

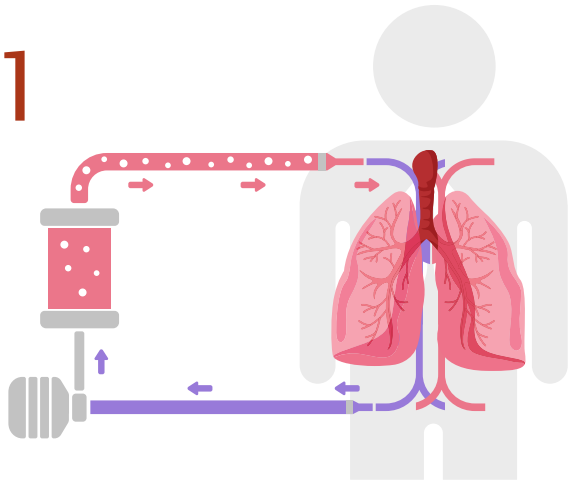
Transient and permanent inflammation after implantation of non-degradable synthetic membranes and biological scaffolds

Cecilia Veraar, M.D

Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain
Medicine, Division of Cardiac Thoracic Vascular Anesthesia and Intensive
Care Medicine



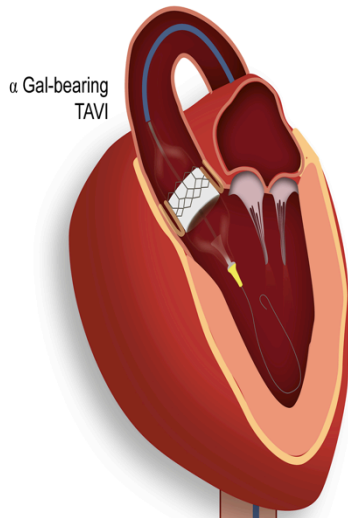
1



Transient

**Procedure Induced Inflammation
(Lung Transplantation on ECLS)**

2

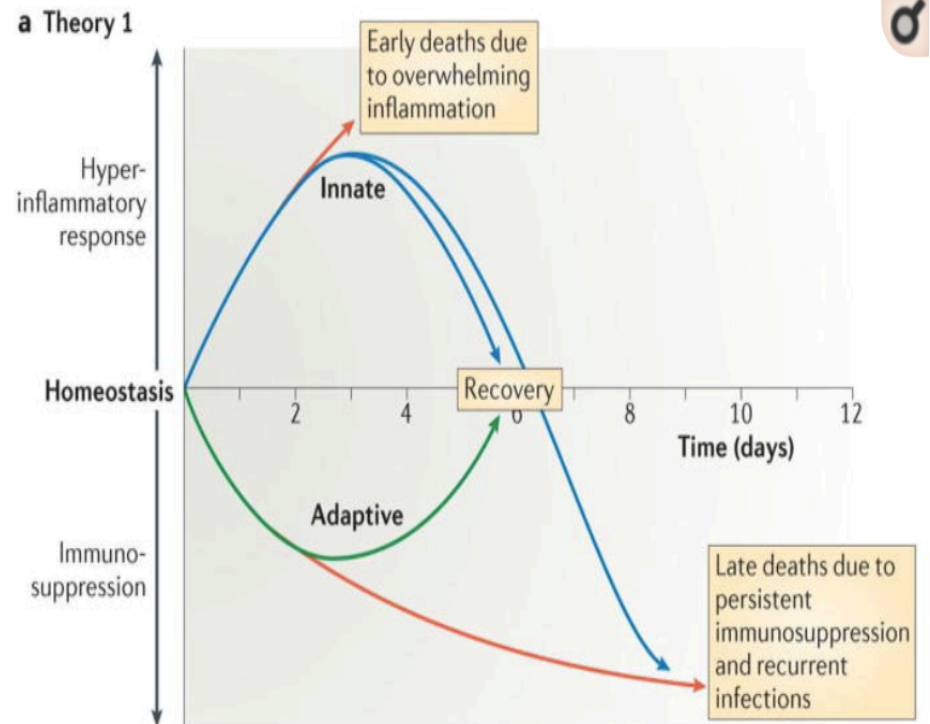
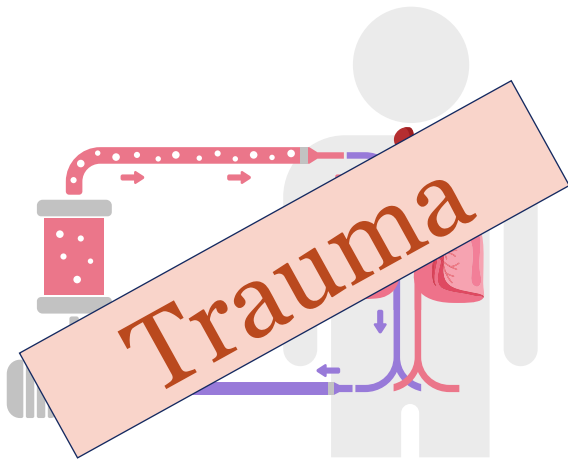


Permanent

**Device Induced Inflammation
(biological heart valve)**

Procedure induced Inflammation

Pro- and anti-inflammatory immune response

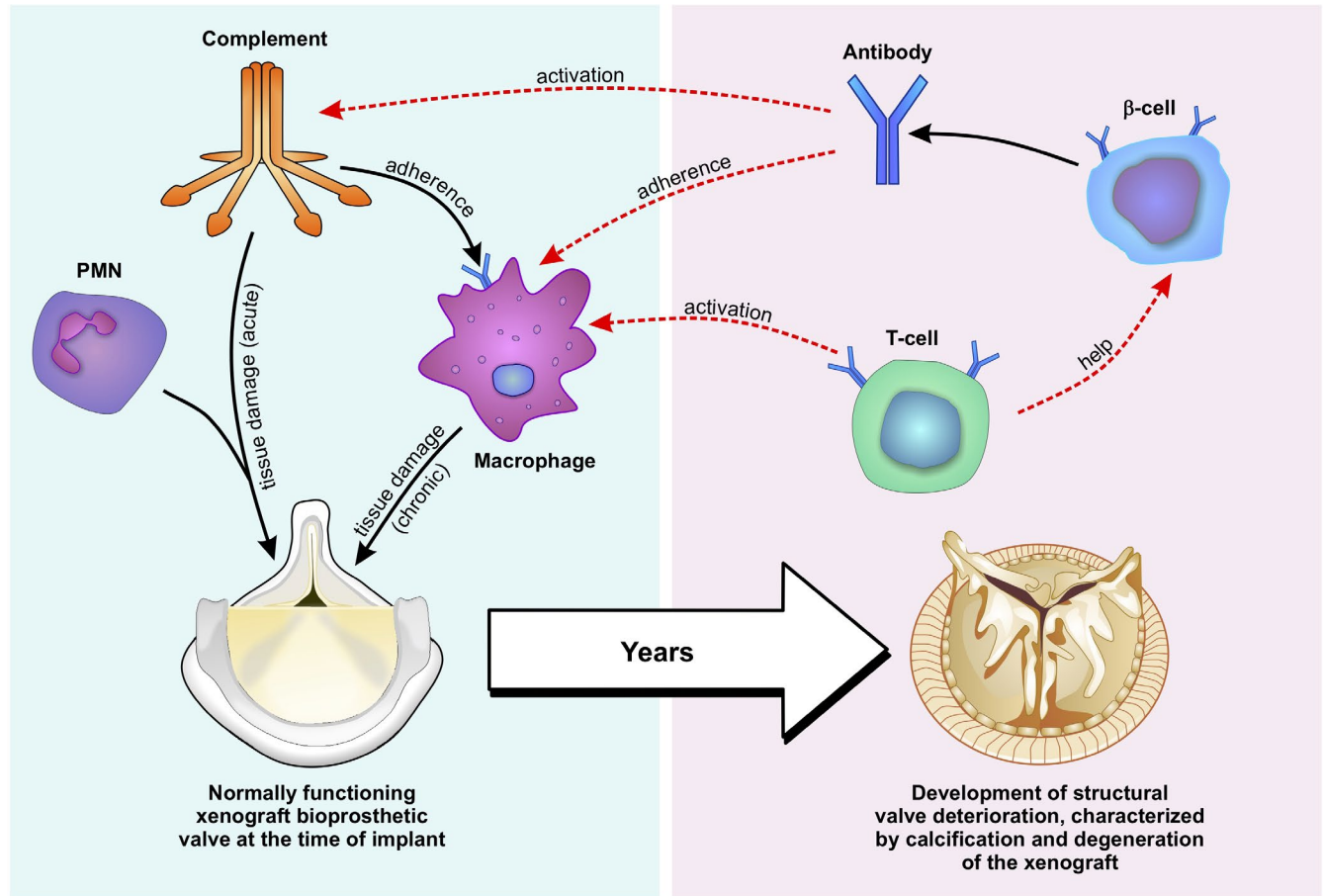
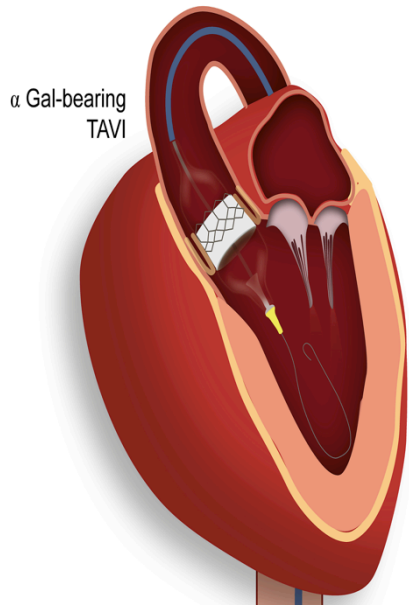


1

Richard S. Hotchkiss et. al. Immun. 2013

Device induced Inflammation

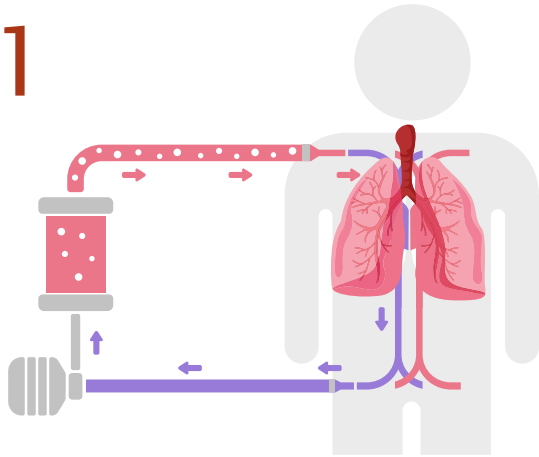
Innate and adaptive immune Response to Xenografts



2

Bodzo et al. Scand J Immunol. 2021

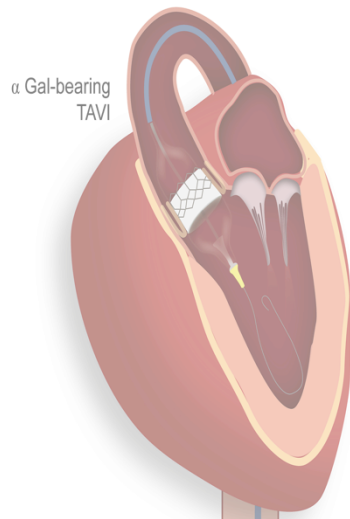
1



Transient

Procedure Induced Inflammation
(Lung Transplantation on ECLS)

2

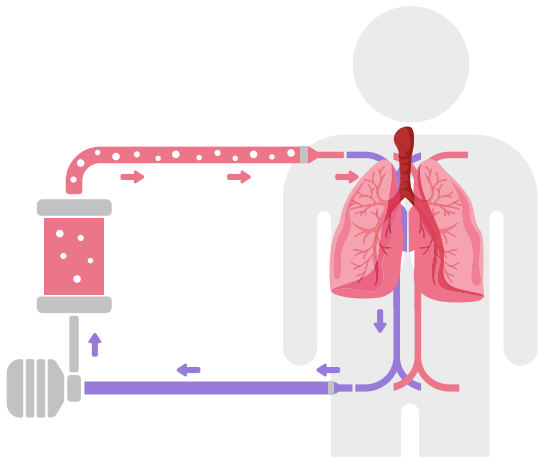


Permanent

Device Induced Inflammation
(biological heart valve)

1

Transient perioperative inflammation following lung transplantation and major thoracic surgery with elective extracorporeal support: a prospective observational study



