

Perkutan implantierbare Pulmonalklappen bei angeborenen Herzfehlern des rechtsventrikulären Ausflusstraktes

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 10
ISSN online 1998-0469

Perkutan implantierbare Pulmonalklappen bei angeborenen Herzfehlern des rechtsventrikulären Ausflusstraktes

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2008

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

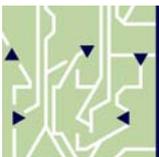
AutorInnen: Philipp Mad
Erwin Falkner
Rosemarie Felder-Puig
Literaturrecherche: Beate Guba

Wien, März 2008

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 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. 10
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Perktan implantierbare Pulmonalklappen bei angeborenen Herzfehlern des rechtsventrikulären Ausflusstraktes.....	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung	6
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	7
2 Literatursuche und -auswahl	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	10
2.4 Literaturauswahl	11
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
4 Datenextraktion	13
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	13
4.2 Wirksamkeit.....	16
4.2.1 Vergleich zu chirurgischem Klappenersatz.....	16
4.2.2 Zusammenfassung und klinische Relevanz.....	17
4.3 Sicherheit und Mortalität	18
5 Stärke der Evidenz.....	19
6 Empfehlung.....	23
7 Literaturverzeichnis.....	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	9
Tabelle. 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse.....	14
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der perkutan implantierbaren Pulmonalklappe "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve".....	20
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der perkutan implantierbaren Pulmonalklappe "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve"	21
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree).....	11
--	----

1 Perkutan implantierbare Pulmonalklappen bei angeborenen Herzfehlern des rechtsventrikulären Ausflusstraktes

1.1 Hintergrund

Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt des Herzens (*engl. right ventricular outflow tract, RVOT*) umfasst die Pulmonalarterie, welche das Blut von der rechten Herzkammer in die Lunge transportiert, sowie die Pulmonalklappe, welche in der Diastole den Blutrückstrom von der Lungenarterie in die rechte Kammer verhindert.

Da erworbene Klappenveränderungen die Pulmonalklappe von allen Herzklappen am seltensten betreffen, sind nahezu alle Pathologien auf angeborene Fehlbildungen zurückzuführen. Es kann eine Verengung der Pulmonalklappe (Pulmonalstenose, PS), ein Blutrückfluss bei verschlossener Klappe (Pulmonalklappeninsuffizienz, PI) oder eine Kombination aus beidem vorliegen. Die häufigste den RVOT betreffende angeborene Fehlbildung ist die Fallot'sche Tetralogie, welche bei etwa 40 von 100.000 Lebendgeburten auftritt [1]. Hier liegt eine PS gemeinsam mit anderen Herzfehlbildungen vor (Ventrikel-Septum-Defekt, reitende Aorta und Rechtsherzhypertrophie). Weitere angeborene Fehlbildungen, welche den RVOT betreffen, sind: Transposition der großen Gefäße, Double Outlet Right Ventricle, kongenitale Pulmonalklappenstenose, u.a.

Pulmonalstenose und -insuffizienz führen zu einer Dysfunktion des RVOT. Folgen sind zunehmende Rechtsherzbelastung mit hämodynamischer Instabilität, Kurzatmigkeit und Leistungsabfall; bei chronisch bestehender hämodynamisch wirksamer Rechtsherzbelastung kann es zu einer Herzmuskelhypertrophie und in weiterer Folge zu einer Herzinsuffizienz kommen. Auf Grund der vermehrten Volumenbelastung wird die rechte Herzkammer zu sehr ausgedehnt, was zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Unbehandelt können diese Folgen die Lebenserwartung verkürzen.

Indikationen zur Operation und Re-Operation

Häufig müssen angeborene Fehlbildungen des RVOT schon im frühen Kindesalter operativ saniert werden. Bei einer PS ist die Indikation zur operativen Sanierung ab einem systolischen Druckgradienten von 30-40 mmHg über der Pulmonalklappe gegeben [2].

In manchen Fällen sind nach primärer Herzoperation wiederholte Operationen im späteren Leben von Nöten, Studien haben eine Re-Operationsrate von 4% bei allen operierten PS [3], bzw. 10-20% nach primärer Fallot-Operation gezeigt [4, 5]. Es gibt Hinweise dafür, dass die Indikation zur Re-Operation bei Fallot Tetralogie stark vom Auftreten eines pathologischen Blutrückflusses (Regurgitation) im chirurgisch korrigierten Bereich des RVOT abhängt [6]. Ab einem gewissen Ausmaß an rechtsventrikulärer Volumenbelastung (enddiastolisches Füllungsvolumen über 160-170ml/m² bzw. endsystolisches Füllungsvolumen über 80-85ml/m²) scheint eine operative Sanierung bei diesen PatientInnen jedoch zu keiner Verbesserung der Rechtsherzfunktion mehr zu führen. Dies spricht dafür, bei hochgradiger

Pulmonalklappe und RVOT

RVOT Pathologien fast immer auf Grund angeborener Herzfehler

Rechtsherzversagen ist die Spätfolge unbehandelter RVOT-Dysfunktion

Primäre Korrektur schon im Kleinkindesalter

Re-Operationen in 4-20% notwendig

Pulmonalklappendysfunktion schon zu einem frühen Zeitpunkt einen Klappenersatz in Betracht zu ziehen, bevor es zu strukturellen Schädigungen der rechten Kammer kommt [7, 8].

