. *Heart Lung and Circulation*. 2014;23(11):1020-8.
- [12] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185. Epub 2014/03/08.
- [13] Seiffert M, Conradi L, Schnabel R, Schirmer J, Diemert P, Knap M, et al. Transcatheter mitral valve-in-valve implantation in patients with degenerated bioprostheses. *EuroIntervention*. 2012;8((Seiffert M.; Conradi L.; Schnabel R.; Schirmer J.; Diemert P.; Knap M.; Blankenberg S.; Reichenspurner H.; Baldus S.; Treede H.) University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany):N206.
- [14] Cheung A, Webb JG, Barbanti M, Freeman M, Binder RK, Thompson C, et al. 5-year experience with transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantation for bioprosthetic valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(17):1759-66.

- [15] Seiffert M, Conradi L, Schnabel R, Schirmer J, Diemert P, Knap M, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation in patients with failing bioprostheses in mitral position. *Eur Heart J.* 2012;33((Seiffert M.; Conradi L.; Schnabel R.; Schirmer J.; Diemert P.; Knap M.; Blankenberg S.; Reichenspurner H.; Baldus S.; Treede H.) University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany):580.
- [16] Wilbring M, Alexiou K, Tugtekin SM, Sill B, Hammer P, Schmidt T, et al. Transapical transcatheter valve-in-valve implantation for deteriorated mitral valve bioprostheses. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):111-7.
- [17] Marchi F, Mariani M, Cerillo AG, Palmieri C, Maffei S, Glauber M, et al. Valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic valves: Experience of a single-centre. *EuroIntervention.* 2014 ((Marchi F.; Mariani M.; Cerillo A.G.; Palmieri C.; Maffei S.; Glauber M.; Berti S.) FTGM Heart Hospital Massa, Massa, Italy).
- [18] Rastan AJ, Subramanian S, Kempfert J, Haensig M, Garbade J, Walther T, et al. Transapical mitral valve-in-valve implantation for degenerated mitral bioprostheses. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon.* 2012;60((Rastan A.J.; Subramanian S.; Kempfert J.; Haensig M.; Garbade J.; Walther T.; Holzhey D.; Mohr F.W.) Herzzentrum Leipzig, Herzchirurgie, Leipzig, Germany).
- [19] Pagnotta P, Ferrante G, Tarelli G, Cappai A, Ornaghi D, Presbitero P. Transapical mitral valve-in-valve implantation for degenerated bioprostheses: A consecutive case series. *Eur Heart J.* 2014;35((Pagnotta P.; Ferrante G.; Tarelli G.; Cappai A.; Ornaghi D.; Presbitero P.) Clinical Institute Humanitas IRCCS, Milan, Italy):252.
- [20] Wilson S, Kliger CK, Sharma SS, Weiss DW, Jelnin VJ, Kronzon IK, et al. Largest series of completely percutaneous antegrade transseptal-transapical mitral valve-in-valve implantation for bioprosthetic dysfunction. *Eur Heart J.* 2014;35((Wilson S.; Kliger C.K.; Sharma S.S.; Weiss D.W.; Jelnin V.J.; Kronzon I.K.; Perk G.P.; Al-Badri A.A.; Ruiz C.E.R.) Lenox Hill Heart and Vascular Institute, New York, United States):751-2.
- [21] Cheung A, Webb JG, Wong DR, Ye J, Masson J-B, Carere RG, et al. Transapical transcatheter mitral valve-in-valve implantation in a human. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(3):e18-20.
- [22] Barbanti M, Webb J, Melanie F, Binder R, Thompson C, Wood D, et al. Five-year experience with transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantation for bioprosthetic valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):E1750.
- [23] Cheung AW, Gurvitch R, Ye J, Wood D, Lichtenstein SV, Thompson C, et al. Transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantations for a failed bioprosthesis: a case series. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):711-5.
- [24] Cheung A, Ye J, Wood D, Thompson C, Lichtenstein S, Webb J. Early results on transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantation. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery.* 2010;5(3):178.
- [25] Webb JG, Wood DA, Ye J, Gurvitch R, Masson J-B, Rodes-Cabau J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation.* 2010;121(16):1848-57.
- [26] Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Knap M, Blankenberg S, et al. Transcatheter mitral valve-in-valve implantation in patients with degenerated bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):341-9.
- [27] Seiffert M, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Knap M, Kubik M, et al. Transapical mitral valve-in-valve implantation in patients with degenerated bioprostheses and high surgical risk. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon.* 2012;60((Seiffert M.; Conradi L.; Schirmer J.; Kubik M.; Reichenspurner H.; Treede H.) Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Germany).
- [28] Seiffert M, Baldus S, Conradi L, Koschyk D, Schirmer J, Meinertz T, et al. Simultaneous transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation in a patient with degenerated bioprostheses and high surgical risk. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(8):490-2.
- [29] Cerillo AG, Mariani M, Glauber M, Berti S. Simultaneous transapical paraprosthetic leak occlusion and valve-in-valve implantation into a degenerated mitral bioprosthesis. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(1):138-41.