Background



Immune response during cardiac surgery on CPB



„elective“ ECMO during lung transplantation



The Sequential Organ Failure Assessment



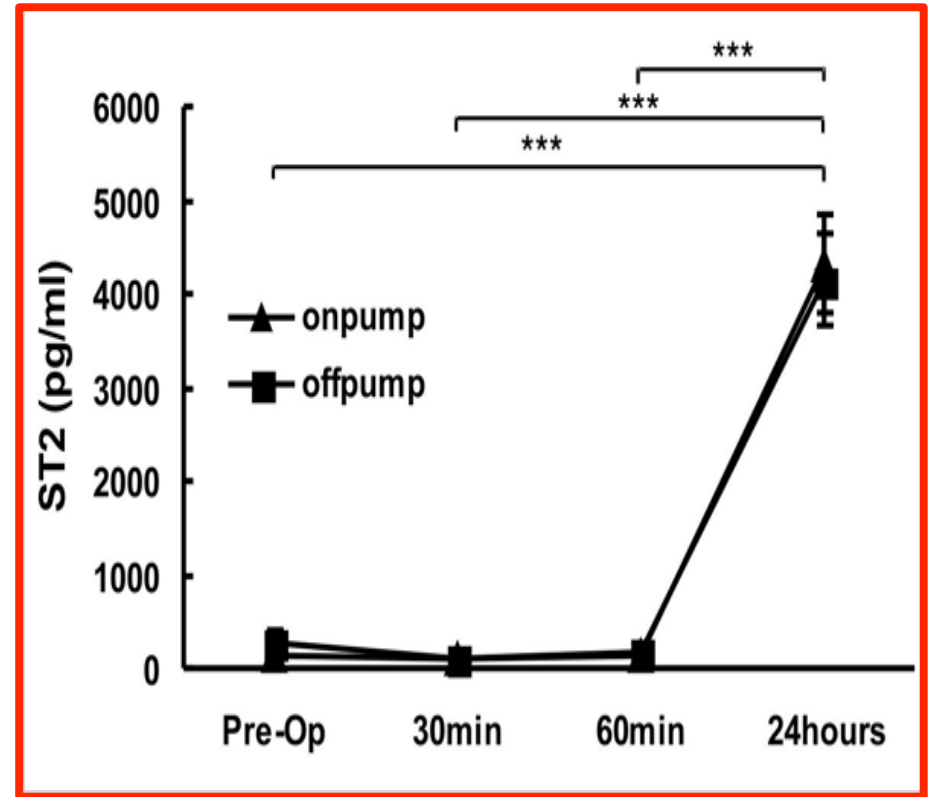
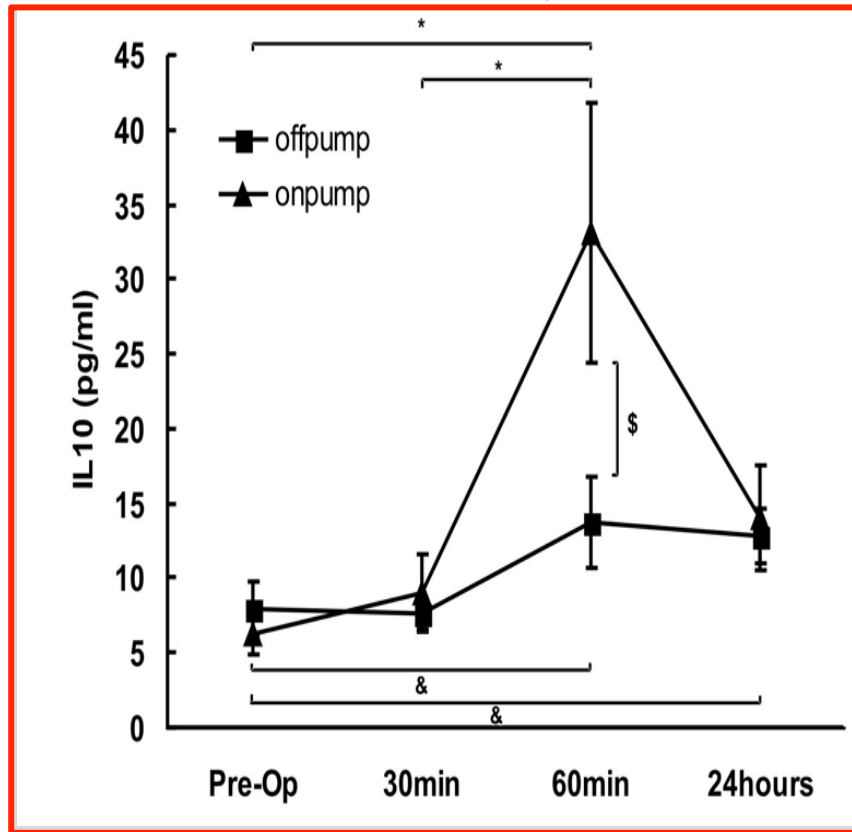
Study design, Methods, Results Conclusion



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Procedure induced Inflammation

Anti-inflammatory immune response to CPB

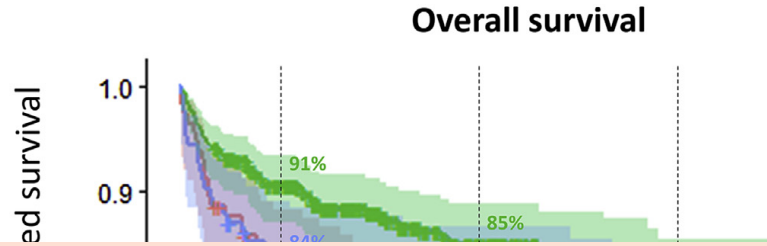


IL-10 Production due to **foreign surfaces**

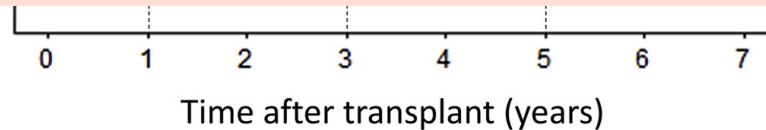
sST2 Production due to **cardiac surgery ?**

Szerafin et al. Thorac Cardiovasc Surg. 2009

Intraoperative ECMO improves Outcome after LUTX



What about the immune response ?



intraOp ECMO	340	272	194	136	77	40	14	0
prolonged postOp ECMO	123	97	80	56	38	21	7	0
no ECMO	114	90	82	72	68	48	20	0

1

Hoetzenecker et al. JTCVS. 2018

Clinical Quantification of Inflammation

The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

System	0	1	2	3	4
Lung	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Circulation	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Kidney				<500	<200

Increase of 2 points from baseline is associated with a **mortality rate > 10%**

SOFA > 10 and >12 points is associated with increased **mortality of >50% and >95%**

1

Vincent JL et al. Crit. Care. Med. 1998
Ferreira FL et al. JAMA 2001
Singer et al. JAMA. 2016

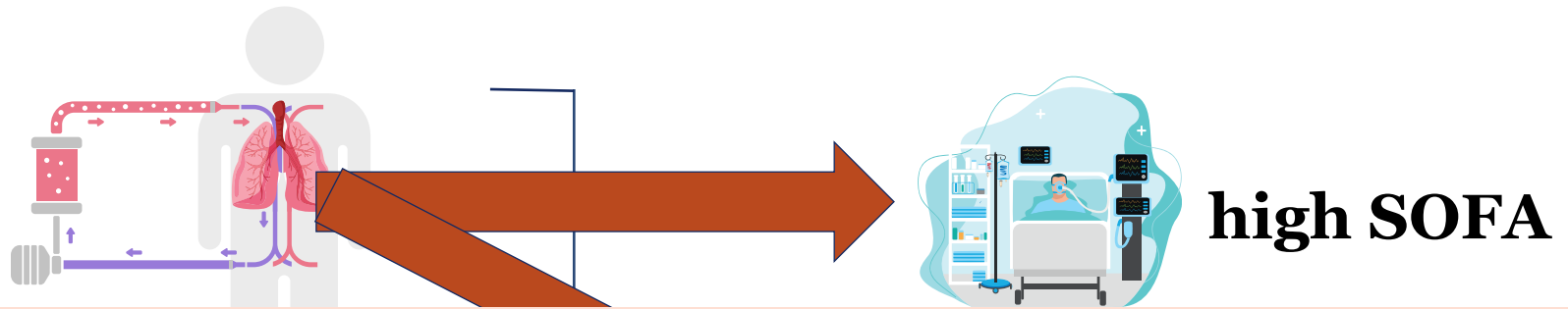


Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

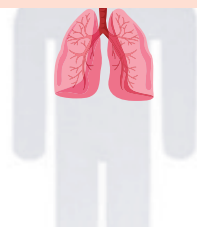
Aim

LuTX on ECMO

Inflammation



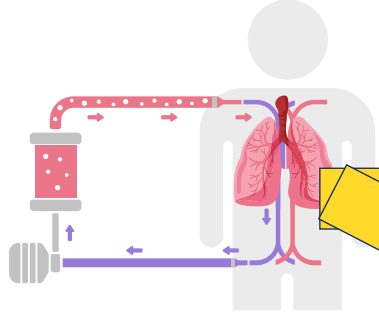
Unethical to perform **LUTX** without **ECMO** and to withhold **hemodynamic** and **respiratory** stability to these patients!



IL-6
IL-10
TNF-Alpha
ST2

Aim

**LuTX or PEA
(on ECC)**



**Lung resection
(no ECC)**



Inflammation



high SOFA

**Cytokine
Release**

Biomarker

IL-6

IL-10

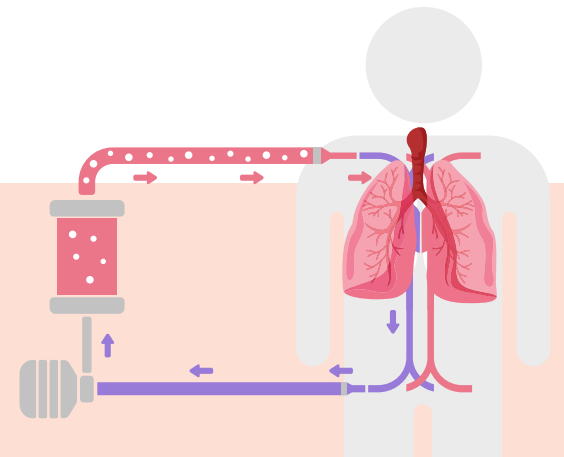
TNF-Alpha

ST2



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Methods



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

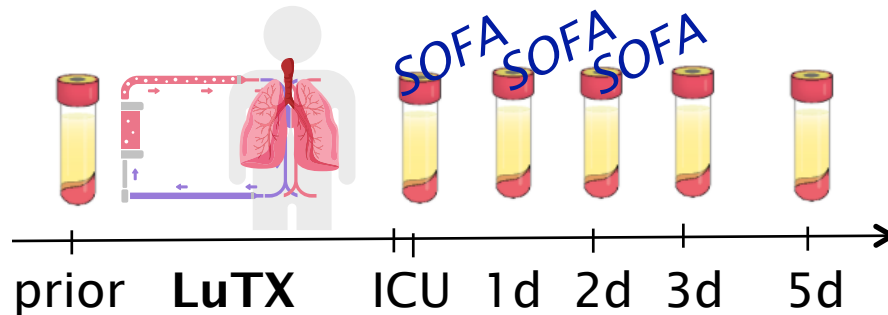
1. Patient Inclusion

1.1 Patients with end-stage pulmonary disease undergoing **LUTX** (n=42)

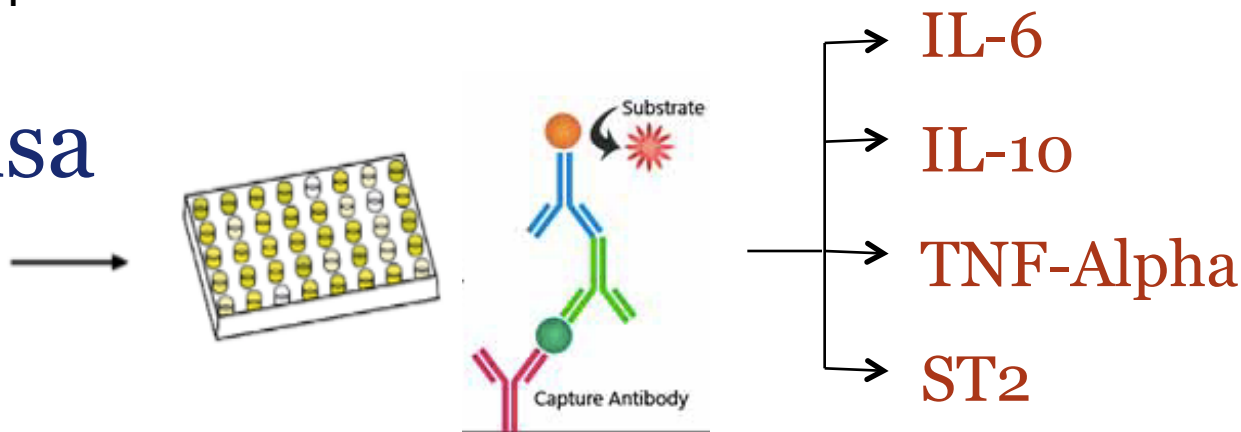
1.2 CTEPH patients undergoing **PEA** (n= 15)