Therapeutische Optionen zur Re-Operation

Valvuloplastie zur Klappensprengung	Die Methode der Wahl zur Behebung der Stenose ist die perkutane Valvuloplastie, bei der ein Ballon mittels Katheter über eine große Vene bis in den RVOT vorgeschoben und die Stenose aufgedehnt wird.
Chirurgischer Klappenersatz mittels Konduit bei hochgradiger RVOT Dysfunktion	Bei deutlichen funktionellen Einschränkungen des RVOT bzw. hochgradiger PS oder PI muss die Pulmonalklappe ersetzt werden. Dazu ist ein chirurgischer Eingriff zumeist unter Einsatz einer Herz-Lungenmaschine notwendig. Heute werden vorwiegend Gefäßtransplantate (Konduits) implantiert, welche allogene oder xenogene (Rind, Schwein) Gefäßklappen enthalten.
Klappenersatz ohne offene Herzoperation	Bei einer Dysfunktion des Konduits muss dieser chirurgisch ersetzt werden. Mit der Entwicklung perkutan implantierbarer Klappensysteme besteht nun die Möglichkeit, diese Re-Operation mit Klappenersatz ohne offene Herzoperation durchführen zu können.

1.2 Beschreibung der Leistung

Perkutaner Klappenersatz über Rechtsherzkatheter	„Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve“ (Medtronic) ist ein perkutan implantierbares System bestehend aus einem klappentragenden Stent, das Klappentransplantat ist meist ein Xenograft vom Rind oder vom Schwein. Unter Lokalanästhesie oder im Bedarfsfall in Vollnarkose wird eine große Vene, zumeist im Bereich der Leiste, punktiert und ein Katheter-System („Ensemble™ Transkatheter Delivery System“, Medtronic) eingebracht. Über den Katheter wird der klappentragende Stent Melody™ unter laufender Durchleuchtung in Position gebracht und anschließend mittels Ballon entfaltet.
bisher 291 Implantationen am Menschen	Das System wurde erstmals im Jahr 2000 einem 12-jährigen Buben implantiert [9], bisher wurde die Implantation bei 291 PatientInnen in 28 Zentren in Westeuropa, USA und Kanada zu Studienzwecken durchgeführt (Stand Juni 2007) [10].

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit der Pulmonalklappe	Ziel der Intervention ist es, die Funktionstüchtigkeit des klappentragenden Konduits wiederherzustellen, um dadurch die Lungendurchblutung zu verbessern und die Belastung auf die rechte Herzkammer zu reduzieren. Da dies ohne große Herzoperation möglich ist, erhofft man sich dadurch eine Reduktion von Mortalität und Komplikationsraten sowie eine kürzere Aufenthaltsdauer im Spital. Damit würde auch eine neue therapeutische Option für jene PatientInnen, bei denen ein chirurgischer Eingriff kontraindiziert ist, zur Verfügung stehen.
--	--

Die auf der Internetseite des Herstellers angegebenen Indikationen lauten [11]:

Indikationen laut Hersteller

- ❖ Voraussetzung ist das Bestehen eines den vollen Umfang umfassenden RVOT-Konduit, der bei der Implantation 16 mm oder größer im Durchmesser war.
- ❖ PatientInnen mit insuffizientem RVOT-Konduit und klinischer Indikation einer chirurgischen Intervention.
- ❖ PatientInnen mit stenotischem RVOT-Konduit, bei denen das Risiko einer Verschlechterung der Insuffizienz eine relative Kontraindikation für eine Ballondilatation oder Stenting darstellt
- ❖ Der maximale anatomische Durchmesser der Pulmonalarterie darf im Bereich der Implantation nicht größer als 22 French sein.
- ❖ Die vorgesehene Lebensdauer für Melody™ wird mit 2 Jahren angegeben.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

In den vom BMGFJ ausgefertigten Unterlagen wurden folgende Angaben gemacht:

Frequenz und Kosten gemäß eingereichtem Vorschlag

- ❖ Es ist mit ca. 10 Eingriffen pro Jahr in der Krankenanstalt des Einreichers des Änderungs- und Ergänzungsvorschlages zu rechnen.
- ❖ Die durch die Leistung erforderliche stationäre Aufenthaltsdauer wird mit 4-8 Tagen angegeben.
- ❖ Die Kosten pro Eingriff werden mit ca. 30.800 € beziffert.

Die von der Fa. Medtronic [10] angegebenen Kosten betragen:

Gesamtkosten pro Eingriff etwa 50.000-56.000 Euro

- ❖ 20.000 € Materialkosten für „Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve“
- ❖ 5.000 € Materialkosten für „Ensemble™ Transkatheter Delivery System“
- ❖ 25.000 € Kosten pro Prozedur.

Somit betragen die geschätzten Gesamtkosten pro Eingriff etwa 50.000 - 55.800 €.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei PatientInnen, welche auf Grund angeborener Fehlbildungen des RVOT einen klappentragenden Konduit erhielten, und nun eine PI mit oder ohne PS im operierten Bereich des RVOT haben, die perkutane Implantation des klappentragenden Stents "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve" eine wirksame und sichere Intervention im Vergleich zu einem Pulmonalklappenersatz mittels offener Herzchirurgie?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit angeborenen Fehlbildungen des RVOT und klappentragendem Konduit
Intervention	Perkutane Implantation der künstlichen Pulmonalklappe "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve"
Kontrollintervention	Chirurgischer Ersatz der Pulmonalklappe
Outcomes (Zielvariablen)	Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Stenose: RVOT-Druckgradient mittels Echokardiographie • Insuffizienz: Regurgitationsfraktion • Funktion: NYHA Klasse Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> • Reoperationsraten • Komplikationen • Mortalität
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien für Sicherheit: alle Studien

RVOT-Druckgradient = Druckdifferenz zwischen rechter Kammer und Pulmonalarterie, Maß für den Stenosegrad. Je höher der Druckgradient ist, desto ausgeprägter ist die Stenose im Bereich des RVOT. Der Druckgradient kann entweder direkt durch intraarterielle Druckmessung bestimmt werden, oder indirekt mittels Echokardiographie.