- [30] Pagnotta P, Ferrante G, Tarelli G, Cappai A, Ornaghi D, Presbitero P. Transapical mitral valve-in-valve implantation for degenerated bioprostheses: A consecutive case series. *EuroIntervention*. 2014((Pagnotta P.; Ferrante G.; Tarelli G.; Cappai A.; Ornaghi D.; Presbitero P.) Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italy).
- [31] Dahle G, Rein K-A, Jonsson AL. Transapical valve-in-valve-in-ring for stenotic mitral valve repair. *Innovations*. 2013;8(5):376-80.
- [32] Dahle G, Fiane A, Korslund H, Rein KA. First in man implantation of transapical 29 mm edwards sapien aortic valve in a failed mitral valve repair with a 34 mm annuloplasty ring. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2012;7(2):98.
- [33] Bapat VVN, Khaliel F, Ihleberg L. Delayed migration of Sapien valve following a transcatheter mitral valve-in-valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(1):E150-4.
- [34] Kaneko T, Swain JD, Loberman D, Welt FGP, Davidson MJ, Eisenhauer AC. Transjugular approach in valve-in-valve transcatheter mitral valve replacement: direct route to the valve. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):e161-3.
- [35] Gaia DF, Breda JR, Fischer CH, Palma JH. Off-pump transapical closure of a mitral periprosthetic leak: a new approach to a difficult problem. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(6):1048-50.
- [36] Santarpino G, Fischlein T, Concistre G, Pfeiffer S. A staged approach to transcatheter aortic valve implantation and mitral valve-in-valve implantation for a degenerated bioprosthesis in a high-risk patient. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(4):764-5.
- [37] Latib A, Ielasi A, Montorfano M, Maisano F, Chieffo A, Cioni M, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation with the Edwards SAPIEN in patients with bioprosthetic heart valve failure: the Milan experience. *EuroIntervention*. 2012;7(11):1275-84.
- [38] van Garsse LAFM, Gelsomino S, van Ommen V, Luca F, Maessen J. Emergency transthoracic transapical mitral valve-in-valve implantation. *J*. 2011;24(5):474-6.
- [39] Nunez-Gil IJ, Goncalves A, Rodriguez E, Cobiella J, Marcos-Alberca P, Maroto L, et al. Transapical mitral valve-in-valve implantation: a novel approach guided by three-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(4):335-7.
- [40] Salizzoni S, Barbero C, Grosso Marra W, Moretti C, Rinaldi M. Transapical implantation of an Edwards SAPIEN XT in a degenerated mitral bioprosthesis without fluoroscopic landmarks. *J Card Surg*. 2014;29(5):625-7.
- [41] Duncan A, Davies S, Rosendahl U, Moat N. Consecutive transcatheter valve-in-valve implantations: the first in the aortic position, the second in the mitral position, in a patient with failing aortic and mitral bioprostheses. *BMJ Case Rep*. 2014.
- [42] Misuraca L, Farah B, Tchetché D. Concomitant transapical treatment of aortic stenosis and degenerated mitral bioprosthesis with two 29 mm Edwards Sapien XT prostheses. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(12):680-2.
- [43] D'Onofrio A, Zucchetta F, Gerosa G. Simultaneous transapical aortic and mitral valve-in-valve implantation for double prostheses dysfunction: Case report and technical insights. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;84(3):509-12.