1.3 Lung Cancer patients undergoing **lung resection** (n=15)

2. Blood collection

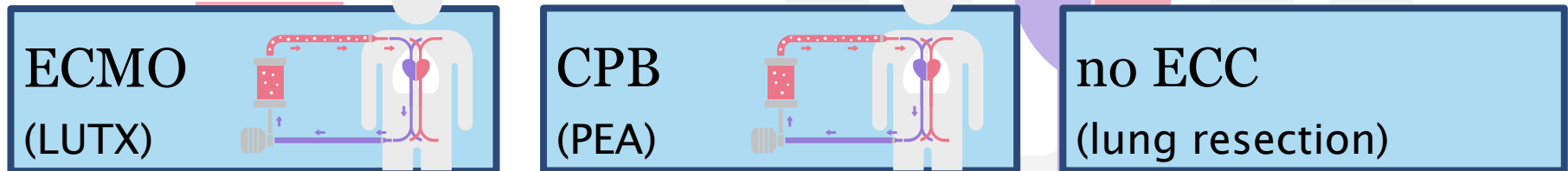


3. Elisa



To observe perioperative **inflammation** during **major thoracic surgery** with and without ECC

Objective 1:

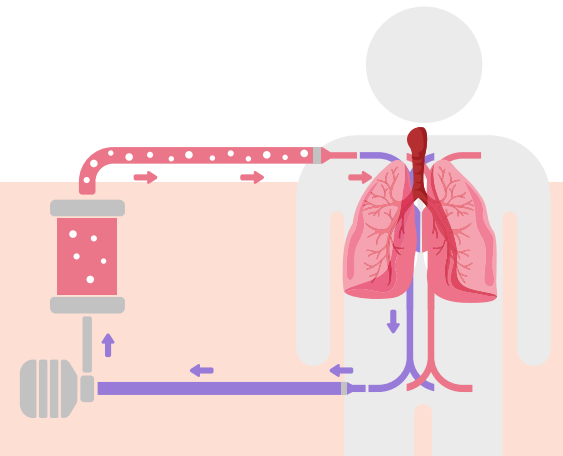


Objective 2:



No Hypothesis testing according to inherent groups!

Results



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Lung Transplantation

PEA

Lung resection

Table 1 Basic demographic, procedural and outcome data

Diagnosis

Surgery

COPD	CF	IPF	IPAH	CTEPH	Lung cancer
LUTX	LUTX	LUTX	LUTX	PEA	Lung resection

Number

15 [100]	15 [100]	7 [100]	5 [100]	15 [100]	15 [100]
----------	----------	---------	---------	----------	----------

ECMO preoperative

CPB

Intraoperative ECMO

-	2 [13]	2 [28]	-	-	-
-	-	-	-	15 [100]	-
15 [100]	15 [100]	7 [100]	5 [100]	-	-

ECMO postoperative

2 [13]	2 [13]	3 [42]	1 [20]	2 [13]	-
--------	--------	--------	--------	--------	---

Length of surgery

315±70	324±71	384±89	341±96	465±136	146±59
--------	--------	--------	--------	---------	--------

SOFA and qSOFA-Score

9.2±1.4	10.9±3	11.2±4.6	11.8±1.3	10.72±1.7	-
-	-	-	-	-	0 [0]

Revision

VAC, mean ± SD

1 [7]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	2 [13]
1 [7]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

30d Mortality

2 [13]	0 [0]	2 [25]	2 [40]	2 [13]	-
1 [7]	0 [0]	1 [12]	0 [0]	1 [7]	0 [0]

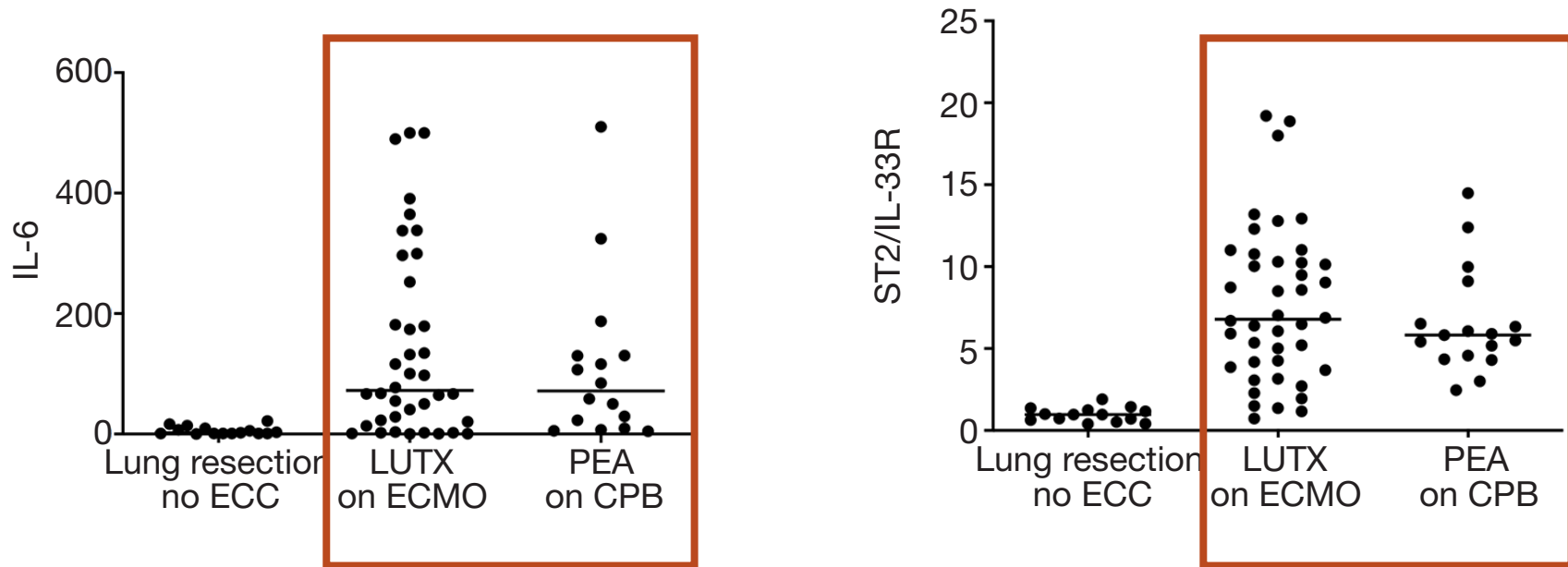
Hemofiltration

1 [7]	1 [7]	1 [7]	2 [40]	2 [13]	0 [0]
-------	-------	-------	--------	--------	-------

Procedure induced Inflammation

Increased Inflammation in major thoracic procedures on ECC

Fold increase
(from baseline to end of surgery)



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Procedure induced Inflammation

Transient Inflammatory Immune Response to LUTX

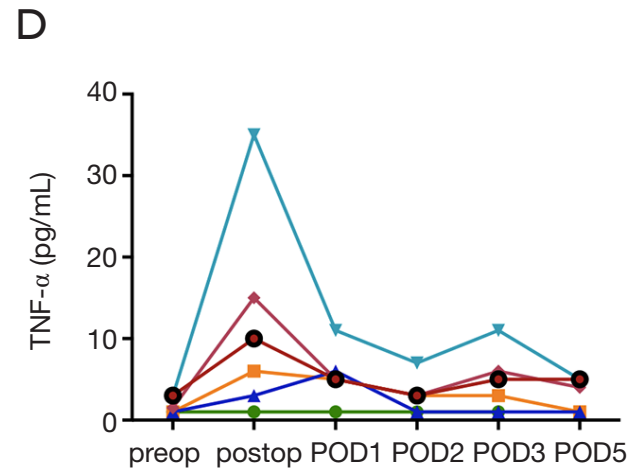
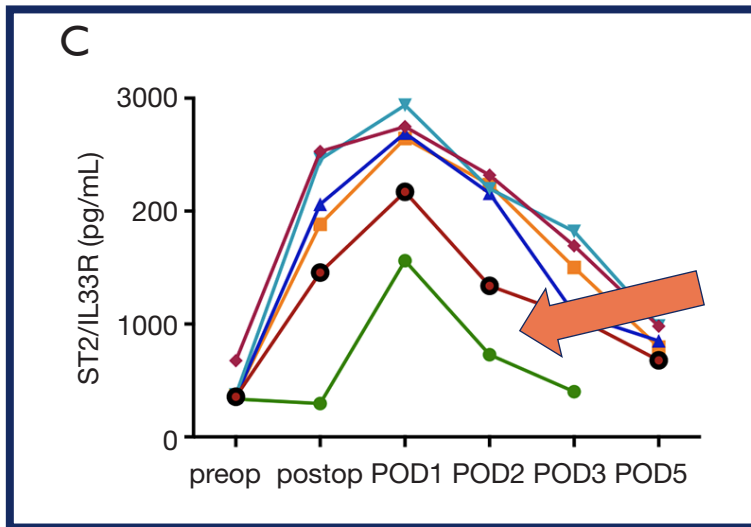
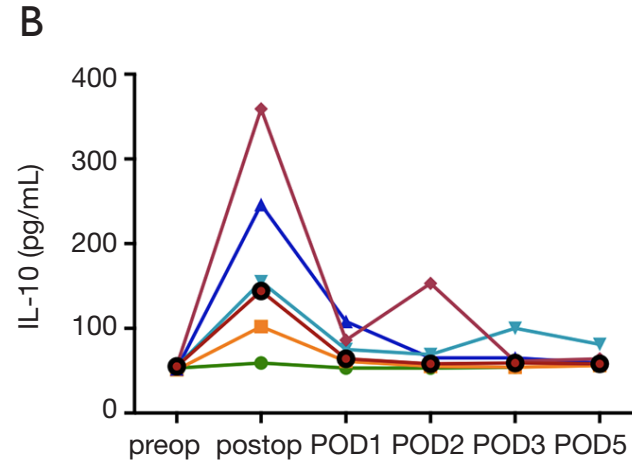
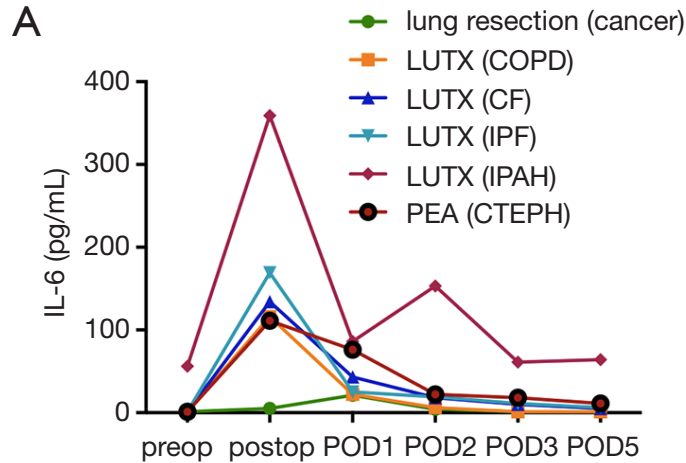


Table 2 Correlation of cytokines

Parameter	sST2	IL-10	IL-6	TNF-Alpha
Length of ECC				
r	0.262	0.256	0.229	0.023
P value	0.045	0.050	0.079	0.859
Length of surgery				
r	0.229	0.186	0.122	0.056
P value	0.066	0.138	0.331	0.654
Max. Lactate				
r	0.197	0.355	0.217	0.007

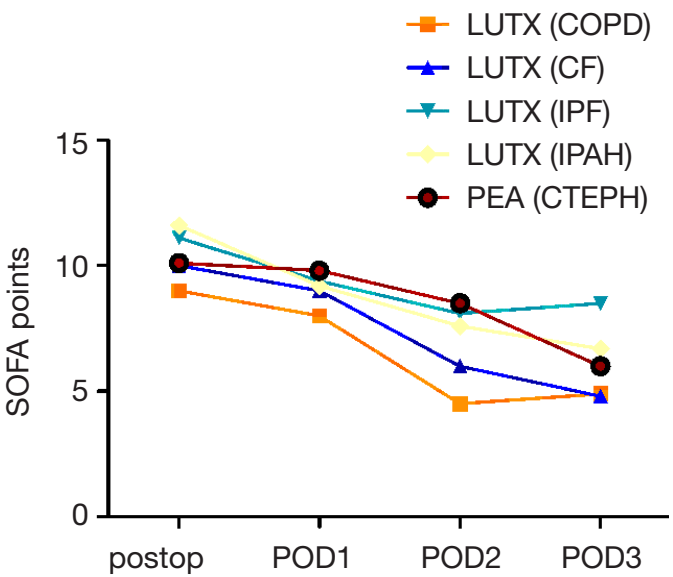
Correlations were performed in

Cytokine correlate with management (length of ECC and surgery, lactate, Hemoglobin, PRBCs, FFP and Noradrenalin).