Erklärung zu Zielvariablen

Regurgitationsfraktion = Anteil des Blutvolumens, welches während der verschlossenen Klappe in die rechte Kammer zurückfließt, Maß für die Klappeninsuffizienz. Wird zumeist kategoriell angegeben (mild, mittel, schwer; Grade, etc.), die Bestimmung erfolgt mittels MRT oder echokardiographisch

NYHA = Klassifikation des Schweregrades der Herzinsuffizienz der New York Heart Association:

- NYHA I: völlige Beschwerdefreiheit bei normaler Belastung
- NYHA II: geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung
- NYHA III: starke Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung
- NYHA IV: Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit selbst bei geringer Belastung oder bereits in Ruhe.

2.3 Literatursuche

Systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 05.02. und 06.02.2008 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✧ Medline via Ovid
- ✧ Embase via Ovid
- ✧ Cochrane Central Register of Controlled Trials via Ovid
- ✧ Cochrane Systematic Reviews Database via Ovid
- ✧ Cochrane Database of Reviews of Effects via Ovid
- ✧ HTA-Datenbank des CRD York
- ✧ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✧ INAHTA-Datenbank

Darüber hinaus wurde am 06.02.2008 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✧ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✧ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (<http://www.nchta.org/research/index.shtml>)
- ✧ NHS Institute for Health and Clinical Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/>)

139 Arbeiten identifiziert

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2002-2008 eingeschränkt und in Medline auch auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingegrenzt. Tierversuche wurden ausgeschlossen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 124 bibliographische Zitate vor. Eine Handsuche vom 15.02.08 ergab 12 weitere Treffer. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

An den Hersteller von "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve" (Fa. Medtronic, www.medtronic.com) wurde eine schriftliche Anfrage bzgl. Literatur und Informationen gestellt, und es wurden drei Dokumente zur Verfügung gestellt.

**Hersteller-
informationen**

2.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 139 Arbeiten für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursauswahl

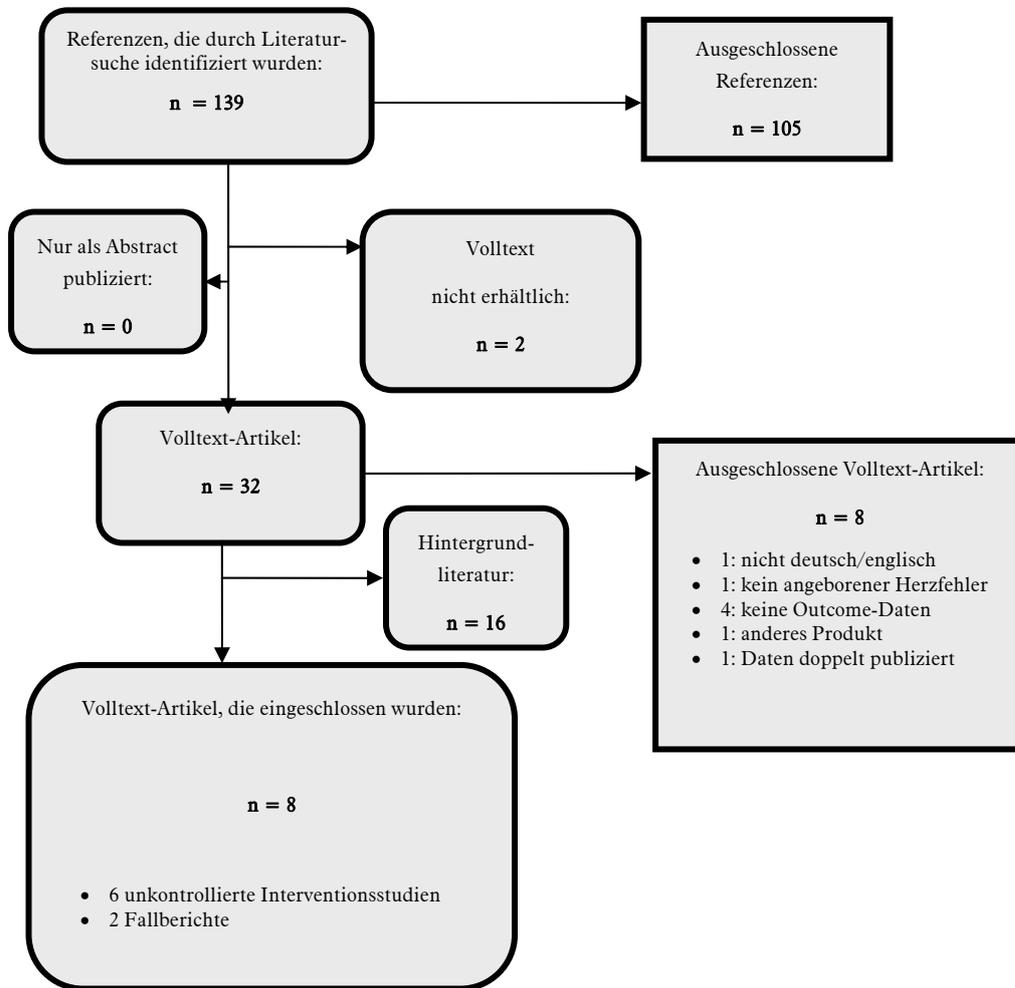


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei Wissenschaftler. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [12].