Anhang

Suchstrategien

Cochrane	
07/01/2015	
#1	(transapical or trans-apical or valve-in-valve) near (implant* or prosth* or procedure*) (Word variations have been searched)
#2	TVIV* (Word variations have been searched)
#3	TMVIV* (Word variations have been searched)
#4	MeSH descriptor: [Bioprosthesis] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis Implantation] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Cardiac Catheterization] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Mitral Valve] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery – SU, Transplantation – TR]
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	transapical or trans-apical or valve-in-valve (Word variations have been searched)
#11	#9 and #10
#12	#1 or #3 or #11
#13	MeSH descriptor: [Mitral Valve] explode all trees
#14	mitral (Word variations have been searched)
#15	#13 or #14
#16	#12 and #15
2 Hits	

CRD	
07/01/2015	
1	((transapical OR trans-apical OR valve-in-valve) NEAR (implant* OR prosth* OR procedure*))
2	(TVIV*)
3	(TMVIV*)
4	MeSH DESCRIPTOR Bioprosthesis EXPLODE ALL TREES
5	MeSH DESCRIPTOR Heart Valve Prosthesis EXPLODE ALL TREES
6	MeSH DESCRIPTOR Heart Valve Prosthesis Implantation EXPLODE ALL TREES
7	MeSH DESCRIPTOR Cardiac Catheterization EXPLODE ALL TREES
8	MeSH DESCRIPTOR Mitral Valve EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS SU, TR
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	(transapical OR trans-apical OR valve-in-valve)
11	#9 AND #10
12	MeSH DESCRIPTOR Mitral Valve EXPLODE ALL TREES
13	(mitral*)
14	#12 OR #13
15	#10 AND #14
0 Hits	

Embase
07/01/2015
'mitral valve' OR 'mitral valves' (dysfunction* OR disfunction* OR fail* OR degenerat*) OR 'mitral valve regurgitation'/mj OR 'mitral valve insufficiency' OR 'mitral valve insufficiencies' OR 'mitral valve stenosis'/mj OR ('mitral valve'/exp OR mitral AND 'prosthesis failure'/exp) AND ('transapical access device'/exp OR ('transapical OR 'trans-apical' OR 'valve-in-valve') NEAR/5 (implant* OR prosth* OR procedure*) OR tviv* OR tmviv* OR ('bioprosthesis'/exp OR 'mitral valve prosthesis'/exp OR 'heart catheterization'/exp OR 'heart valve replacement'/exp OR 'mitral valve'/exp/dm_su AND ('transapical OR 'trans-apical' OR 'valve-in-valve')
180 Hits

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 06, 2015>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
07/01/2015	
1	exp Mitral Valve/ab, di, et, in [Abnormalities, Diagnosis, Etiology, Injuries] (1587)
2	d#sfunction* or fail* or degenerat* adj5 mitral.mp. (2870)
3	exp Mitral Valve Insufficiency/(18511)
4	exp Mitral Valve Stenosis/(15817)
5	Mitral Valve Regurgitation*.mp. (931)
6	exp Mitral Valve/(24410)
7	mitral.mp. (69548)
8	6 or 7 (69548)
9	exp Prosthesis Failure/(22753)
10	8 and 9 (1604)
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 10 (34239)
12	transapical or trans-apical or valve-in-valve adj5 implant* or prosth* or procedure*.mp. (701)
13	TVIV*.mp. (52)
14	TMVIV*.mp. (2)
15	exp Bioprosthesis/(9115)
16	exp Heart Valve Prosthesis/(29228)
17	exp Heart Valve Prosthesis Implantation/(14791)
18	exp Cardiac Catheterization/(65558)
19	exp Mitral Valve/su, tr [Surgery, Transplantation] (10929)
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19 (106922)
21	(transapical or trans-apical or valve-in-valve).mp. (1285)
22	20 and 21 (938)
23	12 or 13 or 14 or 22 (1129)
24	11 and 23 (124)
25	remove duplicates from 24 (117)

Einzelstudienübersicht

Tabelle A-1: Case Reports mit PatientInnenzahl

AutorInnen, Jahr, [Referenz]	PatientInnenanzahl (n) ⁶
Dahle et al. 2013 [31]	1
Dahle et al. 2012 [32]	1
Bapat et al. 2014 [33]	2
Kaneko et al. 2014 [34]	1
Gaia et al. 2013 [35]	1
Santarpino et al. 2012 [36]	1
Latib et al. 2012 [37]	1
van Garsse et al. 2011 [38]	1
Nunez-Gib et al. 2011 [39]	1
Salizzoni et al. 2014 [40]	1
Duncan et al. 2014 [41]	1
Misuraca et al. 2013 [42]	1
D'Onofrio et al. 2014 [43]	1
Total	14

Abkürzung: n = number

⁶ Es konnten vier weitere Abstracts zu Case Reports identifiziert werden – allerdings fanden sich keine Angaben zur PatientInnenanzahl auf Abstract-Ebene.