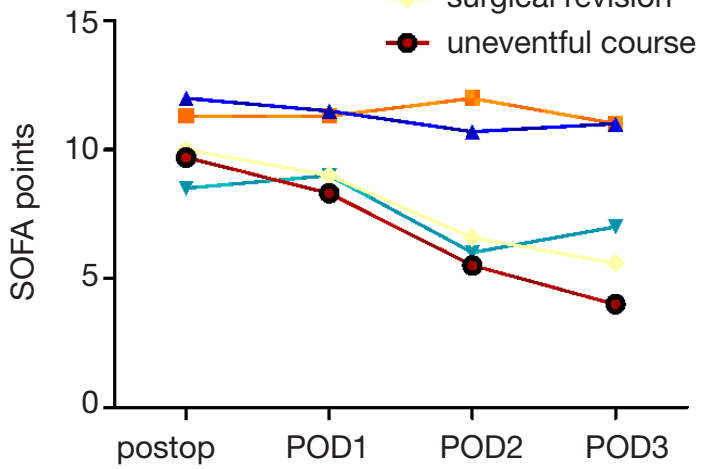
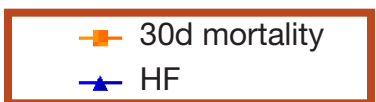
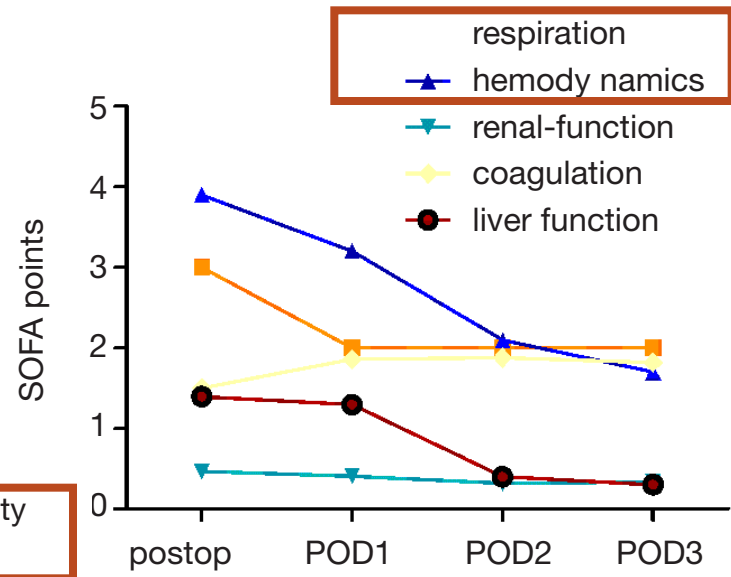
r	0.068	0.017	0.088	0.015
P value	0.585	0.886	0.477	0.906
FFP (count)				
r	0.203	0.551	0.419	0.021
P value	0.097	0.001	0.001	0.866
Noradrenalin				
r	0.104	0.251	0.260	0.181
P value	0.402	0.040	0.033	0.137

Clinical assessment of inflammation

A



B



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

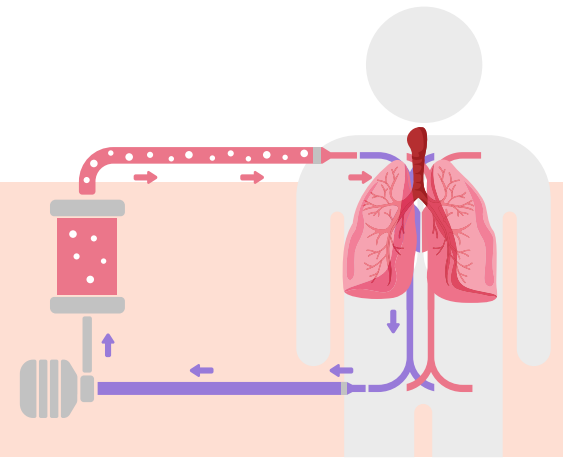
Cytokines predict postoperative inflammation measured as high **SOFA (>10 points)**

Table 3 Applicability of cytokines to predict postoperative inflammation and organ dysfunction

SOFA	OR	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
ST2/IL-33R	2.8	95	80	41	11
IL-10	0.7	89	60	73	8
IL-6	18.6	97	80	82	30
TNF- α	5.5	95	60	78	21

IL-6 serum concentrations at end of surgery had the highest the highest **sensitivity of 97%** for **high SOFA!**

Conclusion



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Summary of Part 1

1

- There is an **immediate rise** and **concomitant fall** of inflammation.

2

- Our data did not **allow differentiating** between the effect of ECC and that the surgical procedure itself

3

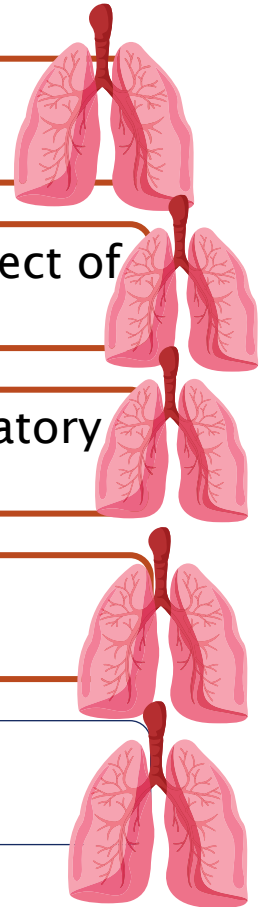
- In the presence of an **uneventful course**, this inflammatory response pertains to **management strategies**.

4

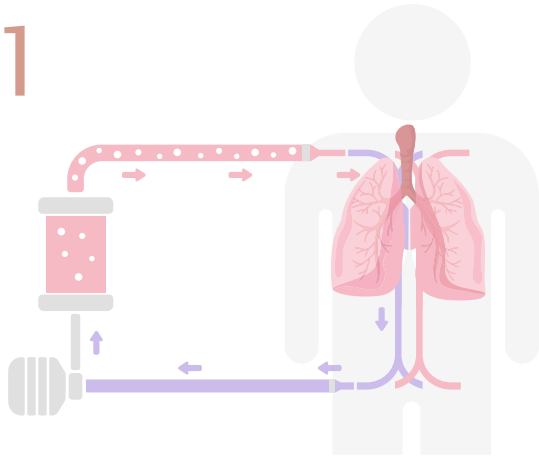
- High initial SOFA at the ICU does not reflect mortality

5

- But a missing **decline** of Δ -SOFA and a very high SOFA > 13 predict adverse outcome



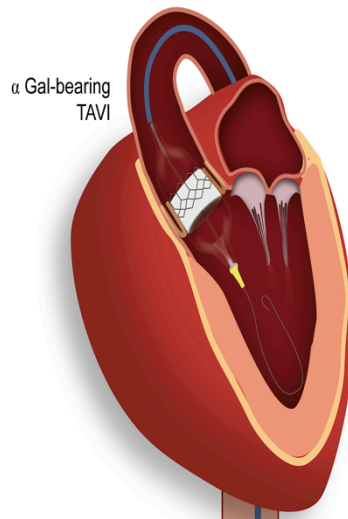
1



Transient

Procedure Induced Inflammation
(Lung Transplantation on ECLS)

2



Permanent

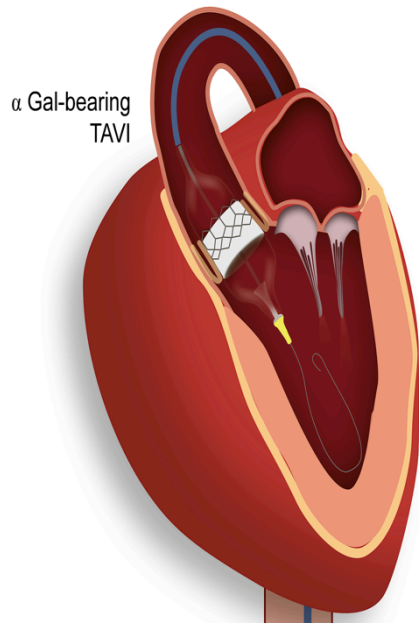
Device Induced Inflammation
(biological heart valve)



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

2

Inflammatory immune response in recipients of transcatheter aortic valves





Guidelines M v. B

α Gal-bearing

Outcome M v. B

Alpha GAL

Alpha Gal specific IgG,
IgM, C3a, NETs and sST2

Study design, Methods,
Results, Conclusion



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

A bioprosthesis should be considered in patients aged >65 years for a prosthesis in the aortic position or aged >70 years in a mitral position.

IIa

C

2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary

2a

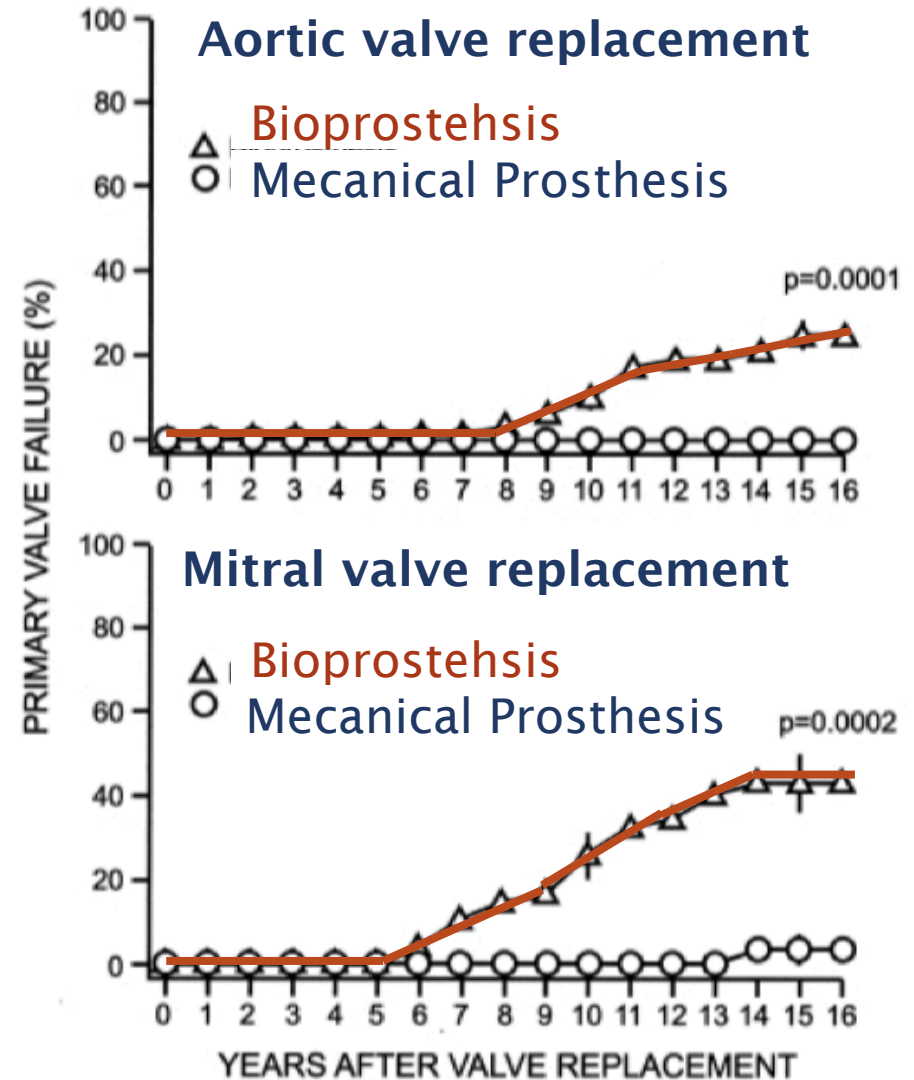
B-NR

4. For patients 50 to 65 years of age who require AVR and who do not have a contraindication to anticoagulation, it is reasonable to individualize the choice of either a mechanical or bioprosthetic AVR, with consideration of individual patient factors and after informed shared decision-making.^{110–119}



Outcomes 15 years after **valve replacement** with a mechanical versus a **bioprosthetic valve**

Primary valve failure occurred predominantly in patients receiving **bioprostheses**