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen keine Studien mit einer Kontrollintervention „chirurgischer Ersatz der Pulmonalklappe“ vor. Sechs unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien [13-18] und zwei Fallberichte [19, 20] liefern eingeschränkte Evidenz über die allgemeine Wirksamkeit von „Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve“. Ein weiterer identifizierter Fallbericht zu einem perkutan implantierten Klappentransplantat wurde nicht in den Review eingeschlossen, da es sich um ein anderes Fabrikat handelte [21].

keine kontrollierten Studien verfügbar

Charakteristika und Ergebnisse von fünf Vorher-Nachher-Studien sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst, die in der Tabelle 4.1-1 nicht dargestellte Studie von Nordmeyer 2007 [17] befasste sich ausschließlich mit dem Auftreten von Stent-Frakturen, und präsentiert ansonsten keine Outcome-Daten, sie wird im Text diskutiert. Die beiden Fallberichte wurden in der Tabelle ebenfalls nicht berücksichtigt, da für keinen der in der Tabelle angegebenen Endpunkte Daten zur Verfügung stehen.

6 unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien und 2 Fallberichte

Tabelle. 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse

Autor, Jahr	Bonhoeffer et al. 2002 [13]	Khambadkone et al. 2005 [14]	Coats et al. 2007 [15]*	Coats et al. 2006 [16]*	Medtronic Report [18]*
Land	Frankreich, Großbritannien	Großbritannien	Großbritannien	Großbritannien	Frankreich, Großbritannien
Sponsor/Interessenskonflikte	Centre d'Etude des Cardiopathies Congenitales	1 Autor ist Consultant für Medtronic	1 Autor ist Consultant für Medtronic und NuMed	3 Autoren sind Consultants für Medtronic, Sanofi-Aventis und/oder NuMed	-
Studiendesign	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie				
PatientInnenanzahl	8 (Geschlecht: k.A.)	59 (27 weiblich)	17 (11 weiblich)	18 (4 weiblich)	68 (Geschlecht: k.A.)
Alter PatientInnen	10 – 38 Jahre	Ø 16 Jahre (9 – 43)	21.2 ± 8.7 Jahre	Ø 20 Jahre (9 – 51)	Diese Arbeit beinhaltet das Patientenkollektiv von Bonhoeffer 2002 [13] und Khambadkone 2005 [14] und Boudjemline 2004 [20] mit längeren Follow-Up Daten
Grunderkrankung	4 Fallot Tetralogie 3 PA+VSD 1 keine Pulmonalklappe	36 Fallot Tetralogie 9 TGA, VSD, PS 14 Andere	Pulmonal-Insuffizienz: RVOT-Druckgradient <50 mmHg (12/17 Fallot Tetralogie)	Pulmonal-Stenose und RVOT-Druckgradient >50 mmHg (10/18 Fallot Tetralogie)	
Klappenersatz	Klappe von VenPro®	Melody™ von Medtronic	Melody™ von Medtronic	Melody™ von Medtronic	Melody™ von Medtronic
Beobachtungsdauer	Ø 10,1 Monate (5 – 16)	9,8 ± 1,4 Monate	1 Monat	1 Monat	Ø 14,6 Monate (0 – 33)
Lost to follow up	k.A.	0%	0%	0%	4
Wirksamkeit postoperativ (~ 1 Monat)					
NYHA Klasse	k.A.	prä: NYHA II - post: NYHA I (Median)	prä: NYHA II - post: NYHA I (Median)	prä: NYHA II - post: NYHA I (Median)	k.A.
RVOT Gradient (echokardiographisch bestimmt)	prä: 74 mmHg; post: 44 mmHg (Gradient Aorta-RV); Verbesserung: Ø 40%	prä: 63.4 ± 23.4 mm Hg post: 40.5 ± 18.2 mm Hg Verbesserung: Ø 36%	prä: 30.9 ± 9.4 mm Hg post: 26.6 ± 10.1 mm Hg Verbesserung: Ø 14%	prä: 85.2 ± 19.0 mm Hg post: 41.1 ± 12.3 mm Hg Verbesserung: Ø 52%	k.A.
Regurgitationsfraktion (MRT)	k.A.	prä: 21 ± 13% - post: 3 ± 4% (n= 28); Verbesserung: Ø 86%	prä: 40.7 ± 7.3% ; post: 4.1 ± 6.1%; Verbesserung: Ø 90%	prä: 3.6 ± 3.9% ; post: 1.4 ± 2.5%; Verbesserung: Ø 62%	k.A.
Wirksamkeit bei Follow-up (10 - 12 Monate)					
NYHA Klasse	Baseline: 6 NYHA II, 2 NYHA III follow up: 6 NYHA I, 2 NYHA II	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
RVOT Gradient (echokardiographisch bestimmt)	k.A.	Baseline: 63.4 ± 23.4 mm Hg Follow up: 48.8 ± 24.2 mm Hg; Verbesserung: Ø 23%	k.A.	k.A.	k.A.
Regurgitationsfraktion (MRT)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Baseline: k.A. Follow up: 2,5% Median, keine Konfidenzintervalle angeg. (n=30)

Autor, Jahr	Bonhoeffer et al. 2002 [13]	Khambadkone et al. 2005 [14]	Coats et al. 2007 [15]*	Coats et al. 2006 [16]*	Medtronic Report [18]*
Sicherheit					
<i>Komplikationen bei Implantation</i>	1/8 komplette RVOT-Obstruktion 3/8 Stent-Fehlpositionierung	1/59 lebensbedrohliche Blutung 2/59 Stententfernung	1/17 Obstruktion Pulmonal- arterie	k.A.	3/68 technische Gebrechen 11/68 Rest-Stenose
<i>Komplikationsraten Follow-up</i>	2/8 Stent-Bruch 2/8 nicht sign. Insuffizienz 3/8 nicht sign. Obstruktion	14/59	k.A.	k.A.	3/68 Endokarditis 18/68 Stent-Bruch
<i>Interventionsfreier Patienten- anteil (Explantation oder Re- Intervention)</i>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Nach 1 Jahr: 88% (n= 39) Nach 2 Jahren 66% (n= 10)
<i>Mortalität</i>	0/8	0/59	0/17	0/18	0/68

Abkürzungen: k.A: keine Angabe, NYHA: New York Heart Association, RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, PA: Pulmonalatresie, VSD: Ventrikel-Septum Defekt, PS: Pulmonalstenose, TGA: Transposition der großen Gefäße, RV: Rechter Ventrikel, TA: Trunkus Arteriosus

* Teile des PatientInnenkollektivs dieser Arbeiten überschneiden sich mit dem von Khambadkone 2005 [14]

4.2 Wirksamkeit

Studienpopulation	Die häufigste angeborene Herzerkrankung der PatientInnen war Fallot Tetralogie, andere Grunderkrankungen waren Pulmonalatresie, Ventrikel-Septum Defekt, kongenitale Pulmonalstenose, Transposition der großen Gefäße u.a. Das Alter bei Intervention betrug zwischen 9 und 51 Jahre. Da alle 6 Kohortenstudien von der gleichen Gruppe von Wissenschaftern publiziert wurde und die PatientInnen in den gleichen Spitälern rekrutiert wurden, liegt bei 3 der Arbeiten teilweise eine Mehrfachpublikation der Patientendaten vor [15-18].
Postoperativ starker Rückgang von Stenose und Klappeninsuffizienz	Schließt man die Arbeit von Coats et al. 2007 [15] bei der Beurteilung des Rückgangs des Stenosegrads aus, da hier vorwiegend PatientInnen mit geringgradiger Stenose untersucht wurden (siehe Tab. 4.1-1), betrug der Rückgang der Stenose (RVOT Gradient), bezogen auf den Ausgangswert, 36% bis 52%. Die Klappeninsuffizienz (Regurgitationsfraktion) sank um 62% bis 90%.
Postoperative Leistungssteigerung der PatientInnen	Die Leistungsfähigkeit (NYHA Klasse) wurde durchschnittlich von NYHA II (leichte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit) vor der Intervention auf NYHA I (Herzerkrankung ohne körperliche Limitation) nach der Intervention gesteigert.
Follow-up Information aus 2 Studien und 1 Fallbericht	Für eine Beurteilung der längerfristigen Wirksamkeit standen Follow-Up Informationen von 65 PatientInnen aus 2 Kohortenstudien [13, 14] und dem Fallbericht [19] zur Verfügung, die Beobachtungsdauer betrug zwischen 5 und 16 Monate.
Rückgang Stenose und Leistungssteigerung auch längerfristig	In der einen Studie konnte 9-11 Monate nach der Intervention bei 58/59 PatientInnen ein Rückgang des RVOT-Druckgradienten von bei Baseline 63.4 ± 23.4 mm Hg auf 48.8 ± 24.2 mm Hg (Verbesserung um 23%, $p=0.006$) gemessen werden [14]. In der anderen Studie mit 8 PatientInnen mit Baseline-Werten von NYHA II – III wurde nach 5-16 Monaten eine Verbesserung um durchschnittlich eine NYHA Klasse auf NYHA I-II beobachtet [13].
Fallbericht mit Follow-Up von 1 Jahr	In der Fallstudie wird von einem bei Implantation 10 Monate altem Mädchen mit Shone-Syndrom berichtet; 1 Jahr nach der Intervention kam es zu einer Gewichtszunahme um 9 kg, das Kind hatte keine Atemnot; in der Echokardiographie zeigte sich eine leichte PI sowie eine gering vergrößerte rechte Kammer mit geringer Dysfunktion [19].