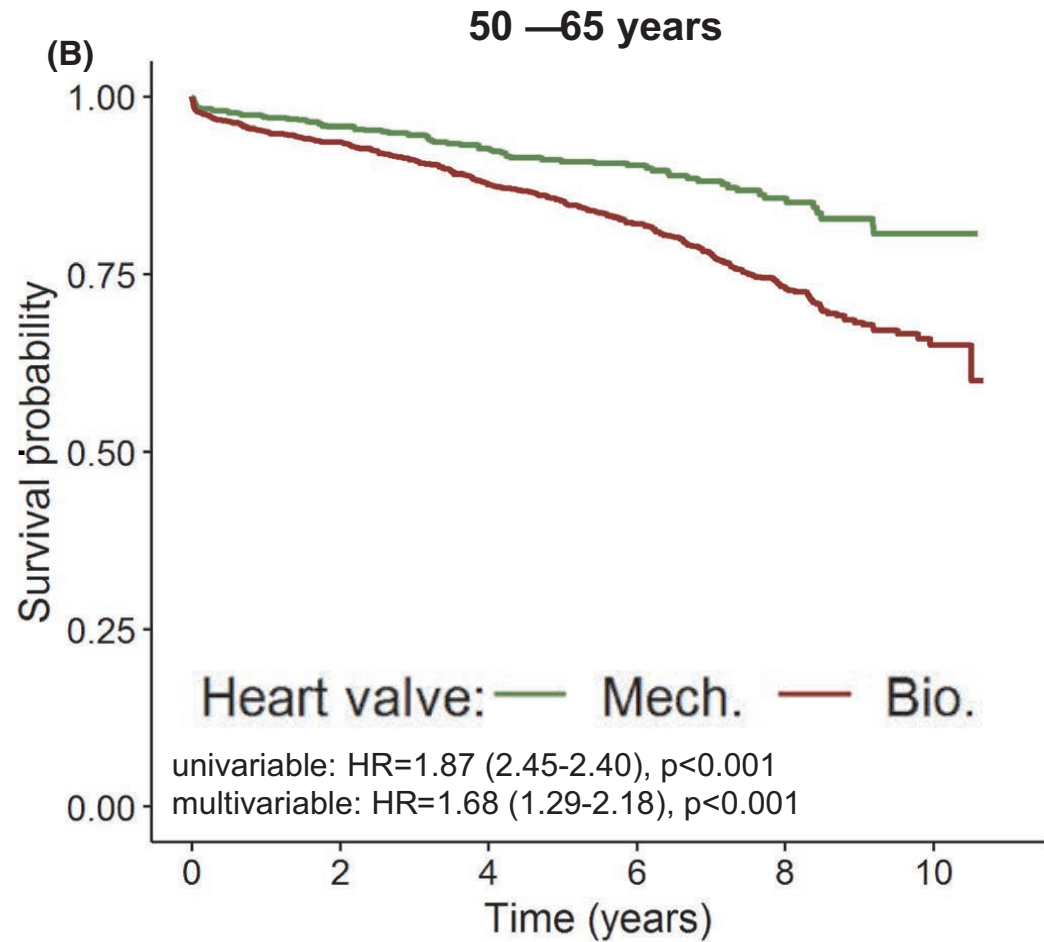
Hammermeister et al. J Am Coll Cardiol. 2000



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Outcomes after **valve replacement** with a mechanical versus a **bioprosthetic valve**

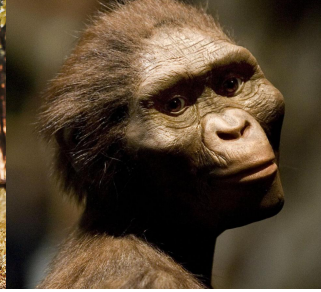
There is a better **long-term survival**, a lower risk of **reoperation** and **myocardial infarction** for patients receiving M-AVR.



Traxler D et al. Eur J Clin Invest. 2022



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise



Alpha-Gal Antibody

α -Gal

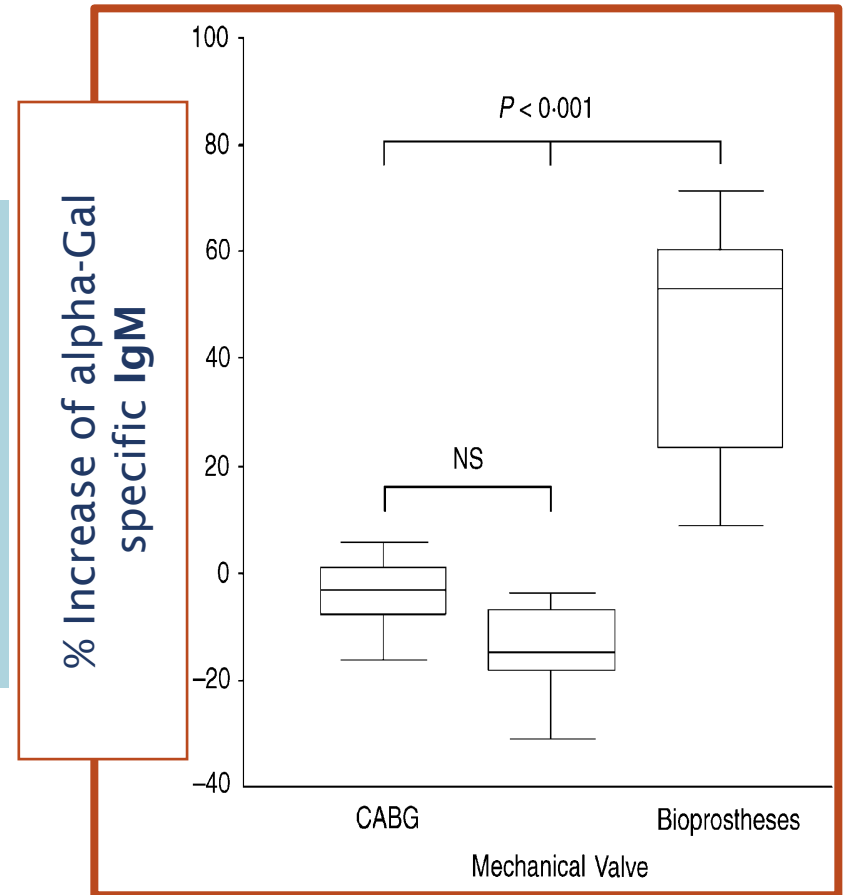
Definition: Alpha-Gal is a carbohydrate epitope present on the cells of all mammals **except** the *humans* and *old world monkeys*.

Alpha-Gal Antigen



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Increased cytotoxic **IgM** directed towards **α -Gal** after surgical BHV implantation

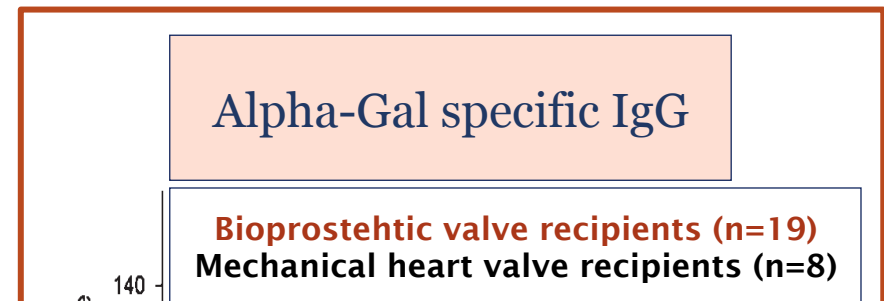


Konakci KZ et al. Eur J Clin Invest. 2005

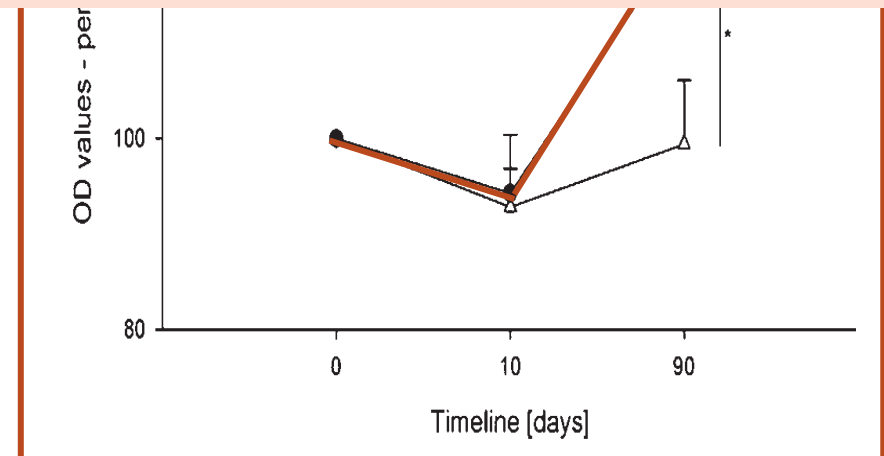


Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Increased α -Gal specific **IgG Antibodies** 3 months after implantation of surgical BHVs



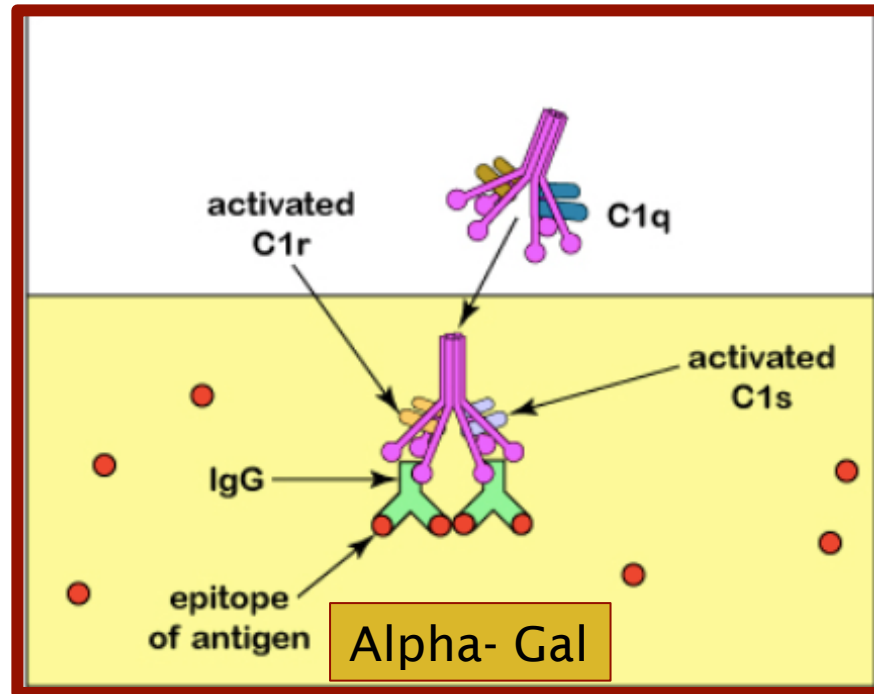
There is an **antibody class switch** induced by **continuous antigen exposure!**



Mangold A et al. Thorac Cardiovasc Surg. 2009



The Complement system is activated by binding of antibodies to (xeno)antigens



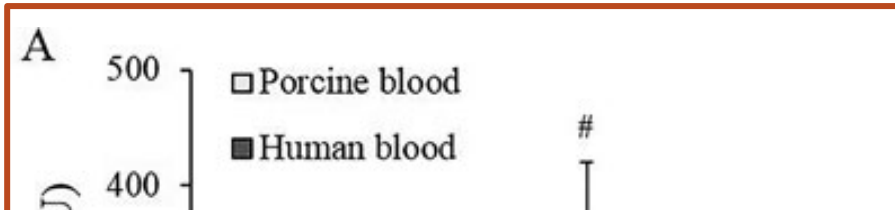
The **classical pathway** is activated by binding of AK to antigens such as **galactose- α 1,3-galactose!**

Zhou et al. Xenotransplantation. 2019

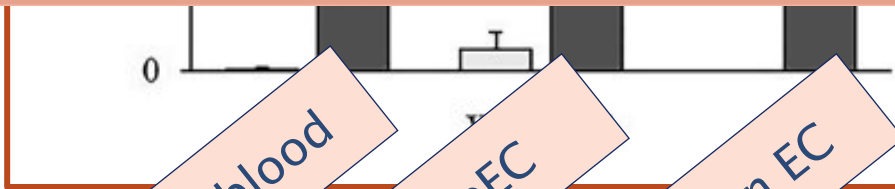


Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Porcine **endothelium cells** induce **neutrophil extracellular trap (NET)** formation in **human blood**



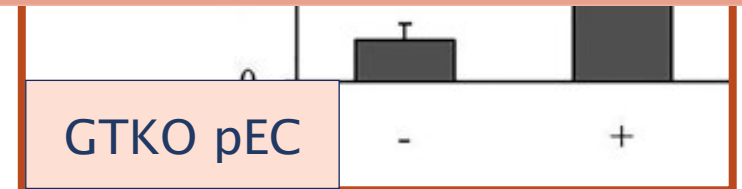
NETs were induced by wild type **AND** Gal knockout porcine endothelial cells.