4.2.1 Vergleich zu chirurgischem Klappenersatz

Pulmonalklappeninsuffizienz

Indirekter Vergleich zu chirurgischem Klappenersatz	Es konnte eine Arbeit von Coats et al. 2005 [22] (nicht eingeschlossen) identifiziert werden, in der indirekte Vergleiche zu chirurgischem Klappenersatz gezogen wurden. In dieser Arbeit wurden 93 PatientInnen, welche zwischen 1998 und 2004 einen chirurgischen Klappenersatz erhielten, mit 34 PatientInnen verglichen, die zwischen 2002 und 2004 einen perkutanen Klappenersatz erhielten. Alle PatientInnen mit perkutanem Klappenersatz sind auch in der Studie von Khambadkone 2005 [14] eingeschlossen und somit in diesem Assessment berücksichtigt.
--	--

Es zeigte sich, dass nach einem Jahr Beobachtungsdauer in beiden Gruppen etwa gleich viele PatientInnen keine oder nur eine leichte Pulmonalinsuffizienz hatten (97.2% bei chirurgischem vs. 96.6% bei perkutanem Klappenersatz). Nach 5 Jahren betrug dieser Anteil bei chirurgischem Klappenersatz 67.5%, für den perkutanen gibt es keine Angaben.

Indirekt kein Unterschied bzgl. Klappeninsuffizienz nach 1 Jahr

Pulmonalklappenstenose und Re-Intervention

In einer Arbeit von Oosterhof et al. [23] wurden Langzeitdaten von 158 Falot-PatientInnen präsentiert, welche nach initialer Korrekturoperation im späteren Leben einen chirurgischen Klappenersatz (Homograft) erhielten. Als Transplantat-Dysfunktion wurde ein RVOT-Druckgradient von >40 mmHg (als signifikante Stenose) und/oder moderate oder schwere Transplantat-Insuffizienz definiert. Insgesamt hatten gemäß diesen Kriterien 77% der PatientInnen nach 5 Jahren keine Transplantat-Dysfunktion, nach 10 Jahren waren es 47%. Der Anteil an Patienten ohne Re-Operation betrug nach 10 Jahren 84% und nach 15 Jahren 73%.

Chirurgischer Klappenersatz langfristig erfolgreich

Vergleichbare Langzeitdaten fehlen für den perkutanen Klappenersatz. In der Arbeit von Khambadkone et al. [14] betrug der Anteil an PatientInnen ohne Transplantatexplantation nach einem Jahr 83% (n=36, Konfidenzintervall/ KI 69%-97%), nach zwei Jahren 80% (n=17, KI 67%-92%) und nach drei Jahren 70% (n=5, KI 48%-91%). Der RVOT-Druckgradient bei letztem Follow-Up (48.8 ± 24.2 mm Hg) nach 9-11 Monaten spricht für eine beginnende Transplantat-Dysfunktion gemäß den Kriterien von Oosterhof et al. [21], wobei bei diesem indirekten Vergleich zu berücksichtigen ist, dass bei Khambadkone et al. höhere Ausgangswerte und teilweise andere Grunderkrankungen als im Kollektiv von Oosterhof et al. vorhanden waren.

Fehlende Langzeitdaten für perkutanen Klappenersatz

4.2.2 Zusammenfassung und klinische Relevanz

- ❖ Da keine kontrollierten Studien vorliegen, kann die Frage nach der Wirksamkeit der perkutanen Pulmonalklappenimplantation mittels Melody™ oder eines anderen Produkts nicht verlässlich beantwortet werden.
- ❖ Die beobachteten postoperativen Effekte, v.a. in Hinblick auf einen Rückgang der Stenose und der Klappeninsuffizienz, sind angesichts des Schweregrads der Erkrankung aber als hoch zu bewerten.
- ❖ Beim indirekten Vergleich zur chirurgischen Technik zeigen Einjahresdaten etwa den gleichen Erfolg bei der Reduktion der Klappeninsuffizienz.
- ❖ Im Follow-Up von 5–16 Monaten zeigt sich im Vergleich zu postoperativen Werten eine geringe Verschlechterung des RVOT-Druckgradienten mit unklarer klinischer Relevanz. Diese RVOT-Druckgradienten weisen auf einen Stenosegrad hin, bei dem bereits eine Valvotomie (Klappensprengung) von Fachgesellschaften empfohlen wird [2].
- ❖ Längerfristige Follow-Up Daten (> 1 Jahr) bezüglich der Häufigkeit von Stenosen und Klappeninsuffizienz nach perkutaner Pulmonalklappenimplantation sind nicht bekannt. Obwohl diese Technologie seit 8 Jahren zur Verfügung steht, konnten keine Informationen zu Wirksamkeit über mehr als 16 Monate Follow-Up identifiziert werden.

Möglicher Bias durch fehlende Kontrollgruppen und Verblindung

- NICE Assessment von 2007**
- ❖ In allen Studien fehlen Lebensqualitätsdaten aus Patientensicht. Für die beobachteten Outcome-Parameter ist ein Detektionsbias (Beurteilung durch ChirurgInnen, die Intervention durchführten) nicht auszuschließen.
 - ❖ Ein Assessment des National Institute for Health and Clinical Excellence NICE [24] zu perkutan implantierbaren Pulmonalklappen aus dem Jahr 2007 kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie der vorliegende Bericht. Drei von fünf Experten des NICE-Assessments weisen diese Technologie auf Grund der vorhandenen Datenlage als eine neue Technologie mit unbekanntem Wirk- und Sicherheitsprofil aus, ein Experte sieht die Leistung als erste einer neuen technologischen Kategorie an, und ein Experte enthält sich der Stimme.