human blood

WT pEC

human EC

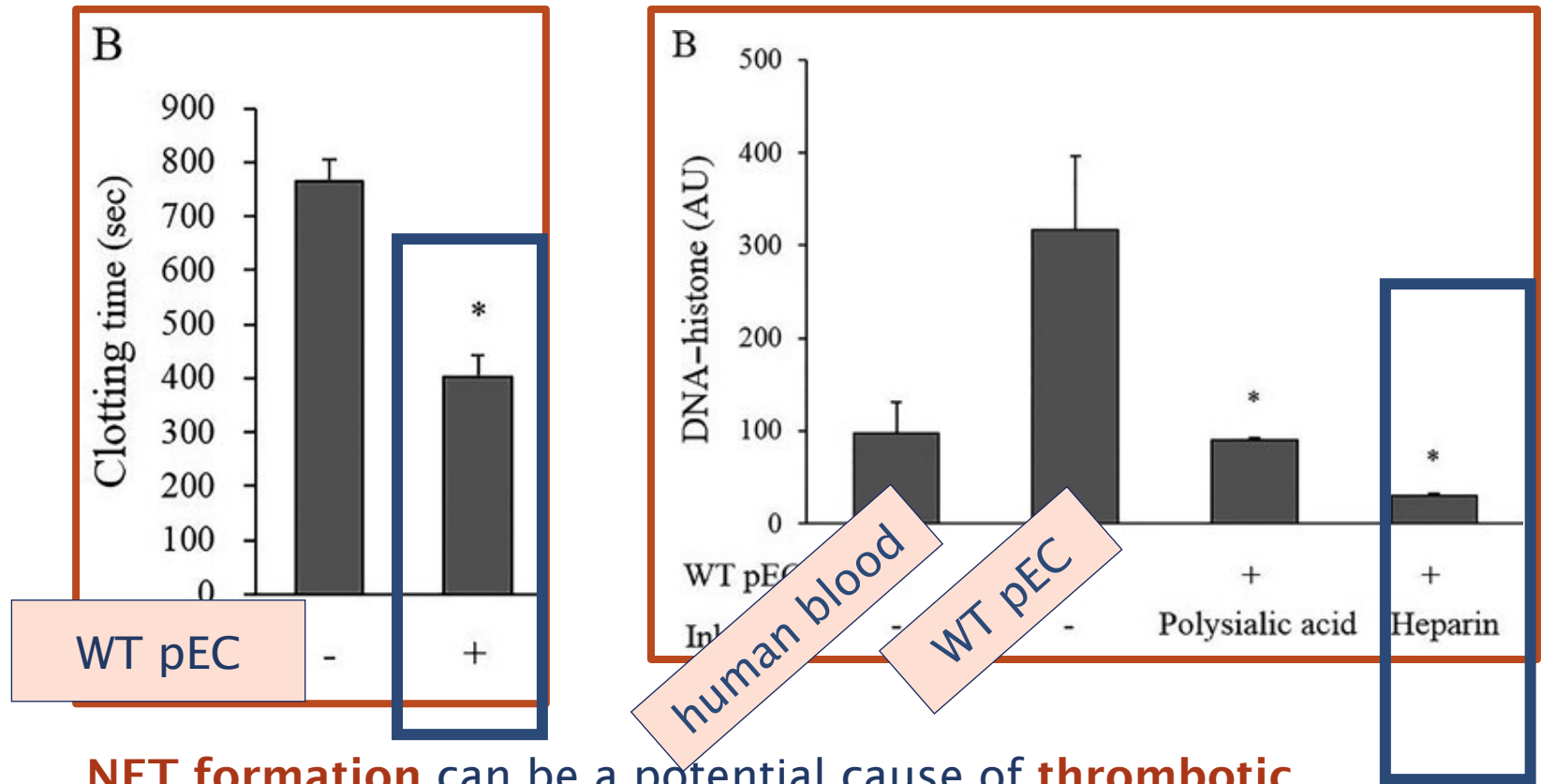


GTKO pEC

- +

Doring Y et. al. Circ Res. 2020

Porcine **endothelium cells** induce DNA- histone complex formation in **human blood**



NET formation can be a potential cause of **thrombotic complications** in xenotransplantation models.

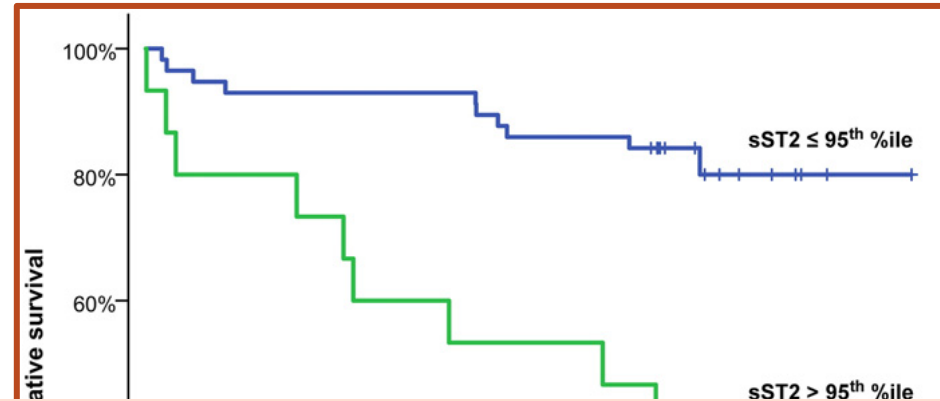
Doring Y et. al. Circ Res. 2020

ST₂ predicts survival in patients undergoing TAVI

Table 2

Comparison between AS patients and control cohort.

	AS n = 74	Control n = 74	p ^a
Female sex	65% (48/74)	65% (48/74)	
Age (years)	83 ± 5.3	80 ± 2.4	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.7 ± 4.12	25.7 ± 3.4	0.891
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	58 ± 17.6	64 ± 16.0	0.046



sST₂ is increased in patients with **aortic valve stenosis**
and
predicts outcome after TAVI

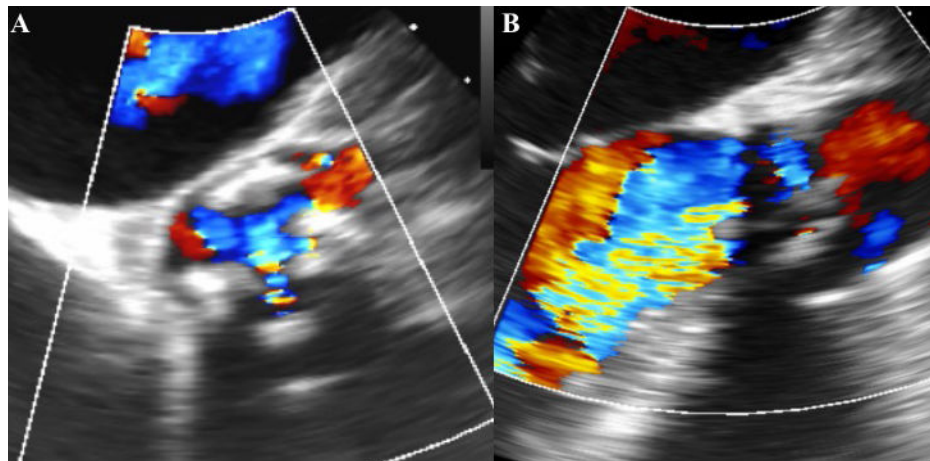
Schmid J et al. Int. J. Cardiol. 2017



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Premature **Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration** Associated with Allergy to **Alpha-Gal**

1. BHV Implantation
2. Meet congestion (**after 5-10 years**)
3. Urticaria within 6 hours thereafter
4. Increased **alpha Gal specific IgE**
5. Aortic stenosis/insufficiency
6. Re-operation



Hawkins et al. J Card Surg. 2016



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Aims

medical device-induced inflammation



catheter



?

To identify whether BHVs employed for TAVI augment

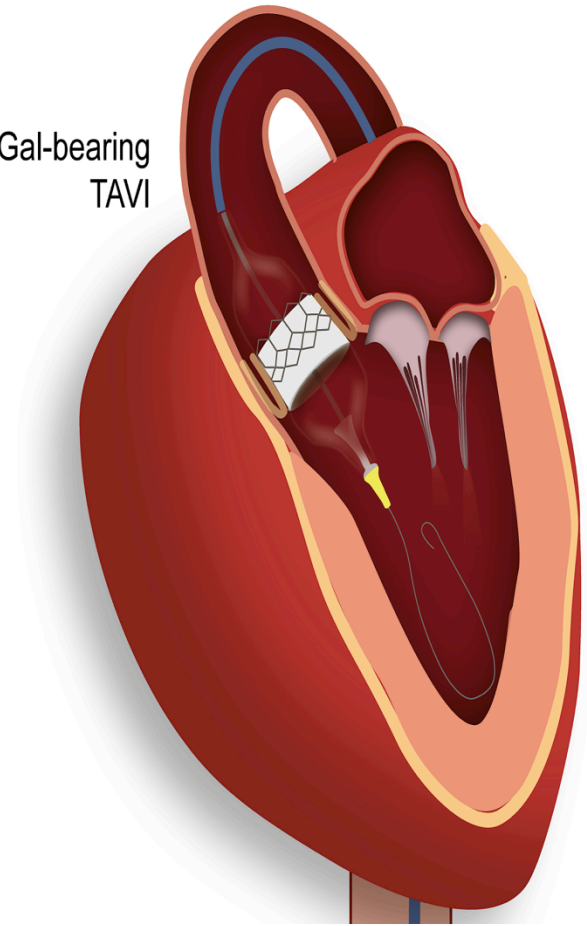
- **IgG, IgG subclasses**, and **IgE** specific for Alpha-Gal
- **Complement system** via **C3a**
- citrullinated H₃ (CitH₃) a marker for **NET formation**
- **sST₂**



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Methods

α Gal-bearing
TAVI



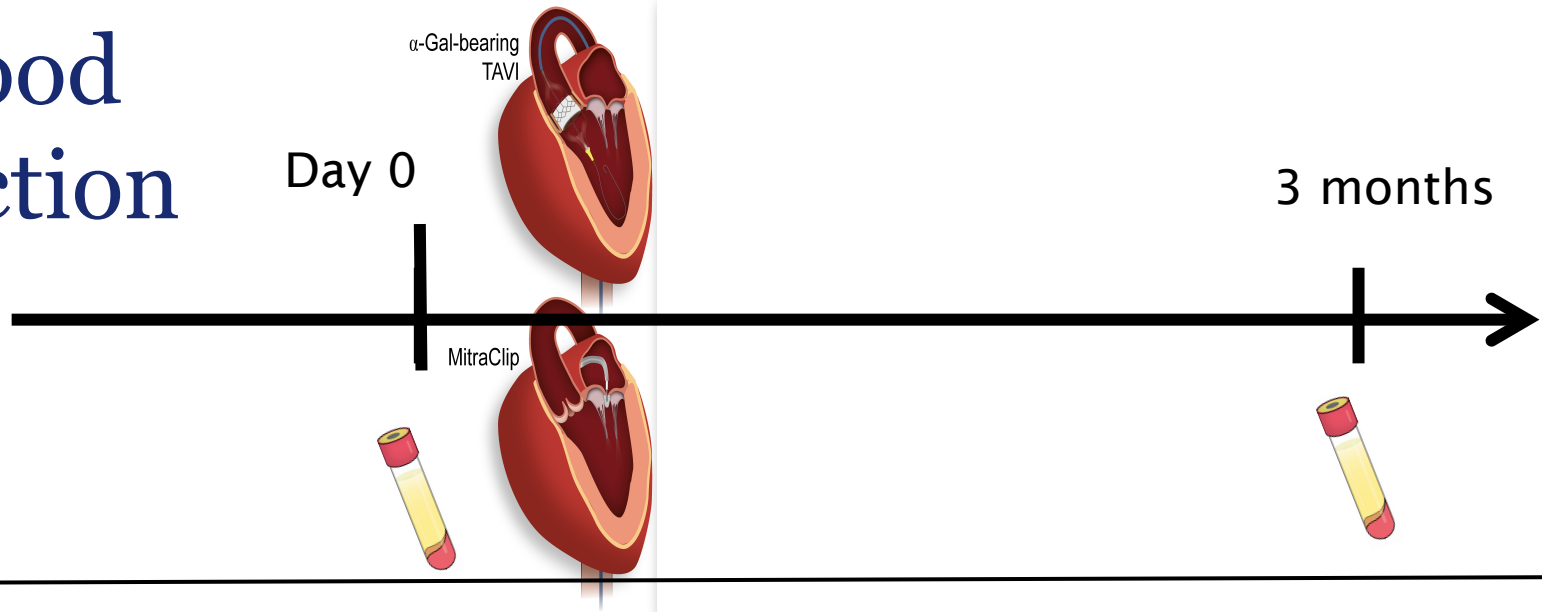
Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

1. Patient Inclusion

27 Patients with aortic valve stenosis undergoing TAVI

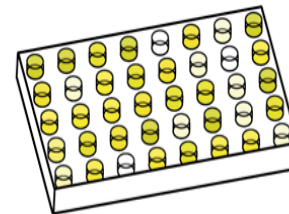
10 Patients undergoing TEER

2. Blood collection



3. Elisa

ELISA-assisted protein quantification



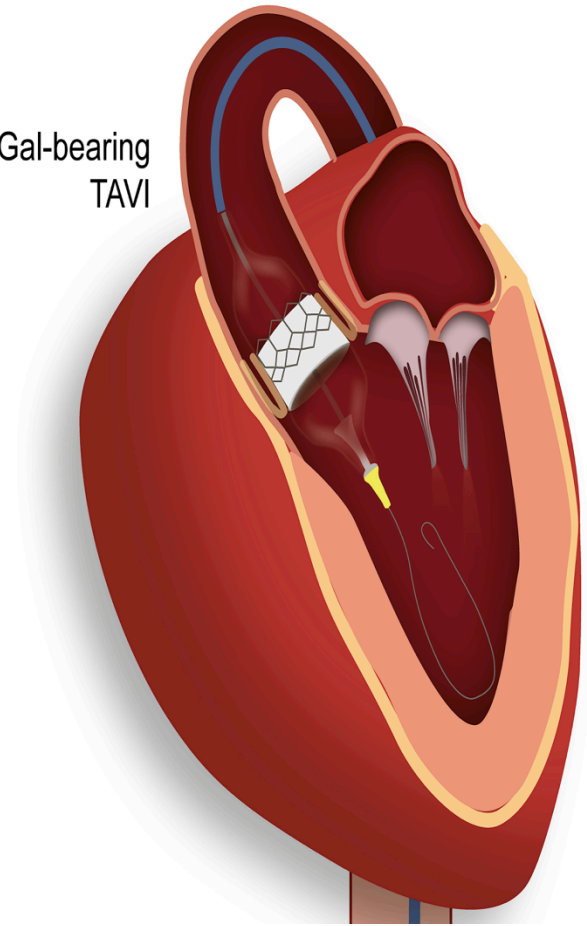
anti-α-Gal-IgG
IgG1, IgG3, IgG4
IgE, C3a, CitH3
sST2
IL-33



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Results

α Gal-bearing
TAVI



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

TABLE 1. Demographic data

Characteristic	TAVI	MitraClip*	P value
Baseline characteristics			
Age (y)	78 (75, 83)	76 (68, 82)	.216
Female	13 (48.1)	2 (20.0)	.153
BMI	27.4 (23.9, 30.0)	24.5 (22.0, 31.1)	.428
Hypertension	20 (74.1)	8 (80.0)	1.000
Diabetes	15 (55.6)	3 (30.0)	.269
Hyperlipidemia	15 (55.6)	7 (70.0)	.481
Atrial fibrillation	9 (34.6)	5 (55.6)	.432
COPD	5 (18.5)	0 (0)	.295
CAD	19 (70.4)	8 (80)	.694
Smoker	5 (18.5)	2 (20.0)	.958
Bioprosthetic features			
Bovine tissue valve	10 (37)	–	–
Porcine tissue valve	17 (63)	–	–

Clinical and Echocardiographic Data of TAVI and Mitraclip patients

Variable	TAVI			MitraClip*		
	Baseline	>3 mo	<i>P</i> value	Baseline	>3 mo	<i>P</i> value
Clinical						
NT-proBNP (pg/mL)	1716.0 (916.7, 4764.5)	1091 (760.5, 3388.0)	.050	2979.5 (1107.0, 7320.7)	1060.0 (635.0, 2984.0)	.314
Creatinine (mg/dL)	1.0 (0.93, 1.6)	1.0 (0.74, 1.3)	.008	1.1 (0.95, 1.8)	1.3 (1.0, 2.0)	.173
NYHA functional class \geq III	22 (81.5)	2 (7.2)	.001	7 (70)	1 (10)	.002
Echocardiographic parameters						
LVEF >55%	14 (51.9)	17 (63.0)	.033	4 (40)	4 (40)	.157
LVEF 54%-45%	5 (18.5)	7 (25.9)		1 (10)	3 (30)	
LVEF 44%-30%	4 (14.8)	3 (11.1)		4 (40)	2 (20)	
LVEF <30%	4 (14.8)	0 (0)		1 (10)	1 (10)	
sPAP (mm Hg)				64.0 (51.2, 78.2)	41.0 (30.0, 51.0)	.285
AV PPG	76.0 (65.5, 111.0)	16.5 (12.0, 26.5)	.001			
AV MPG	45.5 (41.7, 62.5)	9.5 (6.0, 15.0)	.001			
AV Vmax	4.6 (4.0, 5.5)	1.8 (1.6, 2.2)	.018			
AVA (cm ²)	0.7 (0.6, 0.85)	–	–			



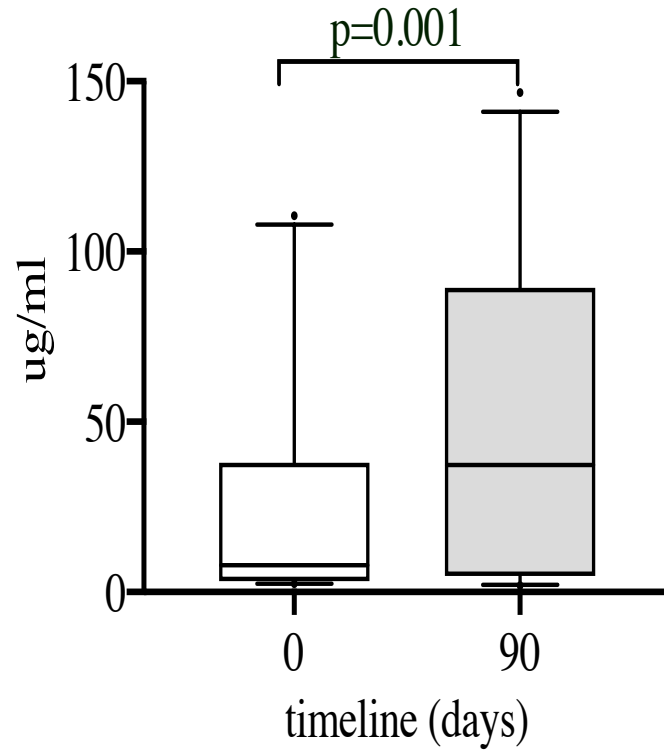
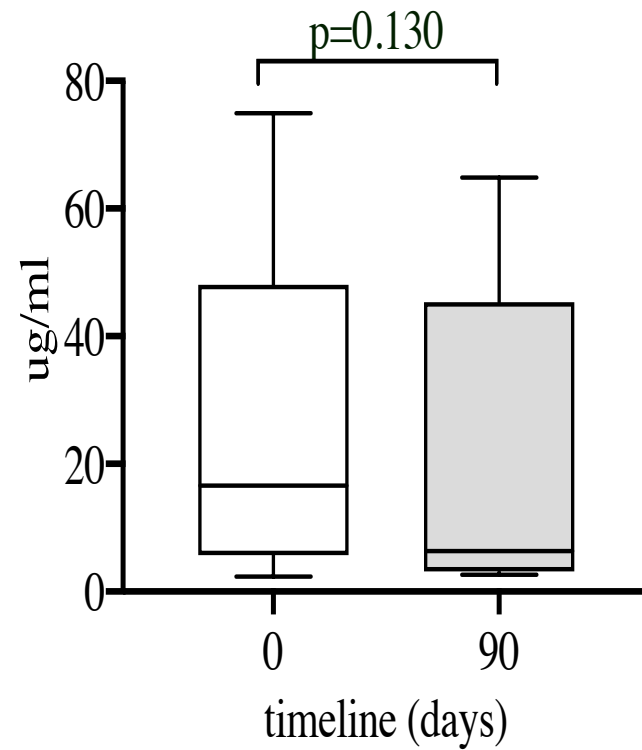
Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

TABLE 3. Serum concentrations of galactose-alpha-1,3-galactose (α -Gal)–specific antibodies in transcatheter aortic valve replacement (TAVI) and MitraClip (Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill) recipients

Antibody	TAVI			MitraClip		
	Baseline	>3 mo	<i>P</i> value	Baseline	>3 mo	<i>P</i> value
IgG	11.5 (4.6, 14.9)	13.3 (6.4, 15.8)	.09	12.7 (7.2, 16.0)	8.0 (5.4, 12.4)	.193
IgG1	22.6 (34.7, 34.7)	29.7 (10.8, 48.5)	.344	59.6 (34.7, 70.)	58.03 (19.3, 74.5)	.556
IgG3	5.3 (3.0, 4.6)	23.1 (6.1, 34.1)	.002	21.8 (3.4-46.0)	6.3 (2.3, 20.7)	.232
IgG4	6.2 (2.3, 19.0)	6.1 (3.0, 58.0)	.279	6.2 (2.3-19.0)	6.1 (3.0, 58.6)	.910
IgE	0.51 (0.36, 1.1)	0.56 (0.42, 1.1)	.284	1.4 (0.32-7.7)	0.57 (0.27, 2.2)	.460

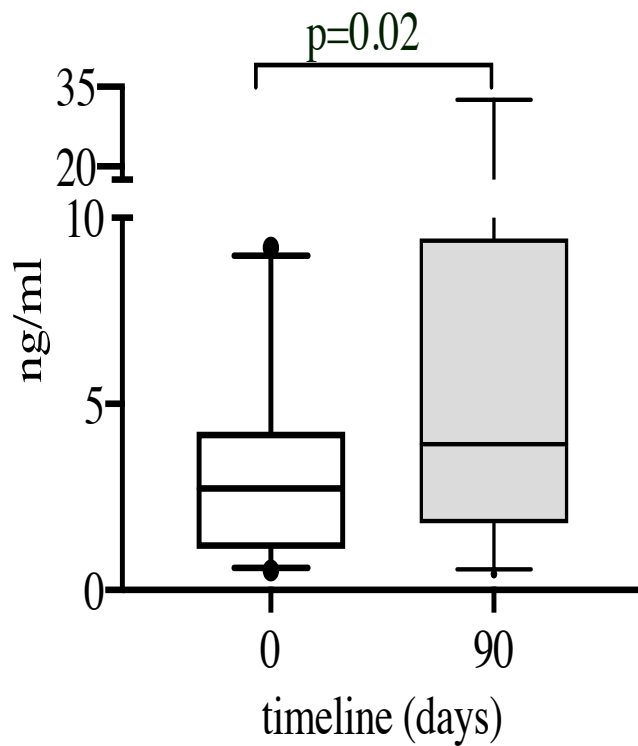


Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

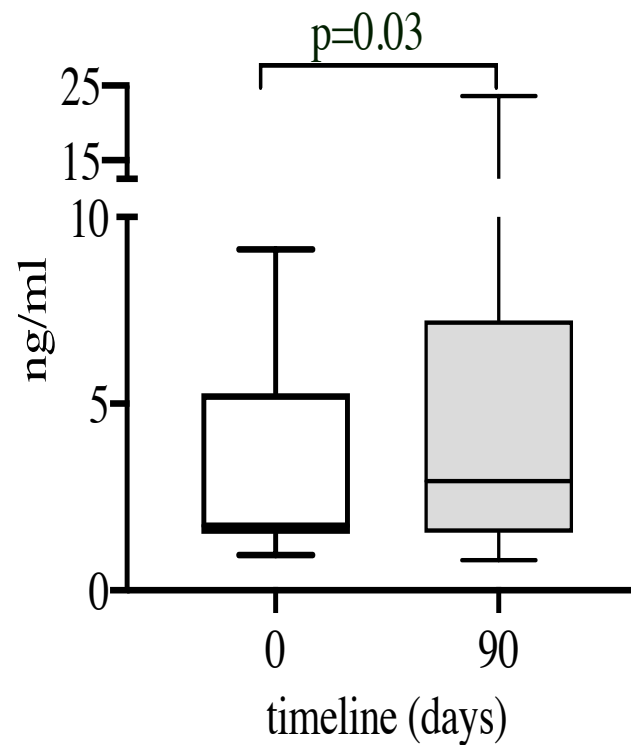
A**Complement C3a
TAVI****B****Complement C3a
Mitralclip**

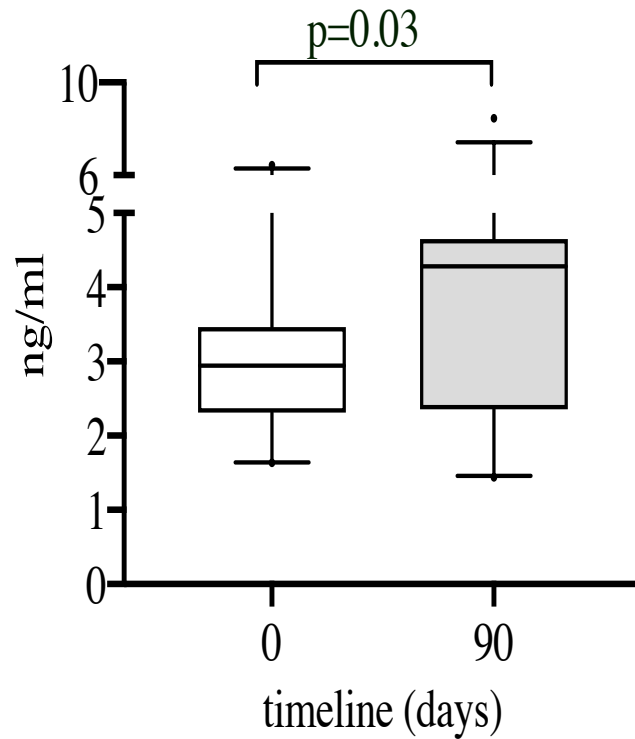
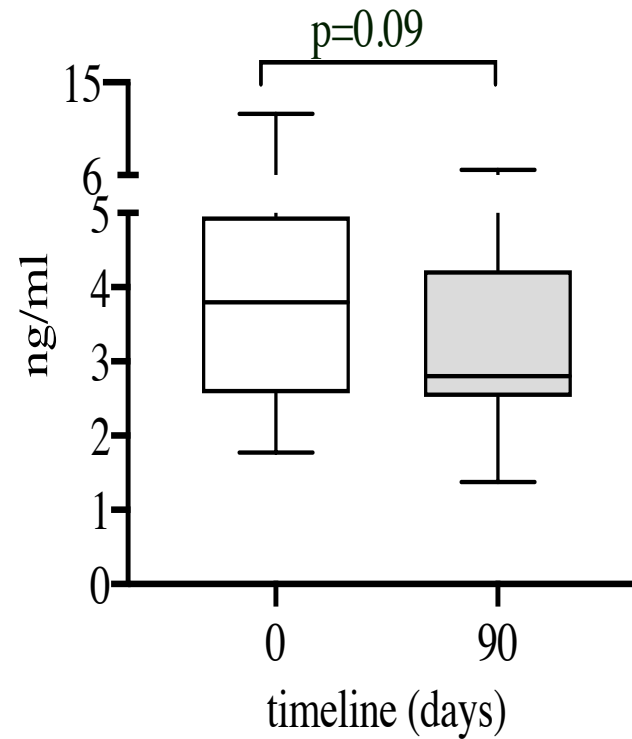
C