4.3 Sicherheit und Mortalität

Postoperative Komplikationen

Komplikationen während der perkutanen Klappenimplantation:

- ❖ In einem von 59 Fällen (2%) kam es zu einer lebensbedrohlichen Blutung [14].
- ❖ In 3 von 76 Fällen (4%) musste wegen Komplikationen ein Homograft implantiert werden [14, 15].
- ❖ In 3 von 8 Fällen (37%) kam es zu einer Fehlpositionierung des Stents, was zu einer geringen Stent-Insuffizienz führte [13].
- ❖ Insgesamt kam es bei 8 von 84 (10%) Prozeduren zu perioperativen Komplikationen, in einer Arbeit wurden keine diesbezüglichen Angaben gemacht [16].

Komplikationen während Follow-Up

Drei Arbeiten [13, 14, 17] berichteten von Komplikationen während des Follow-Up bei insgesamt 123 PatientInnen. Es wurde von folgenden Pathologien berichtet (teilweise mehrere Pathologien pro Patient, die Zahlen sind fallbezogen):

- ❖ 10 Fälle von In-Stent-Stenose
- ❖ 26 Fälle von Stent-Bruch
- ❖ 2 Fälle einer nicht signifikanten Insuffizienz
- ❖ 1 Fall einer Stent-Migration in die rechte Pulmonalarterie

Häufigkeit von Stent Frakturen 21%

Eine Arbeit analysierte die Häufigkeit von Stent-Frakturen, insgesamt trat diese Komplikation bei 21.1% der PatientInnen auf, wobei bei einem Patienten der Stent in die rechte Pulmonalarterie rutschte, 5 PatientInnen nochmals eine perkutane Klappenimplantation erhielten, und die übrigen 20 PatientInnen lediglich weiter beobachtet wurden [17].

Mortalität: kein Todesfall

Während des Beobachtungszeitraumes wurde in keiner Arbeit von einem Todesfall berichtet.

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet [12]. GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der perkutanen Implantation des klappen-tragenden Stents "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve" sehr niedrig.

**Stärke der Evidenz nach
GRADE**

**sehr niedrige
Evidenzstärke für
Intervention**

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der perkutan implantierbaren Pulmonalklappe "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve"

Anzahl der Studien/PatientInnen	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: NYHA Klasse postoperativ (<1 Monat)							
3/94 ^{***}	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Reduktion um 1 NYHA Klasse von NYHA II auf NYHA I	keine	sehr niedrig
Outcome: RVOT-Druckgradient postoperativ (<1 Monat)							
4/102 ^{***}	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Reduktion um 36% bis 52% bei schwergradiger, um 14% bei geringgradiger Stenose	Nachweis Dosis-Wirkungsbeziehung**	niedrig
Outcome: Regurgitationsfraktion postoperativ (<1 Monat)							
3/94 ^{***}	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Reduktion der Klappeninsuffizienz um 62% bis 90%	keine	niedrig
Outcome: NYHA Klasse Follow-Up							
1/8	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	--	ja	Reduktion um 1 NYHA Klasse	keine	sehr niedrig
Outcome: RVOT-Druckgradient Follow-Up							
1/59	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	--	ja	Reduktion um 14.6 mm Hg bei Echokardiographie	keine	sehr niedrig
Outcome: Komplikationen perioperativ							
3/84 ^{***}	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	5% bis 37%	keine	sehr niedrig
Outcome: Komplikationen bei Follow-Up							
2/67	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	24% bis 50%	keine	sehr niedrig
Outcome: Interventionsfreier Patientenanteil							
1/39	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	--	ja	Nach 1 Jahr: 88% (n= 39) Nach 2 Jahren: 66% (n= 10)	keine	sehr niedrig

*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

** Die unterschiedlichen Einschlusskriterien bezüglich RVOT-Druckgradient und Regurgitationsfraktion bei Coats 2006 [16] und Coats 2007 [15] zeigen einen größeren Effekt bei höherem Stenose- bzw. Regurgitationsgrad vor der Intervention

*** möglicherweise mehrfach publizierte Patientendaten

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der perkutan implantierbaren Pulmonalklappe "Melody™ Transcatheter Pulmonary Valve"

Anzahl der Studien/ PatientInnen	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: NYHA Klasse							
keine Evidenz							
Outcome: RVOT-Druckgradient							
keine Evidenz							
Outcome: Regurgitationsfraktion							
keine Evidenz							
Outcome: Komplikationsraten							
keine Evidenz							
Outcome: Mortalität							
keine Evidenz							
Outcome: Interventionsfreier Patientenanteil							
keine Evidenz							

*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

6 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *mit Einschränkungen* empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen. In Tab. 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Derzeit Aufnahme mit Einschränkungen in den Leistungskatalog

Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

Die betroffenen PatientInnen sind jung und leiden an einer schweren Herzerkrankung, welche in der Vergangenheit bereits operativ saniert werden musste. In diesem Zusammenhang können Interventionen, welche zur Verbesserung der Herzfunktion beitragen, relevante Auswirkungen auf Lebensqualität und Lebenserwartung haben.

Junge PatientInnen mit schwerer Herzerkrankung

Aufgrund des minimal-invasiven Zugangsweges liegen viele Vorteile dieses Verfahrens im Vergleich zu offener Herzoperation auf der Hand. Einerseits kann mit kürzerer Aufenthaltsdauer und geringeren perioperativen Komplikationsraten gerechnet werden, andererseits können nun auch PatientInnen behandelt werden, bei denen eine offene Herzoperation bisher kontraindiziert war. Es liegt jedoch *keine* Evidenz vor, welche auf einen daraus erwachsenden Nutzen für die PatientInnen hinweist, obwohl diesbezügliche Studien durchführbar wären.

Vorteile eines minimal-invasiven Eingriffs

Die zurzeit vorliegende Evidenz spricht für eine postoperative Verbesserung der Herzfunktion, es kommt zu deutlichem Rückgang des Stenosegrades und der Regurgitationsfraktion im Bereich des RVOT. In den Studien wurde auch von einer Verbesserung der Herzfunktion (Verbesserung um eine NYHA-Klasse) berichtet. Das Studiendesign der vorliegenden Arbeiten limi-

Deutliche postoperative Verbesserung

tiert die Stärke dieser Evidenz, es liegen keine kontrollierten Studien vor; Outcomes aus Patientensicht (Lebensqualität) wurden nicht erhoben.

Fehlende Langzeit-Daten

Langzeit-Daten über mehr als 1 Jahr und damit Informationen über die Nachhaltigkeit dieser Verbesserungen sind nicht bekannt, obwohl mittlerweile Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum vorliegen müssten. Im indirekten Vergleich zu offener Herzoperation zeigt sich aber schon nach wenigen Jahren eine deutlich höhere Re-Interventionsrate bei perkutanem Klappenersatz.

Durchführung nur in spezialisierten Zentren

Es wird daher empfohlen, eine Aufnahme in den Leistungskatalog nur in ausgewählten spezialisierten Zentren (Fallzahlen), sowie unter der Bedingung der Einrichtung einer Registerdatenbank zur Evaluierung von Langzeitergebnissen zuzulassen. Eine Re-Evaluierung bei umfangreicherer Datenlage wird empfohlen.

Empfehlungen für künftige Studien

Künftige Studien sollten folgende Punkte beinhalten:

- ✿ Berücksichtigung von Outcome-Parametern aus Sicht der PatientInnen
- ✿ Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit
- ✿ Studiendesigns, welche die Stärke der Evidenz verbessern können:
 - ✿ Randomisiert kontrollierter Vergleich zu offener Herzchirurgie
 - ✿ Randomisiert kontrollierte Studie mit Kontrollgruppe ohne Intervention (Endpunkt interventionsfreier Zeitintervall).
 - ✿ Randomisiert kontrollierte Studie an PatientInnen mit chirurgischer Kontraindikation mit konservativ behandelter Kontrollgruppe

7 Literaturverzeichnis

- [1] Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Jan 6;54(51):1301-5.
- [2] Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2006 Aug 1;114(5):e84-231.
- [3] Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation.* 1993 Feb;87(2 Suppl):I28-37.
- [4] Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, Siu SC, Warsi MA, Webb GD, et al. Right and left ventricular systolic function late after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 15;86(12):1352-7.
- [5] Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med.* 1993 Aug 26;329(9):593-9.
- [6] Davlourous PA, Karatza AA, Gatzoulis MA, Shore DF. Timing and type of surgery for severe pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 2004 Dec;97 Suppl 1:91-101.
- [7] Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM, et al. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007 Jul 31;116(5):545-51.
- [8] Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol.* 2005 Mar 15;95(6):779-82.
- [9] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet.* 2000;356(9239):1403-5.
- [10] Melody Transcatheter Pulmonary Valve. European Summary of Available Information; February 2008. (Von Medtronic zur Verfügung gestellte Unterlagen).
- [11] Indikationen, Kontraindikationen, Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen und Nebenwirkungen zu Melody (TM): http://www.medtronic.com/intl/melody/melody_warn.html.
- [12] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2. HTA-Projektbericht 06. 2007.
- [13] Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 15;39(10):1664-9.
- [14] Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation.* 2005 Aug 23;112(8):1189-97.

- [15] Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, Mist B, et al. Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume- and pressure-overloaded ventricles. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(15):1886-93.
- [16] Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Sridharan S, Schievano S, Mist B, et al. Physiological and clinical consequences of relief of right ventricular outflow tract obstruction late after repair of congenital heart defects. *Circulation*. 2006 May 2;113(17):2037-44.
- [17] Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L, Schievano S, Lurz P, Parenzan G, et al. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1392-7.
- [18] Melody Transcatheter Pulmonary Valve. Report of Clinical Experience, data current through June 2006 (Von Medtronic zur Verfügung gestellte Unterlagen).
- [19] Feinstein JA, Kim N, Reddy VM, Perry SB. Percutaneous pulmonary valve placement in a 10-month-old patient using a hand crafted stent-mounted porcine valve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Apr;67(4):644-9.
- [20] Boudjemline Y, Khambadkone S, Bonnet D, Derrick G, Agnoletti G, Deanfield J, et al. Images in cardiovascular medicine. Percutaneous replacement of the pulmonary valve in a 12-year-old child. *Circulation*. 2004 Nov 30;110(22):e516.
- [21] Garay F, Webb J, Hijazi ZM. Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 May;67(5):659-62.
- [22] Coats L, Tsang V, Khambadkone S, Van Doorn C, Cullen S, Deanfield J, et al. The potential impact of percutaneous pulmonary valve stent implantation on right ventricular outflow tract re-intervention. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2005;27(4):536-43.
- [23] Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, Hazekamp MG, Zwinderman AH, Bouma BJ, et al. Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(12):1478-84.
- [24] National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of percutaneous pulmonary valve implantation for right ventricular outflow tract dysfunction. 2007 [cited 06.02.2008]; Available from:
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=38429>;
http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/392_Percutaneous_pulmonary_valve_implantation_overview_for_web_281107.pdf