Citrullinated Histone H3 TAVI

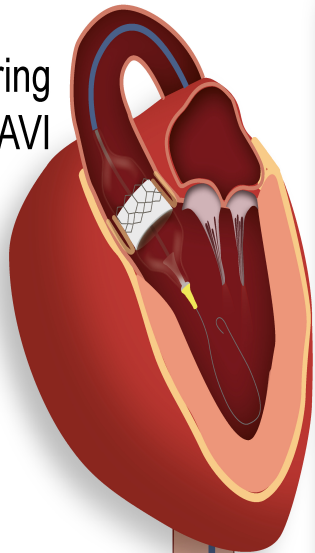
**D**

Citrullinated Histone H3 Mitralclip

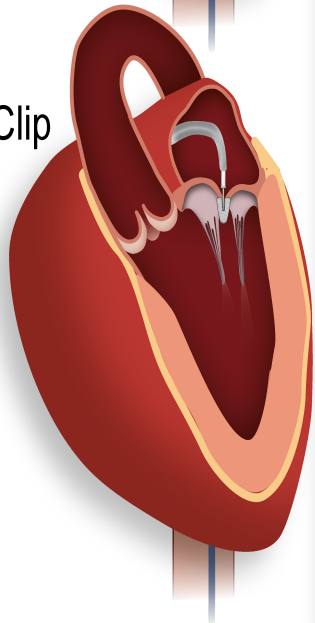


E**sST2
TAVI****F****sST2
Mitralclip**

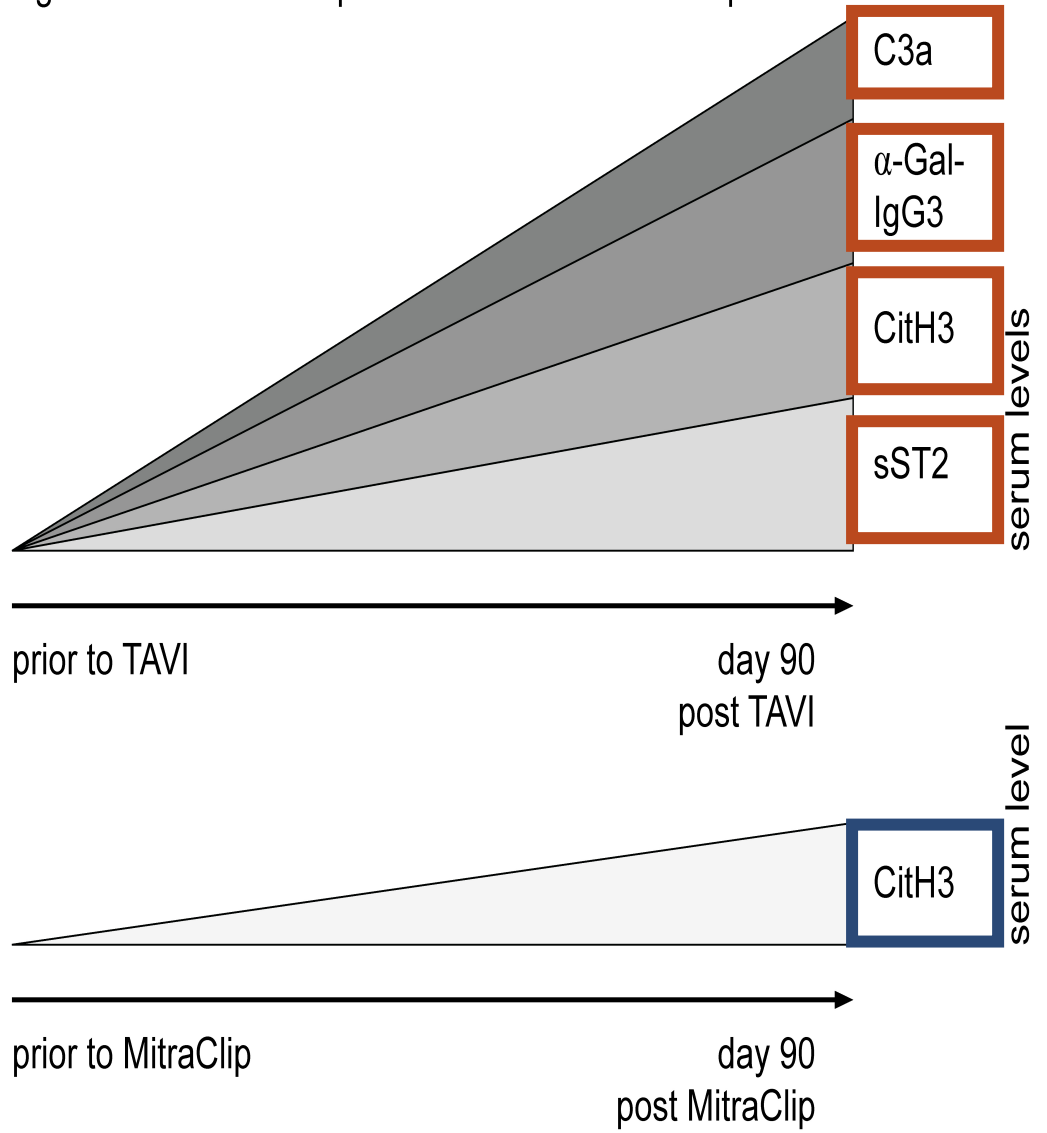
α -Gal-bearing
TAVI



MitraClip

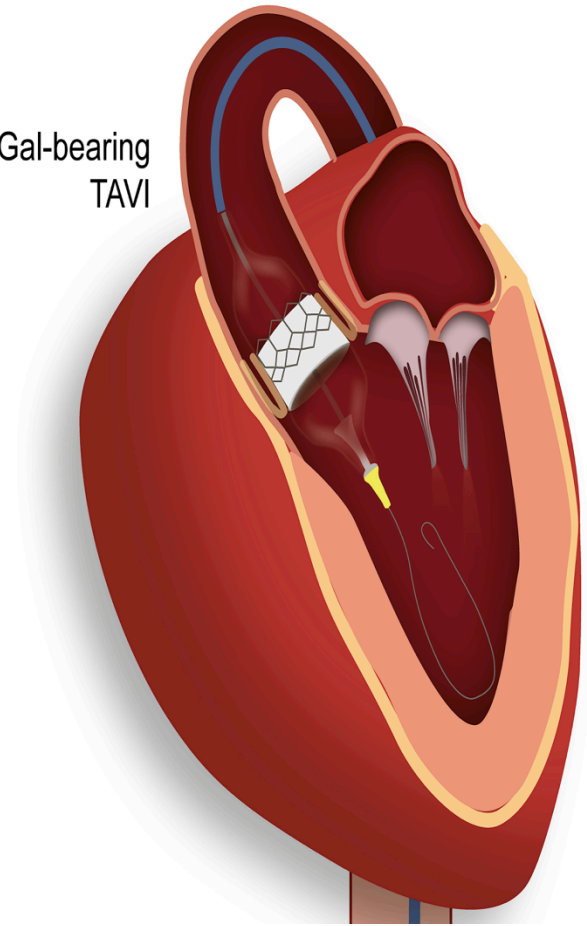


significant immune response after TAVI & MitraClip



Conclusion

α Gal-bearing
TAVI



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

Summary of Part 2

1

- TAVI significantly **improved** left-ventricular function and reduced clinical symptoms.

2

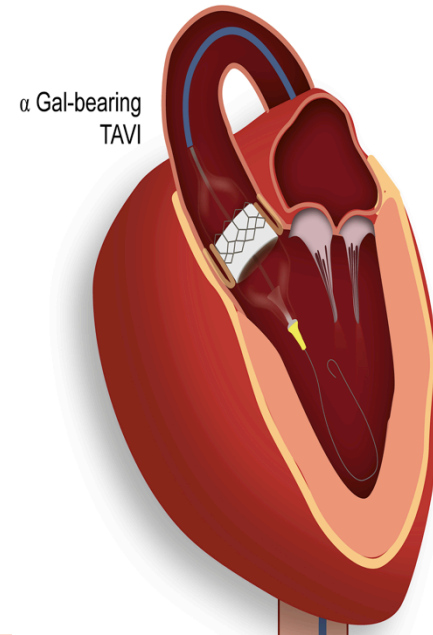
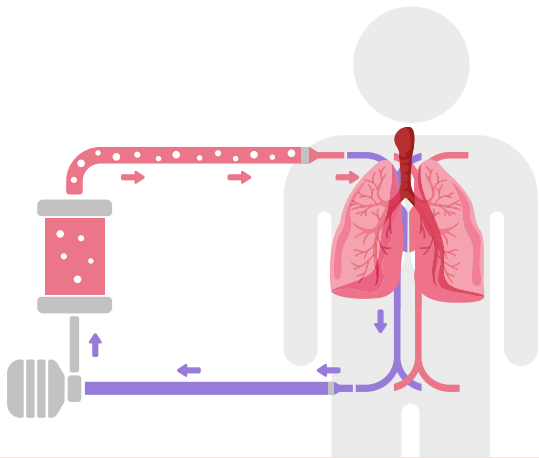
- TAVI elicits an **a-Gal-specific** and **unspecific inflammatory response** that may influence BHV durability.

3

- **Therapeutic antithrombotic therapy** with either dual antiplatelet or anticoagulation in a therapeutic dose is important after TAVI and MitraClip



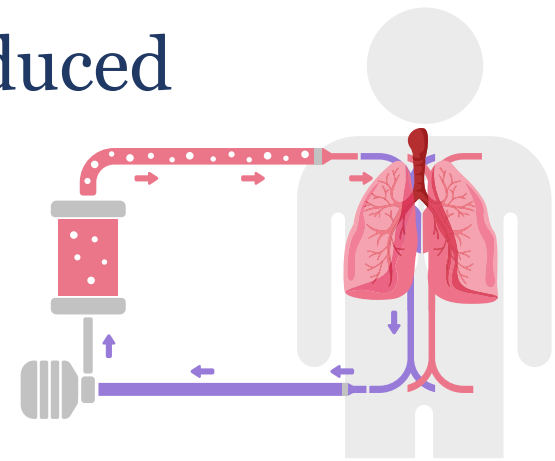
Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise



Epilogue

What shall we do with procedure induced inflammation of the ECMO circuit?

Should **ECMO devices** be reserved for selected, unstable patients **only** ?



Should we take **the inflammatory trigger** of these membranes into **account** ?

Completely **stable** intraoperative conditions.

Avoiding **first lung syndrome**

Controlled **reperfusion**

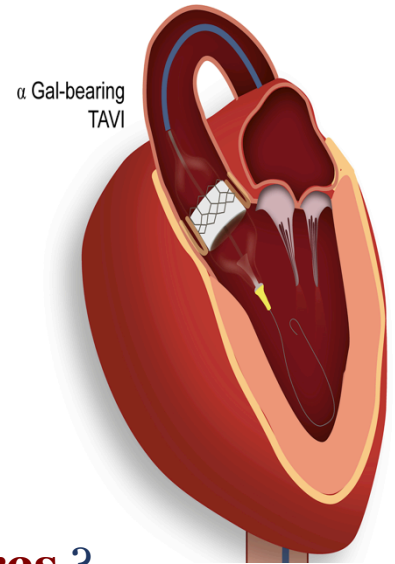


Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise

What shall we do with device induced inflammation of BHVs?

BHVs seem to be a **life-long inflammatory** trigger!

Tolerable in elderly patients reciving **TAVR procedures** ?



Industrial **improvements** must be developed

GT-KO BHVS



Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise