

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Risikofaktoren einer infektiösen Endokarditis nach  
Pulmonalklappenersatz bei Patient:innen mit angeborenen  
Herzfehlern

Risk factors of infective endocarditis after pulmonary valve  
replacement in patients with congenital heart defects

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Clara Stammnitz

Datum der Promotion: 30.11.2023



# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Zusammenfassung.....	1
Manteltext.....	4
1 Einleitung .....	4
1.1 Infektiöse Endokarditis .....	4
1.2 Angeborene Herzfehler .....	5
1.2.1 Fallot-Tetralogie.....	6
1.2.2 Pulmonalatresie .....	7
1.2.3 Truncus arteriosus communis.....	8
1.2.4 Angeborene Aortenklappenstenose – Die Ross Operation .....	8
1.3 Pulmonalklappenersatz .....	10
1.4 Prosthetic Valve Endocarditis.....	12
1.5 Stand der Forschung und Ziel unserer Studie.....	13
2 Methodik .....	14
2.1 Patient:innenselektion und Datenauswertung .....	14
2.2 Statistische Analyse .....	17
3 Ergebnisse .....	19
3.1 Gesamte Studienpopulation .....	19
3.1.1 Studienpopulation.....	19
3.1.2 Patient:innen mit infektiöser Endokarditis.....	23
3.1.3 Jährliche IE-Inzidenz, Überleben und IE-freies Überleben.....	27
3.1.4 Einfluss der Patient:innencharakteristika und PVR auf das IE-Risiko .....	27
3.2 Reduktion der Patient:innenzahl und Selektionsbias – Die Veröffentlichung .....	32
3.3 Spezifischer PVR-Typ und Einfluss auf das Risiko einer infektiösen Endokarditis ....	33
3.3.1 Studienpopulation.....	33
3.3.2 Patient:innen mit infektiöser Endokarditis.....	34
3.3.3 Gruppierung: Heterografts ohne Contegra Klappen und Contegra Klappen .....	35
3.3.4 Zeit bis zur IE, Inzidenzraten und IE-freies Überleben .....	35
3.3.5 Risikofaktoren für das Auftreten von IE .....	36

3.4	Alters- und geschlechtsspezifische Analysen.....	37
4	Diskussion.....	37
4.1	Wesentliche Ergebnisse.....	37
4.2	What's new? .....	38
4.3	Haben Patient:innen nach interventionellem PVR ein erhöhtes Endokarditisrisiko?..	38
4.4	Ist das Material der Rinderjugularvenenklappen anfälliger für eine Infektion? .....	41
4.5	Histopathologische Eigenschaften von Rinderjugularvenen .....	42
4.6	Gewebepräparation und Material .....	43
4.7	Veränderte Strömungsdynamiken und Turbulenzen als Ursache für die Entstehung einer nichtbakteriellen thrombotischen Endokarditis .....	43
4.8	Männliches Geschlecht, Anzahl an PVR und weitere Risikofaktoren.....	44
4.9	Geschlechts- und Altersunterschiede.....	46
4.10	Ein Ausblick .....	47
4.10.1	Prävention der IE: Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien als Therapie bei Hochrisikopatient:innen? .....	47
4.10.2	„Tissue engineering“ und dezellularisierte Klappen – die Zukunft der Klappenersätze? .....	48
5	Schlussfolgerungen und klinische Implikationen .....	50
6	Limitationen.....	52
	Literaturverzeichnis .....	55
	Eidesstattliche Versicherung .....	64
	Anteilerklärung .....	65
	Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge <sup>SM</sup> ).....	67
	Druckexemplar der Originalpublikation “Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement” .....	69
	Curriculum vitae .....	89
	Publikationsliste .....	92
	Danksagung .....	93

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpopulation vor Selektion der Patient:innen mit unbekanntem PVR-Subtyp .....	21
Tabelle 2: Angeborene Herzfehler der Patient:innen.....	22
Tabelle 3: Charakteristika der Patient:innen mit IE.....	25
Tabelle 4: Erreger der IE.....	26
Tabelle 5: Risikofaktoren einer IE in der univariablen Cox-regressionsanalyse	30
Tabelle 6: Risikofaktoren einer IE in der multivariablen Cox-regressionsanalyse	31
Tabelle 7: Selektionsbias.....	33

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fallot-Tetralogie.....	6
Abbildung 2: Pulmonalatresie ohne/mit VSD.....	7
Abbildung 3: Truncus arteriosus communis.....	8
Abbildung 4: Ross Operation.....	9
Abbildung 5: Optionen des prothetischen Pulmonalklappenersatzes.....	12
Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Pulmonalklappenersätze des gesamten Patient:innenkollektivs .....	20
Abbildung 7: Kaplan Meier Analyse des IE-freien Überlebens.....	27
Abbildung 8: Cox-regressionsanalyse – Risiko einer IE nach Melody, Heterograft und Homograft Implantation .....	29
Abbildung 9: Cox-regressionsanalyse – Risiko einer IE nach PVR aufgeteilt nach Geschlecht und Anzahl vorheriger PVR .....	29
Abbildung 10: Untergruppen der Pulmonalklappenersätze nach Ausschluss der Patient:innen mit unbekanntem PVR-Subtyp.....	34
Abbildung 11: Graphische Zusammenfassung.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

IE: infektiöse Endokarditis

PVR: Pulmonalklappenersatz

BJV: Rinderjugularvenenklappe

SPVR: chirurgischer Pulmonalklappenersatz

PPVI: interventioneller Pulmonalklappenersatz

TTE: Transthorakale Echokardiographie

TEE: Transösophageale Echokardiographie

TOF: Fallot-Tetralogie

ESC: European Society of Cardiology

PET: Positronen-Emissions-Tomografie

SPECT: Single-Photon-Emissionscomputertomographie

CHD: Angeborener Herzfehler

VSD: Ventrikelseptumdefekt

RVOT: Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

PVE: Endokarditis eines Pulmonalklappenersatzes

IPCCC: International Pediatric and Congenital Cardiac Code

ISNPCHD: International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease

WHO: Weltgesundheitsorganisation

IQR: Interquartilsabstand

EPCC: European Paediatric Cardiac Code

ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung

HR: Hazard Ratio

CI: Konfidenzintervall

TE: Tissue engineering

## Zusammenfassung

*Einleitung:* Bei Patient:innen mit Pulmonalklappenersatz (PVR) stellt die infektiöse Endokarditis (IE) nach wie vor eine schwerwiegende Komplikation dar. Für den PVR stehen verschiedene chirurgisch und interventionell implantierbare biologische und mechanische Klappenersätze zur Verfügung. In der Literatur gab es in den letzten Jahren zunehmend Berichte über ein gehäuftes Auftreten von Endokarditiserkrankungen bei Patient:innen mit Rinderjugularvenenklappen (Melody und Contegra Klappen, BJV). Jedoch basieren bisherige Studien zumeist auf einer geringen Patient:innenzahl und darüber hinaus lieferte der Vergleich von chirurgischen und interventionellen Implantationsverfahren und von Melody und Contegra Klappen bezüglich des IE-Risikos widersprüchliche Ergebnisse. Unsere Arbeit untersucht anhand der bisher größten publizierten Kohorte von pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern das langfristige IE-Risiko nach PVR und den Einfluss der Patient:innencharakteristika, des Pulmonalklappenimplantationsverfahrens sowie des PVR-Typus auf die Erkrankungshäufigkeit. Des Weiteren vergleichen wir erstmals, wie sich die Risikofaktoren je nach Alter und Geschlecht unterscheiden.

*Methodik:* Wir haben retrospektiv die Daten von 2095 Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern nach PVR ausgewertet. Von den eingeschlossenen Patient:innen wurden in den Jahren 2007 bis 2017 alle Fälle von IE erfasst. Anhand einer zeitabhängigen Cox-Regressionsanalyse untersuchten wir den Einfluss des Alters, Geschlechts, der Anzahl der PVR, PVR-Größe und Art des PVR auf das IE-Risiko.

*Ergebnisse:* Männer hatten gegenüber Frauen ein erhöhtes IE-Risiko. Auch stieg das Risiko der Patient:innen mit der Anzahl an PVR. Im Vergleich der PVR-Typen war das IE-Risiko nach der Implantation einer BJV am größten, wobei es sich nicht zwischen den zwei verfügbaren Arten, der Melody und der Contegra Klappe, unterschied. Es gab keine IE-Fälle nach der interventionellen Implantation der Edwards Sapien Klappen und nur wenige Fälle unter den Patient:innen mit Homografts. Ob der PVR chirurgisch oder interventionell implantiert wurde, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Auch in den geschlechts- und altersspezifischen Analysen zeigte



sich für alle Patient:innen das größte IE-Risiko nach der Implantation einer BJV, wobei dies besonders Frauen und erwachsene Patient:innen betraf.

*Schlussfolgerung:* Die Implantation einer Rinderjugularvenenklappe scheint das Risiko einer IE gegenüber anderen PVR deutlich zu erhöhen. Die Implantation der Melody und Contegra Klappe sollte daher unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und mit einer guten Patient:innenaufklärung über vermeidbare IE-Risiken und eventuell mögliche präventive Maßnahmen erfolgen. Eine gute Alternative stellt die Implantation eines anderen Heterografts oder eines Homografts dar. Bei Bevorzugung eines interventionellen Verfahrens zeigt sich die Edwards Sapien Klappe als gute Alternative zur Melody Klappe.

### **Abstract**

*Introduction:* Infective endocarditis (IE) remains a severe complication in patients after pulmonary valve replacement (PVR). A variety of biological and mechanical valves are available for either percutaneous pulmonary valve implantation (PPVI) or surgical pulmonary valve replacement (SPVR). Recent studies reported an increased incidence of IE in patients after PPVI with the Melody valve and patients after SPVR with the Contegra valve. Both PVR are made from bovine jugular veins (BJV). However, these studies are mainly based on smaller cohorts, especially comparing IE risks after SPVR and PPVI, and Melody and Contegra valves provided inconsistent results. This study aimed to investigate the long-term incidence of IE after PVR and the influence of patient characteristics, method of implantation, and types of PVR on the risk of IE in a large nationwide registry-based cohort of pediatric and adult patients with congenital heart defects. Furthermore, it aimed to compare how risk factors differ between patients of different sexes and ages for the first time.

*Methods:* We retrospectively analyzed data of 2095 patients with congenital heart defects after PVR. For these patients, all cases of pulmonary valve-related IE were recorded from January 1, 2007 to December 31, 2017. Using a Cox-regression model with time-dependent covariates, we evaluated the influence of age, sex, number of PVR, PVR size, and type of PVR on the risk of IE. We divided the patients into groups according to sex and age at study inclusion for further analysis.

*Results:* The risk of IE was increased in males compared to females. Another significant risk factor for IE was a higher number of previous PVR. Patient age and PVR size showed no significant influence on the risk of IE.

Surgical and percutaneous BJV valves had the highest risk of IE. The risk did not differ between the two available BJV types, the Melody and Contegra valve. There were no IE cases after implantation of the percutaneous Edwards Sapien valve and just a few cases in patients after homograft implantation. The mode of deployment, either surgical or percutaneous, had no significant influence on the risk of IE. BJV valves had the highest risk of IE for all patients of different sexes and ages. This was particularly pronounced in women and adult patients.

*Conclusion:* It appears that the implantation of a BJV valve significantly increases the risk of IE compared with other PVR. PPVI of the Melody valve and SPVR with a Contegra valve should be performed under strict risk-benefit evaluation. If the implantation of a BJV is necessary, good patient education about avoidable IE risks and possible preventive measures should be provided. A good alternative is the implantation of another heterograft or a homograft, even if the lower availability must be considered. If PPVI is preferred, the Edwards Sapien valve is an excellent alternative to the Melody valve, as it seems to be associated with a significantly lower risk of IE.

## **Manteltext**

### **1 Einleitung**

#### **1.1 Infektiöse Endokarditis**

Die infektiöse Endokarditis (IE) ist eine Entzündung der endokardialen Strukturen, wie den Herzklappen, des parietalen Endokards und des Endothels der herznahen Gefäße (Hohlvenen, Aorta und Arteria pulmonalis).(1) Auch Fremdmaterialien, wie künstliche Herzklappen, chirurgisches Patchmaterial und Conduits, können betroffen sein.

Besonders häufig von der IE betroffen sind die mechanisch stark beanspruchten und bradytrophen Klappenstrukturen.(2, 3)

Ursächlich für die IE sind zumeist transitorische Bakteriämien und selten fungale Infektionen, bei denen sich die im Blut zirkulierenden Erreger an den endokardialen Strukturen absiedeln. Gegenüber einer bakteriellen Adhäsion ist das gesunde Endothel normalerweise sehr widerstandsfähig.(4) Erforderlich für die initiale Besiedlung ist eine Endothelschädigung, welche meist auf turbulente Blutströme und die sich daran anschließende Ablagerung von Thrombozyten und Fibrin (nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis) zurückzuführen ist.(3) Im Anschluss an die Adhäsion bildet sich ein durch die Erreger und den Wirt produzierter und hauptsächlich aus Polysacchariden und Proteinen bestehender Biofilm, in welchem die Erreger durch medikamentöse Therapie schlecht zu erreichen sind.(4, 5) Insbesondere Zahneingriffe oder Operationen können mit Bakteriämien einhergehen, weshalb hier bei prädisponierenden Faktoren wie angeborenen Herzfehlern zu einer Endokarditisprophylaxe geraten wird.(5) Jedoch können transiente Bakteriämien auch schon bei täglichen Aktivitäten wie dem Zähneputzen oder Kauen auftreten.(5)

Die IE ist eine schwerwiegende Erkrankung, welche trotz einer Verbesserung der Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten weiterhin von einer erheblichen Morbidität und Mortalität begleitet wird.(2)

Sie zählt je nach Literatur zu den dritt oder viert häufigsten lebensbedrohlichen Infektionen (2) mit einer Hospitalsterblichkeit von 15-30%.(5) Die jährliche Inzidenz der IE nimmt in einkommensstärkeren Ländern immer weiter zu und liegt etwa zwischen 3-10 Fällen pro 100 000 Einwohner\*innen.(2, 4, 6) Im Kindesalter wird sie auf 0.34-0.64 Fälle pro 100 000 Kinder geschätzt.(1)

Es gibt starke Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der ursächlichen Erreger. Staphylokokken und Streptokokken sind die häufigsten Erreger der IE, wobei in einkommensstärkeren Ländern sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter Staphylokokkus aureus für die meisten Fälle verantwortlich ist. Auch bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern überwiegen die durch Staphylokokkus aureus ausgelösten Erkrankungen, wobei hingegen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern Streptokokken für mehr Erkrankungen verantwortlich sind.(2-4, 6, 7)

Zur Diagnostik der IE dienen die modifizierten Duke Kriterien. Die Duke Kriterien beziehen klinische, echokardiographische, mikrobiologische und laborchemische Befunde in die Diagnostik mit ein. Bei pädiatrischen Patient:innen haben sie eine Sensitivität von etwa 90%, bei Erwachsenen eine Sensitivität und Spezifität von 80%.(1, 5) Jedoch ist ihre Sensitivität bei dem Verdacht auf die Beteiligung einer Klappenprothese und bei einer rechtsseitigen IE eingeschränkt.(4)

Die Duke Kriterien beinhalten zwei Haupt- und fünf Nebenkriterien. Die Hauptkriterien sind 2 positive Blutkulturen mit typischen Erregern sowie der Nachweis einer Endokardbeteiligung in der Bildgebung. Hierfür werden insbesondere die Transthorakale Echokardiographie (TTE) und bei Bedarf die Transösophageale Echokardiographie (TEE) verwendet.(1) Die aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen die Diagnostik vor allem bei Verdacht auf die Beteiligung einer Klappenprothese durch CT, Positronen-Emissions-Tomografie (PET)/CT und Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT)/CT Aufnahmen zu ergänzen und die Befunde mit in die Hauptkriterien einzubeziehen, um eine höhere Sensitivität zu gewährleisten.(5) Nebenkriterien sind eine Prädisposition für eine IE, Fieber über 38 Grad, vaskuläre oder immunologische Phänomene und positive Blutkulturen mit atypischen Erregern.(1)

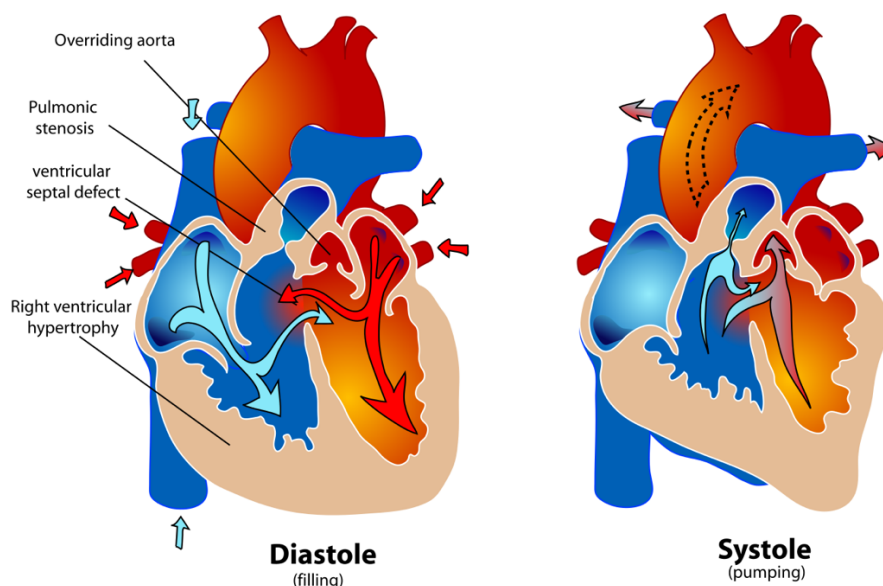
## 1.2 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler (CHD) sind die häufigsten auftretenden Fehlbildungen des Menschen. Etwa jedes hundertste Kind kommt mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt. Die angeborenen Herzfehler umfassen ein weites Spektrum mit unterschiedlichen Schweregraden und Symptomen. Die Anatomie, aufgrund derer ein

Pulmonalklappenersatz (PVR) notwendig wird, kann sehr unterschiedlich sein und umfasst sowohl Rechtsherzerkrankungen als auch Linksherzerkrankungen.(8) Im Folgenden werde ich in Kürze auf die in unserem Patient:innenkollektiv am häufigsten aufgetretenen angeborenen Herzfehler eingehen, aufgrund derer die Patient:innen einen PVR erhalten haben.

### 1.2.1 Fallot-Tetralogie

Die Fallot-Tetralogie (TOF) ist die häufigste Form der angeborenen zyanotischen Herzfehler. Sie setzt sich zusammen aus einer Pulmonalstenose, einem Ventrikelseptumdefekt, einer rechtsverlagerten, über dem Ventrikelseptumdefekt (VSD) reitenden Aorta und der daraus resultierenden konzentrischen rechtsventrikulären Hypertrophie. Die Therapie der TOF, bestehend aus einem Patchverschluss des VSDs und einer Resektion der obstruktiven Muskulatur des Infundibulums, sollte möglichst im ersten Lebensjahr erfolgen. Gegebenenfalls ist auch eine Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) und pulmonale Valvuloplastik notwendig, die häufig aufgrund schmaler Klappenringe mit einem transannulären Patch ergänzt wird. Im Verlauf kommt es je nach Art der Operationstechnik in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausmaß zu einer Pulmonalklappeninsuffizienz, die im weiteren Verlauf einen sekundären PVR nötig machen kann.(9, 10)



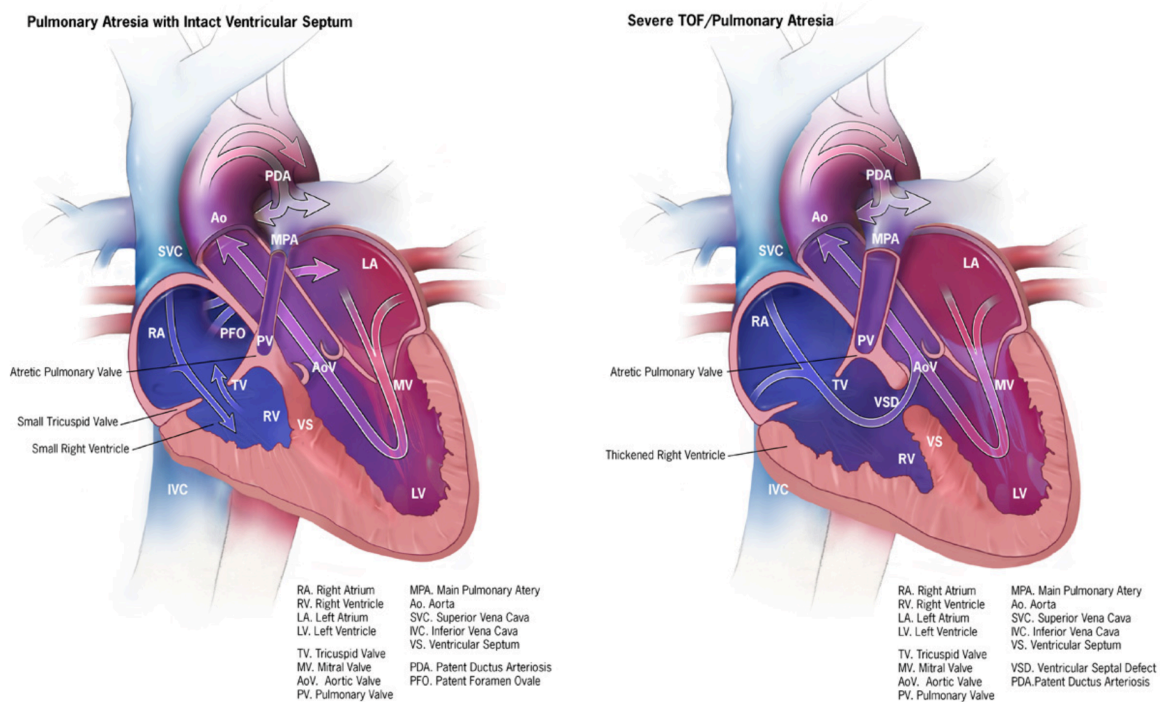
**Abbildung 1: Fallot-Tetralogie**

Modifizierte Abbildung; Quelle:

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bluebaby\\_syndrom.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bluebaby_syndrom.svg), Urheberin: Mariana Ruiz (LadyofHats), Public domain, via Wikimedia Commons (11)

## 1.2.2 Pulmonalatresie

Die Pulmonalatresie stellt einen kompletten Verschluss des RVOT zur Lunge dar. Meist tritt sie in Kombination mit einem VSD auf. Liegen weitgehend normale zentrale Lungenarterien und ein ausreichend entwickelter rechter Ventrikel vor, besteht therapeutisch die Möglichkeit einer antegraden, katheterinterventionellen oder chirurgischen Eröffnung. Anschließend wird ein transannulärer Patch, ein klappentragendes oder klappenloses Conduit eingesetzt und der VSD verschlossen. Vor allem bei einem intakten Ventrikelseptum fließt während der Schwangerschaft sehr wenig Blut in den fetalen rechten Ventrikel, wodurch es zu einer rechtsventrikulären Hypoplasie kommt. Ist das Erreichen einer biventrikulären Zirkulation aufgrund einer rechtsventrikulären Hypoplasie nicht möglich, besteht die Behandlung in der chirurgischen Herstellung einer palliativen univentrikulären Zirkulation.(12, 13)



**Abbildung 2: Pulmonalatresie ohne/mit VSD**

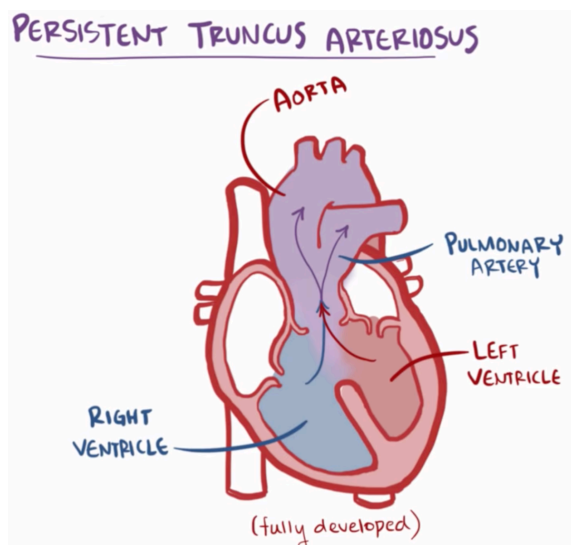
Quelle: <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/pulmonaryatresia.html>; Urheber: Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities; Public domain (14, 15)

VSD: Ventrikelseptumdefekt, TOF: Fallot-Tetralogie

### 1.2.3 Truncus arteriosus communis

Der Truncus arteriosus ist eine embryonale Struktur, die sich während der Embryonalentwicklung in die Aorta und die Pulmonalarterien aufteilt. Beim Truncus arteriosus communis bleibt diese Trennung aus. Es entspringt nur ein Gefäß mit gemeinsam angelegter Klappe aus beiden Ventrikeln, welches den Körper-, Lungen- und Koronarkreislauf versorgt. Der Truncus reitet meist über einer defekten Ventrikelscheidewand.

Fällt der Druck in der Lunge nach der Geburt ab, kommt es zu einer übermäßigen Durchblutung der Lunge. Es droht eine darauffolgende Eisenmenger-Reaktion mit Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstandes und folgendem Rechts-Links-Shunt mit Zyanose und Herzinsuffizienz. Bei der operativen Therapie wird die Pulmonalarterie von der Aorta abgesetzt und der VSD verschlossen. Der rechte Ventrikel und die Pulmonalarterien werden entweder direkt oder bevorzugt durch ein klappentragendes Conduit verbunden.(16)



**Abbildung 3: Truncus arteriosus communis**

Modifizierte Abbildung; Quelle: [https://www.osmosis.org/learn/Truncus\\_arteriosus](https://www.osmosis.org/learn/Truncus_arteriosus),  
Urheber: Tanner Marshall, MS, CC-BY-SA 4.0  
(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)(17)

### 1.2.4 Angeborene Aortenklappenstenose – Die Ross Operation

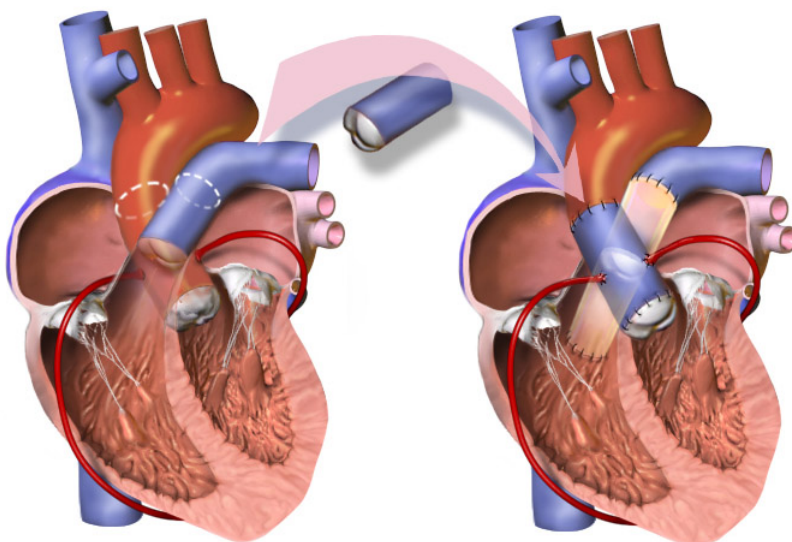
Die Operation nach Ross wird vor allem bei jungen Patient:innen im Rahmen einer angeborenen Aortenklappenstenose durchgeführt. Bei dem Verfahren wird die verengte

Aortenklappe durch die patient:inneneigene Pulmonalklappe ersetzt. Anschließend wird ein biologischer Klappenersatz in Pulmonalposition implantiert.(18)

Ziel der aufwendigen Operation ist es, die Nachteile der herkömmlichen Aortenklappenersätze zu umgehen. Warum sie dem Ersatz der Aortenklappe durch alloprothetisches Material vorgezogen wird, hat verschiedene Gründe.

Ein wichtiger Punkt ist, dass die Aortenklappe herkömmlicherweise mittels eines mechanischen Klappenersatzes ersetzt wurde. Mit dem Ross Verfahren kann die Langzeiteinnahme einer Antikoagulation nach mechanischem Aortenklappenersatz umgangen werden. Für Kinder gibt es häufig keine in der Größe passenden Aortenklappenersätze und die Pulmonalklappe an Aortenposition bietet außerdem den Vorteil einer sich dem Wachstum des Kindes anpassenden Klappe, welche gegenüber dem mechanischen Aortenklappenersatz keine weiteren Operationen im Verlauf notwendig macht. Des Weiteren ist der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt einem geringeren Druck ausgesetzt als der linksventrikuläre Ausflusstrakt. Aufgrund der somit geringeren Belastung der Pulmonalklappe im Vergleich zu der Aortenklappe sind Klappenersätze an dieser Position häufiger erfolgreich.(19, 20)

Trotz aufwendiger Operation zeigen sich sehr gute klinischer Ergebnisse, welche deutlichen Nachteilen der herkömmlichen Aortenklappenersätze gegenüberstehen und somit häufig zu der Entscheidung für eine Ross Operation führen.(20)



**Abbildung 4: Ross Operation**

Quelle: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ross\\_Procedure.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ross_Procedure.png), Urheber: BruceBlaus, CC-BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>), via Wikimedia Commons (21)



### 1.3 Pulmonalklappenersatz

Wenn ein PVR notwendig wird, kann dieser entweder im Rahmen einer Reparatur des nativen RVOT durch ein Conduit (künstliches oder biologisches Rohr) mit Klappenprothese zwischen dem rechten Ventrikel und dem Lungengefäßbett oder bei isolierten Pulmonalklappenvitien durch eine operative oder interventionelle Implantation einer künstlichen Klappenprothese ohne Conduit erfolgen.

Für den PVR stehen verschiedene Klappenprothesen zur Verfügung. (Abbildung 5) In der Regel werden biologische Klappen vom Menschen (Homograft) oder Tier (Xenograft/Heterograft) eingesetzt. Des Weiteren stehen mechanische Klappen zur Verfügung (St. Jude Medical, Carbomedics etc.). (22, 23)

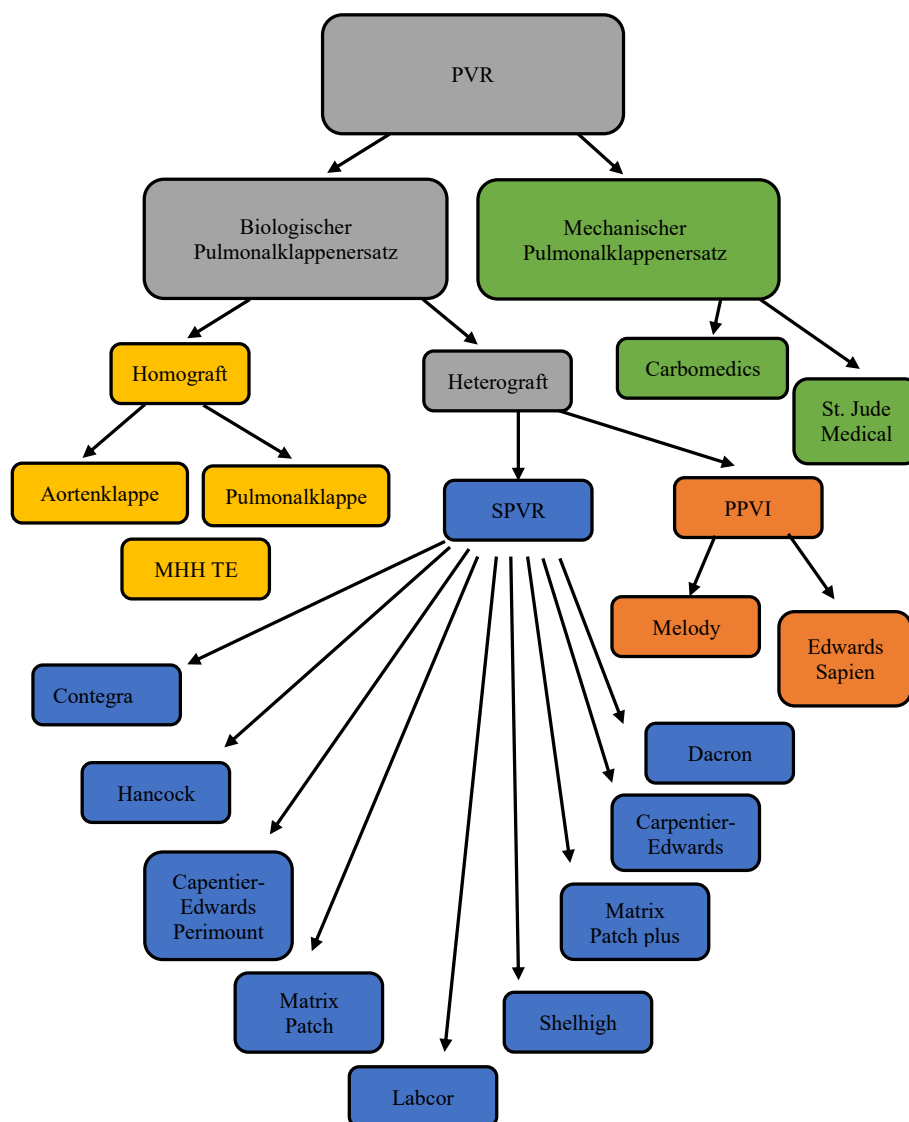
Homografts (seit 1965) sind in Stickstoffdampf eingefrorene (hierdurch verlieren sie größtenteils ihre immunologische Kompetenz) aortale oder pulmonale Klappen von Organspendern; als neuer Ansatz auch teilweise mit Tissue Engineering entwickelt, einer *in vitro* Präparation des Gewebes zur antigenfreien Herstellung von Conduits (MHH TE homograft, Matrix Patch, Matrix Patch plus). (22, 24, 25)

Heterografts sind entweder vorgefertigte oder intraoperativ aus Patches genähte Klappen und können separat oder zur RVOT-Rekonstruktion innerhalb einer klappentragenden Prothese (Conduit) implantiert werden. Sie bestehen aus einer in ein gewebtes Conduit (Hancock klappentragendes Conduit) oder in ein Rohr aus Rinderperikard (Labcor klappentragendes Conduit, Shelhigh Pulmonalklappenconduit) eingenähten Schweineherzklappe oder werden aus den Jugularvenenklappen des Rindes (Melody Klappe, Contegra Conduit), dem Perikard des Rindes (Edwards Sapien XT und S3, Carpentier-Edwards Perimount Klappe) oder dem Perikard des Pferdes (Matrix Patch, Matrix Patch plus) gewonnen. Sie können in gestentete (Melody Klappe, Edwards Sapien XT und S3, Carpentier-Edwards Perimount Klappe, Shelhigh Pulmonalklappenconduit) und stentlose (Contegra Conduit, Matrix, Hancock klappentragendes Conduit, Labcor klappentragendes Conduit) Heterotransplantate unterteilt werden.(22)

Traditionell erfolgt der PVR durch eine offene Herzchirurgie mit Sternotomie und extrakorporaler Zirkulation. Meist sind durch das Wachstum des Kindes und Verkalkungen der Klappe bis zum Erwachsenenalter weitere kardiochirurgische Eingriffe mit erneutem Herzklappenersatz nötig.(26)

Transvenös implantierbare Pulmonalklappen (mittels eines transpulmonalen Venenkatheters, PPVI) stellen heute eine Alternative zum chirurgischen Pulmonalklappenersatz (SPVR) dar. Erstmals im Jahr 2000 durch Bonhoeffer et al. bei einem Kind eingesetzt, ist das interventionelle Verfahren inzwischen als Therapie akzeptiert.(26) Durch die Transkathetertechnik kann der PPVI ohne aufwendige Operation durchgeführt werden. Derzeit sind zwei biologische Herzklappen verfügbar, die für den interventionellen Pulmonalklappenersatz in den USA (Food and Drug Administration) und Europa (CE) zugelassen sind: Die Melody Klappe und die Edwards Sapien Klappe.(27) Die Melody Klappe des Herstellers Medtronic wird in Europa seit 2006 verwendet und ist seit 2010 auch in den USA zugelassen. Die Edwards Sapien Klappe der Firma Edwards Lifesciences ist seit 2010 in Europa und seit 2016 in den USA erhältlich und zugelassen. An der Melody Klappe sind in den Jahren ihrer Anwendung keine wesentlichen Veränderungen vorgenommen worden. Die Edwards Sapien Klappe hat sich in ihrem äußeren Design und Stentdesign seit der Zulassung verändert. Nach der ursprüngliche Sapien Klappe wurde die Sapien XT und die Sapien X3 auf den Markt gebracht. Mittlerweile sind alle drei für die Implantation in den RVOT zugelassen.(28)

Ursprünglich wurden die PPVIs eingeführt, um die Lebenszeit der chirurgischen Klappenersätze zu verlängern und somit die Anzahl an Operationen zu verringern.(26) Im Verlauf wurden die Indikationen auf kleinere Patient:innen (29), kleinere Conduits (30, 31) und auch auf den Einsatz im Conduit freien RVOT (32) ausgeweitet.(33)



**Abbildung 5: Optionen des prothetischen Pulmonalklappenersatzes**

Quelle: eigene Darstellung

PVR: Pulmonalklappenersatz, SPVR: chirurgischer Pulmonalklappenersatz, PPVI: interventioneller Pulmonalklappenersatz, MMH TE: mittels „Tissue Engineering“ hergestellte Pulmonalklappe der Medizinische Hochschule Hannover

#### 1.4 Prosthetic Valve Endocarditis

Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern haben ein 15-140-fach erhöhtes Risiko, an einer IE zu erkranken. Eine chirurgische Korrektur kann das Risiko reduzieren.

Verbleiben jedoch künstliche Materialien im Herzen, wie etwa ein künstlicher Klappenersatz, kann das Verfahren das Gesamtrisiko einer IE sogar noch erhöhen.(5)

In 10-30% aller bekannten Fälle ist ein mechanischer oder biologischer Klappenersatz von der IE betroffen. Diese sogenannte Prosthetic Valve Endocarditis (PVE) tritt bei 1-6% der Patient:innen mit Klappenersatz auf und hat eine Inzidenz von 0,3-1,2% pro

Patient:innenjahr.(5) PVE ist neben Schwierigkeiten bei der Diagnostik und Therapie auch mit einer erhöhten Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe und einer schlechteren Prognose verbunden. Die gesundheitlichen Folgen können schwerwiegend sein und es sollte direkt nach Diagnosestellung mit einer mehrwöchigen antibiotischen Therapie begonnen werden.(34) Eine erneute Klappenoperation kann damit aber nicht immer verhindert werden. Die Folge einer PVR ist meist eine Klappeninsuffizienz. Die Patient:innen mit PVR haben eine sehr hohe Hospitalsterblichkeit von 20-40%.(5) Nach einem Herzklappenersatz wird daher eine lebenslange Endokarditisprophylaxe bei medizinischen Eingriffen im Bereich des Mund-Nasen-Rachen-Raums empfohlen.(5)

### **1.5 Stand der Forschung und Ziel unserer Studie**

Bemerkenswerte technologische Fortschritte bei der Behandlung angeborener Herzfehler durch chirurgische und interventionelle Eingriffe haben die Morbidität und Mortalität bei diesen Patient:innen erheblich verringert.(35) Die modernen chirurgisch und interventionell implantierten Pulmonalklappenersätze zeigen weitgehend eine ausgezeichnete Hämodynamik und einen guten klinischen Outcome.(22, 23, 27) Trotzdem stellt die IE bei Patient:innen mit prothetischem Material nach wie vor eine schwerwiegende Komplikation dar.(5)

In der Literatur gab es in den letzten Jahren zunehmend Berichte über ein gehäuftes Auftreten von Endokarditiserkrankungen nach der Implantation bestimmter Prothesen. Mehrere Studien mit kleineren Kohorten von einigen Hundert Patient:innen haben das kurz- und mittelfristige Endokarditisrisiko nach chirurgischem und interventionellem PVR zur Rekonstruktion des RVOT untersucht und verglichen.(8, 33, 36-39) Trotz der Vorteile der Intervention als weniger invasives Verfahren mit schneller Genesung und exzellenten prozeduralen und hämodynamischen Ergebnissen, berichten neuere Studien über ein erhöhtes Endokarditisrisiko bei Patient:innen mit der interventionell implantierten Melody Klappe.(40-44) Andere Studien weisen auch auf ein gehäuftes Auftreten unter den chirurgisch implantierten und ebenfalls aus Jugularvenen des Rindes hergestellten Contegra Klappen hin.(36, 37, 39) Die Inzidenz von IE bei Homografts und den interventionell implantierten Edwards Sapien Klappen erwies sich hingegen meist als sehr gering.(28, 36, 37, 39, 45) Die Ursachen dieser Beobachtungen wurde vielfach diskutiert, wobei die Implantationsform (chirurgisch oder

interventionell), das Material und verschiedene andere Einflussfaktoren in Betracht gezogen wurden. Da sowohl Melody als auch Contegra Klappen aus Rinderjugularvenen hergestellt werden, könnte die Ursache in der Verwendung dieses Materials liegen.(46)

Registerbasierte Studien mit vergleichbar großen Kohorten sind begrenzt.(33) Insbesondere lieferte der Vergleich der Endokarditisrisiken chirurgischer und interventioneller Verfahren und der direkte Vergleich der Melody und Contegra Klappe widersprüchliche Ergebnisse und es wurde noch nicht ausreichend untersucht, wie sich die Risikofaktoren bei Patient:innen unterschiedlichen Geschlechts und Alters unterscheiden.

Das Ziel dieser Studie war es, die langfristige Inzidenz der Pulmonalklappenendokarditis nach PVR bei Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern anhand einer großen Kohorte zu ermitteln. Unser Ziel war es herausfinden, welche klinischen Patient:innencharakteristika, Pulmonalklappenimplantationsverfahren und Typen des PVR das Risiko einer IE erhöhen.

Des Weiteren wollten wir herausfinden, wie sich Geschlecht und Alter auf die Erkrankung auswirken, da sich die Bedeutung der geschlechtsabhängigen Therapien vor allem in der kardiologischen Forschung immer weiter abzeichnet und Kinder/Jugendliche und Erwachsenen in der Regel von unterschiedlichen Fachärzten behandelt werden.

## **2 Methodik**

### **2.1 Patient:innenselektion und Datenauswertung**

In unserer Studie wurden retrospektiv Daten von Patient:innen aus dem Nationalen Register für angeborene Herzfehler, Berlin, Deutschland ausgewertet. Das Register ist die epidemiologische Datenbank des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler, ein seit 2003 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes nationales Forschungsprojekt. Es bietet eine bundesweite Datenbasis mit einer einzigartig großen Population von Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung 51.119 Patient:innen umfasste. Zum Eintritt in das Register gaben alle Patient:innen und Eltern/Erziehungsberechtigten von Patient:innen unter 18 Jahren eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Genehmigung durch

die zuständige Ethikkommission wurde eingeholt (Ethikkommission Berlin, Charité, E/KN 14-01-1999). Im Register werden die kardiale Hauptdiagnose, begleitende kardiale Anomalien und kardiale Interventionen und Operationen, sowie extrakardiale Diagnosen und erworbene Krankheiten anhand des International Pediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) der International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease (ISNPCHD; <http://www.ipccc.net>) und des ICD-10-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) der Weltgesundheitsorganisation (WHO; <http://www.who.int/classifications/icd/en/>) erfasst.

In die Studie wurden alle Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern eingeschlossen, die mindestens einen PVR vor dem 1. Januar 2018 erhielten. Alle Patient:innen wurden nach dem PVR anhand der an das nationale Register übermittelten Daten weiterverfolgt. Bei Patient:innen, deren PVR-Implantation vor dem 1. Januar 2007 erfolgte, wurde die Zeit von der Implantation bis zum Beginn des Beobachtungszeitraums nicht in die Nachbeobachtung einbezogen. Da viele Patient:innen mehrere PVR erhielten, wurde die Beobachtung unter einem bestimmten PVR mit dessen Explantation beendet und die weitere Beobachtungszeit zwar demselben/derselben Patient:in, aber dem neuen PVR zugeordnet.

Von den eingeschlossenen Patient:innen wurden im Zeitraum 1. Januar 2007 bis 31. Dezember 2017 alle Fälle von einer definitiven oder möglichen IE des RVOT erfasst. Die Diagnose einer IE wurde in den teilnehmenden Zentren anhand der modifizierten Duke-Kriterien gestellt und anschließend anhand der erhältlichen Aufzeichnungen sorgfältig auf die Wahrscheinlichkeit der Diagnose geprüft.

Es wurden nur Fälle ausgewertet, für die es einen überzeugenden Nachweis gab, dass die IE das Conduit oder die Klappenprothese im RVOT betraf. Der Beobachtungszeitraum eines/einer Patient:in begann mit dem 1. Januar 2007 bei vorher erfolgtem PVR; bei erstmaligem PVR nach dem 1. Januar 2007 hingegen mit dem Zeitpunkt des PVR. Der Beobachtungszeitraum des/der Patient:in endete mit der IE (es wurde nur die erste IE erfasst), dem Tod des/der Patient:in oder dem Datum des letzten Follow-ups.

Insgesamt wurden die Daten von 2174 Patient:innen dokumentiert, die vor dem 1. Januar 2018 einen oder mehrere PVRs erhielten. Aufgrund von fehlerhaften oder unvollständigen Daten (n=59), Tod vor dem 1. Januar 2007 (n=14) oder nicht

bekanntem angeborenen Herzfehler (n=6) wurden 79 Patient\*innen von der Studie ausgeschlossen.

Somit wurden die Daten von 2095 Patient:innen ausgewertet. Diese erhielten bis zum 31.12.2017 insgesamt 3377 PVRs. Die Anzahl der vorherigen PVR, das Alter bei erstem PVR und das Alter bei Studieneinschluss wurden anhand aller Daten ermittelt. Für die auf die PVRs bezogenen weiteren Analysen konnten die Daten von 477 PVRs nicht weiter ausgewertet werden, da in 405 Fällen die PVRs vor dem 1. Januar 2007 ersetzt wurden, 58 der PVRs erst nach der IE implantiert und 10 erst nach dem 31.12.2017 implantiert wurden. Diese waren somit im Untersuchungszeitraum nicht mehr oder noch nicht implantiert. Außerdem wurden 4 PVRs direkt am Tag ihrer Implantation explantiert.

Somit wurden 2095 Patient:innen mit 2900 PVRs in unsere Studie eingeschlossen.

In die von uns (Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement) veröffentlichte Analyse wurde nur ein Teil der erfassten Patient:innen eingeschlossen.(47) Grund hierfür war eine unvollständige

Patient:innendokumentation in den Krankenakten, durch welche eine Spezifizierung des PVR-Types nur in einer Teilmenge der Fälle verfügbar war. Dies ergab sich aus der Art und Weise, wie die Registerdaten den PVR-Typ spezifizieren: zum einen in einer Liste mit allgemeineren Begriffen für alle PVR und zum anderen in einer Liste spezifischer PVR-Typen. Im Falle eines Homografts lautete der PVR-Subtyp beispielsweise Aorten-Homograft/Pulmonal-Homograft und im Falle eines Heterografts Contegra Klappe.

Wir haben im veröffentlichten Manuskript nur Patient:innen mit bekanntem PVR-Subtyp berücksichtigt, was zu einer erheblichen Verringerung der Gesamtzahl der in die Studie aufgenommenen Patient:innen geführt hat. Hierdurch ließ sich jedoch die Aussage der publizierten Analyse konkretisieren und eindrücklicher und verständlicher ausdrücken.

Unsere Untersuchungen basieren auf 2095 Patient:innen mit 2900 PVR, in der Veröffentlichung ist eine Untergruppe von 1171 Patient:innen mit 1599 PVR berücksichtigt. Interessanterweise bleiben die wichtigsten Schlussfolgerungen unverändert, obwohl die Kohorte fast um die Hälfte reduziert wurde, was die Robustheit des Datensatzes unterstreicht.

Im Folgenden werde ich kurz auf die initialen Ergebnisse aus dem größeren Patient:innenkollektiv weiter eingehen und zeigen, dass sich die Kernaussagen im Verlauf durch die Auswahl einer kleineren repräsentativen Gruppe gut konkretisieren ließen. Des Weiteren werde ich näher auf eine Subgruppenanalyse der Patient:innen

unterschiedlichen Geschlechts und Alters eingehen, welche aufgrund niedriger Fallzahlen statistisch kritisch betrachtet werden sollte, jedoch eine Richtung aufweist, die neue Punkte der Behandlung aufzeigen könnte.

## **2.2 Statistische Analyse**

In der deskriptiven Statistik wurden alle kontinuierlichen Variablen als Mediane mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Die Unterschiede der kategorischen Variablen Geschlecht, Häufigkeit einer IE, Anzahl früherer PVR (unterteilt in die Gruppen 0 und  $\geq 1$ ) und Erreger (unterteilt in Staphylokokken und andere Erreger) wurde zwischen den Patient:innengruppen mit verschiedenen PVR mit Kreuztabellen berechnet. Als statistischer Test wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet. Wenn mehr als 20% eine erwartete Häufigkeit unter 5 hatten, wurde stattdessen der exakte Test von Fisher angewandt.

Die kontinuierlichen Variablen PVR-Größe, Alter (bei Implantation, bei erstem PVR, bei Studieneinschluss, bei IE), Beobachtungszeit und der Zeitraum zwischen PVR und IE, zwischen IE und nächster PVR sowie zwischen erster PVR und IE wurden anhand des Kruskal-Wallis-Tests verglichen.

Die IE-Häufigkeit wurde für jede Art von PVR separat als jährliche Inzidenz berechnet. Kaplan-Meier-Kurven wurden erstellt, um das Überleben von Patient:innen mit IE und Patient:innen ohne IE zu vergleichen und auch um das IE-freie Überleben bei Vorliegen unterschiedlicher PVRs bis zu 11 Jahre nach dem Einschluss in die Studie darzustellen.

Um den Einfluss der PVR und anderer Patient:innencharakteristika auf das Auftreten einer IE zu untersuchen, haben wir uns für ein Cox-Regressionsmodell mit zeitabhängigen Covariablen entschieden.

Das normale Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell setzt voraus, dass die Einflussgrößen zu einem Zeitpunkt  $t=0$  bekannt sind und sich nicht zeitabhängig verändern.

In unserer Kohorte haben die Patient:innen jedoch nicht denselben PVR über den gesamten Zeitverlauf. Die Art des PVR ändert sich bei den Patient:innen über die Zeit (updated covariates). Unter diesen Bedingungen kann das normale Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell nicht durchgeführt werden. Im time-dependent Cox-Regressionsmodell wird nicht nur die zum Baselinezeitpunkt ermittelte Ausprägung



einer Variablen, sondern ihre jeweils aktuelle Ausprägung zu verschiedenen Zeitpunkten berücksichtigt. Somit erlaubt sie die statistisch korrekte Bestimmung des zeitabhängigen Einflusses der verschiedenen PVRs.(48) Alle Cox-Regressionsmodelle wurden mit rechts zensierten Daten durchgeführt.

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss einer Variablen auf das IE-Risiko untersucht. In der multivariable Cox Regressionsanalyse wurde der gleichzeitige Einfluss von mehreren Variablen auf das IE-Risiko untersucht und damit der Einfluss von jeder einzelnen Variablen adjustiert für den Einfluss der anderen Variablen.

Somit ließ sich eine Aussage über das Risiko der einzelnen PVR treffen, ohne die Unterschiede in den Patient:innengruppen bezüglich des Geschlechtes/Alter oder Anzahl vorheriger Pulmonalklappenersätze diskutieren zu müssen. Die Analyse wurde also um die anderen potentiellen Einflussfaktoren bereinigt. Aufgrund ihrer medizinischen Relevanz trafen wir folgende Auswahl an Variablen für die multivariable Analyse: Art des PVR (zeitabhängig), Geschlecht, Alter bei Studieneinschluss (kontinuierliche Variable) und Anzahl der früheren PVR. Die Größe des PVR war nicht in allen Fällen bekannt und wurde daher trotz klinischer Relevanz nicht in die multivariable Analyse einbezogen. Hatte keine/keiner Patient:in mit einem bestimmten PVR-Typen ein IE-Ereignis, konnte dieser PVR-Typ auch nicht in den Cox-Regressionsanalysen berücksichtigt werden.

Alters- und insbesondere geschlechtsabhängige Unterschiede haben klinische Relevanz. Aus diesem Grund teilten wir die Patient:innen in Gruppen nach Geschlecht und Alter bei Studieneinschluss ein und wiederholten die Cox-Regressionsanalysen innerhalb der entsprechenden Untergruppen. Der Altersgrenzwert für die Dichotomisierung wurde nicht spezifisch festgelegt, sondern basiert auf klassischen Überlegungen zur Unterscheidung von Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen, da diese in der Regel von unterschiedlichen Fachärzt:innen behandelt werden, z. B. mit einer besonderen Ausbildung in der Kinderheilkunde.

Die Größe und der genaue Typ des PVR waren nicht in allen Fällen bekannt. Aus diesem Grund konnte der Einfluss der beiden Variablen nur für eine Teilmenge der Patient:innen in der univariablen und multivariaten Cox-Analyse bestimmt werden.

Mehrfache Imputationen wurden nicht durchgeführt, da in beiden Fällen zu wenig Daten bekannt waren. Die Imputation ist ein Verfahren, bei dem die fehlenden Daten anhand statistischer Erhebungen in der Datenmatrix vervollständigt werden. Je weniger Daten jedoch bekannt sind, desto ungenauer wird das Ergebnis der Imputation.

Eine statistische Signifikanz wurde für alle Tests bei einem p-Wert von 0,05 oder weniger angenommen. Eine Adjustierung bei multiplen Testungen wurde nicht vorgenommen. Kaplan-Meier- und Cox-Regressions-Analysen wurden mit den Paketen "survival" und "survminer" in R Version 3.6.1 (2019-07-05) durchgeführt. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich ([https:// www.R-project.org/](https://www.R-project.org/)). Die weitere Statistik erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Gesamte Studienpopulation**

#### **3.1.1 Studienpopulation**

Die Daten von 2095 Patient:innen wurden in die Studie eingeschlossen. Bei diesen wurden bis zum Ende des Jahres 2017 insgesamt 2900 PVRs implantiert. Wie in der Methodik beschrieben, waren nur für ein Bruchteil der PVR Subtypen bekannt. Hierdurch kam es in unserer Veröffentlichung zu einer erheblichen Reduktion der Patient:innenzahl.(47)

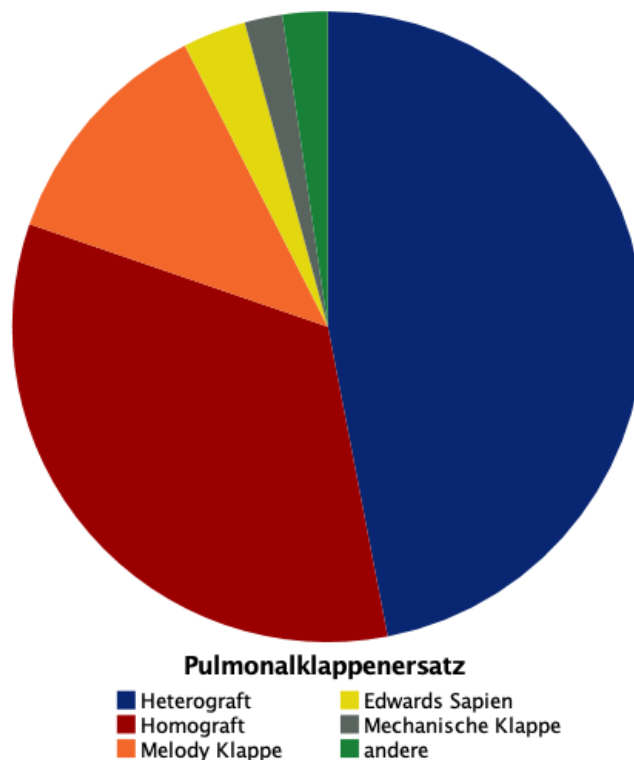
Im Folgenden Absatz werde ich auf die Ergebnisse des gesamten Patient:innenkollektivs vor Selektion der Patient:innen mit unbekanntem PVR-Subtyp und im Anschluss auf die Ergebnisse der Patient:innen mit bekanntem PVR-Subtyp eingehen.

Die Patient:innen wurden im Median (IQR) über einen Zeitraum von 10 Jahren (5-10) beobachtet. Die Gesamtdauer des Follow-ups aller Patient:innen betrug 16.191 Jahre. Von den Patient:innen waren 1161 männlich (55,4%) und 934 weiblich (44,6%). Bis zum Ende der Studie sind 74 (3,5 %) der Patient:innen verstorben. (Tabelle 1)

Die Implantation der PVR erfolgte entweder chirurgisch (SPVR, 84,5%) oder interventionell (PPVI, 15,5%). Das mediane (IQR) Alter zum Zeitpunkt des Klappenersatzes betrug 11 (4-19) Jahre.

Im Rahmen der chirurgischen Rekonstruktion des RVOT wurden Homografts, Heterografts, mechanische Klappen und andere (z.B. monokuspidale Klappen) verwendet. Als interventionelle Pulmonalklappenersätze wurden Melody und Edwards Sapien Klappen implantiert. (Abbildung 6) Im Folgenden werden zu den Heterografts lediglich chirurgische Klappenersätze gezählt. Die Melody und Edwards Sapien Klappe, welche ebenfalls aus tierischem Material gefertigt werden, werden separat betrachtet. Bis zum Ende der Studie hatten 57 % der Patient:innen einen PVR erhalten, 29,1 % zwei, 10,7 % drei, 2,5 % vier, 0,5 % fünf und 0,1 % sechs. Hierdurch entsteht die deutlich über der Patient:innenzahl liegende Anzahl an untersuchten PVR.

Der der Pulmonalklappenimplantation zugrunde liegende angeborene Herzfehler war in den meisten Fällen die Fallot-Tetralogie (735 Patient:innen, 35,1 %), gefolgt vom Truncus arteriosus (230 Patient:innen, 11 %) und einer das Ross-Verfahren erfordernden angeborenen Aortenklappenstenose (169 Patient:innen, 8,1 %). (Tabelle 2)



**Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Pulmonalklappenersätze des gesamten Patient:innenkollektivs**

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 1: Studienpopulation vor Selektion der Patient:innen mit unbekanntem PVR-Subtyp

	Patient:innen	PPVI			SPVR					P-Wert¶
		Gesamt	Melody	Edwards Sapien	Gesamt	Heterograft	Homograft	Mechanische Klappe	Andere #	
Anzahl der PVR, N (%)	2900 (100)	449 (15.5)	355 (12.2)	94 (3.2)	2451 (84.5)	1362 (47.0)	966 (33.3)	56 (1.9)	67 (2.3)	
Anzahl der Patient:innen, N (%)*	2095 (100)	428 (20.4)	339 (16.2)	92 (4.4)	2026 (96.7)	1164 (55.6)	908 (43.3)	56 (2.7)	66 (3.2)	
Männer, N (% der Patient:innen)	1161 (55.4)	261 (61.0)	204 (60.2)	59 (64.1)	1121 (55.3)	664 (57.1)	497 (54.7)	26 (46.4)	36 (54.6)	0.171
Alter bei Implantation des PVR, in Jahren†	11 (4-19)	19 (13-28)	18 (13-26)	24 (16-33)	9 (3-17)	7 (1-15)	12 (5-18)	16 (9-28)	6 (0-17)	<0.001
PVR Größe, in mm† ‡	20 (17-23)	22 (20-22)	21.5 (20-22)	23 (23-26)	20 (16-23)	18 (14-22)	22 (19-24)	23 (21-25)	0	<0.001
IE, N (%)	68 (3.3§)	18 (4.0  )	18 (5.1  )	0	50 (2.0  )	41 (3.0  )	9 (0.9  )	0	0	0.020
Anzahl vorheriger PVR†	0 (0-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	<0.001
Alter bei dem ersten PVR, in Jahren†	7 (1-16)	7 (1-17)	6 (1-13)	13.5 (2-24)	6 (1-16)	4 (0-14)	9 (2-16)	12.5 (4-20)	4 (0-14)	<0.001
Alter bei Studieneinschluss, in Jahren†	14 (6-22)	14 (8-22)	14 (8-21)	17 (11-31)	13 (5-21)	9 (2-17)	17 (10-24)	22.5(16-32)	9.5 (1-20)	<0.001
<18 Jahre bei Studieneinschluss, N (%)	1318 (62.9)	264 (61.7)	218 (64.3)	47 (51.1)	1297 (64.0)	887 (76.2)	488 (53.8)	17 (30.4)	40 (60.6)	
≥18 Jahre bei Studieneinschluss, N (%)	777 (37.1)	164 (38.3)	121 (35.7)	45 (48.9)	729 (36.0)	277 (23.8)	420 (46.3)	39 (69.6)	26 (39.4)	
Beobachtungszeit, in Jahren†	10 (5-10)§	4 (2-6)	4 (2-6)	3 (1-5)	6 (3-10)	5 (2-8)	7 (4-10)	10 (8-10)	9 (5-10)	<0.001
Summe der Beobachtungszeit, in Jahren	16191§	1761	1449	312	14332	6997	6378	469	488	

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Stammnitz et al.(47) PPVI: interventioneller Pulmonalklappenersatz, SPVR: chirurgischer Pulmonalklappenersatz, PVR: Pulmonalklappenersatz, IE: infektiöse Endokarditis. \* Weil einigen Patient:innen mehrere PVR in der Studienzeit implantiert wurden, ist die Summe der Patient:innen in den einzelnen PVR-Gruppen größer als die tatsächliche Anzahl der Patient:innen in unserer Studienpopulation. † Median (Interquartilsabstand), ‡ Die PVR-Größe war bekannt bei 1603/2900 PVR. § bestimmt anhand der Patient:innenzahl, || bestimmt anhand der PVR-Zahl, # monocuspide Klappen und unspezifizierte Klappen ohne Conduits, ¶ Melody, Edwards Sapien, Heterografts, Homografts, mechanische Klappen, monocuspide Klappen und Klappen ohne Conduits wurden verglichen.

Tabelle 2: Angeborene Herzfehler der Patient:innen

Hauptdiagnose EPCC	EPCC Code	Kategorie der CHD	Anzahl der Patient:innen, N (%)	Männer, N (%)	Alter bei dem ersten PVR, in Jahren *	Alter bei Studieneinschluss, in Jahren *
			2095	1161 (55.4)	7 (1-16)	14 (6-22)
Tetralogy of Fallot	01.01.01	1†	735 (35.1)	380 (51.7)	14 (6-23)	18 (12-28)
Common arterial trunk (truncus arteriosus)	09.01.01	2‡	230 (11.0)	109 (47.4)	0 (0-0)	6 (1-13)
Aortic valvar stenosis: congenital	09.15.01	3§	169 (8.1)	125 (74.0)	10 (3-16)	12 (5-20)
Pulmonary atresia + ventricular septal defect (VSD) + systemic-to-pulmonary collateral artery(ies) (MAPCA(s)),	01.01.25	1†	156 (7.4)	84 (53.8)	2.5 (1-8)	7 (2-17)
Pulmonary atresia + ventricular septal defect (VSD) (including Fallot type)	01.01.06	1†	149 (7.1)	78 (52.3)	2 (0-7)	10 (4-19)
Pulmonary valvar stenosis: congenital	09.05.04	3§	87 (4.2)	56 (64.4)	18 (11-27)	21 (14-30)
Discordant ventriculo-arterial connections (TGA)	01.05.01	2‡	79 (3.8)	43 (54.4)	3 (0-12)	11 (2-19)
Double outlet right ventricle: Fallot Type (subaortic or doubly committed ventricular septal defect & pulmonary stenosis)	01.01.17	2‡	76 (3.6)	46 (60.5)	2 (0-13)	10 (2-15)
Double outlet right ventricle: transposition type (subpulmonary ventricular septal defect)	01.01.18	2‡	68 (3.2)	49 (72.1)	2 (0-9)	8.5 (1-14)
Pulmonary atresia + intact ventricular septum	01.01.07	3§	48 (2.3)	27 (56.3)	9 (4-14)	12 (8-17)
Absent pulmonary valve syndrome: Fallot-type	09.05.25	1†	34 (1.6)	14 (41.2)	0.5 (0-8)	8 (0-13)
Congenitally corrected transposition of great arteries (discordant atrioventricular & ventriculo-arterial connections)	01.01.03	2‡	32 (1.5)	14 (43.8)	6 (3-18)	18.5 (11-27)
Andere			232 (11.1)	136 (58.6)	8 (2-17)	12 (5-21)

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Stammnitz et al.(47) EPCC: European Paediatric Cardiac Code (IPCCC Short List) - 1 April 2012, mit ICD-9, ICD-10, STS/EACTS Short List crossmapping, CHD: angeborene Herzfehler, \*Median (Interquartilsabstand), †Fallot-Tetralogie und Varianten, ‡ Anomalien der atrioventrikulären und/oder ventrikulo-arteriellen Verbindungen, § Anomalien der ventrikulo-arteriellen Klappen und der großen Arterien

### **3.1.2 Patient:innen mit infektiöser Endokarditis**

Im Laufe der 11 Jahre erkrankten 68 (3,2%) der 2095 Patient:innen an einer IE des RVOT im Median (IQR) 10 Jahre (6-10) nach Studieneinschluss (Tabelle 3). Die IE trat 5 Monate bis 18 Jahre nach dem PVR auf, im Median (IQR) 4 (1-6) Jahre. Fünfzehn Patient:innen hatten eine frühe IE innerhalb von 12 Monaten nach PVR, und 53 Patient:innen hatten eine späte IE nach dem ersten Jahr nach PVR.

Neun Patient:innen entwickelten eine IE nach einer Homograft-Implantation (0,9%), 41 Patient:innen nach einer chirurgischen Heterograft-Implantation (3%) und 18 Patient:innen nach einer Melody-Klappenimplantation (5,1%). Keiner der Patient:innen mit einer Edwards Sapien, mechanischen oder anderen Prothese erkrankte an einer IE während unserer Beobachtungszeit.

Der häufigste Erreger der IE waren Staphylokokken (41,2%), gefolgt von Streptokokken (20,6%) (Tabelle 4). Auch unter den minderjährigen Patient:innen gab es wider Erwarten mehr Infektionen durch Staphylokokken (50%) als durch Streptokokken (42,3%). In 16 (23,5%) Fällen lagen uns keine Informationen über den Erreger der Erkrankung vor. In einem Fall konnte in den Blutkulturen des Patienten kein Erreger nachgewiesen werden.

Staphylokokkeninfektionen wurden zum größten Teil durch *Staphylokokkus aureus* (58%) verursacht. Weitere Erreger können in der untenstehenden Tabelle gefunden werden. (Tabelle 4)

Bis zum 12. Dezember 2017 waren vier (5,9%) der 68 Patient:innen gestorben. Zwei dieser Patient:innen starben an schweren Komplikationen, die durch ihre IE verursacht wurden. Beide Infektionen wurden durch *Staphylococcus aureus* verursacht, und beide Patient:innen waren zum Zeitpunkt der Diagnose weiblich, 17 und 18 Jahre alt. Eine der Patientinnen erkrankte an einer IE der Melody Klappe und starb 24 Tage nach der Diagnose an einem multiplen Organversagen. Die andere Patientin entwickelte eine IE des Homograft. Diese führte zu einem septischen Schock mit beidseitigen Lungenembolien. Acht Tage nach der Diagnose der IE kam es zu einer ausgeprägten Hypoxie und generalisierten zerebralen Krampfanfällen. Es folgte eine Reanimation und die Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) nach 13 Tagen. Die Patientin starb 21 Tage nach der Diagnose.

Das mediane Zeitintervall (IQR) zwischen PVR und IE betrug bei Homografts drei Jahre (0-8), bei Heterografts vier Jahre (1-7,5) und bei Melody-Ventilen 4,5 Jahre (1-6).

Fünzig Patient:innen (73,5%) erhielten nach der IE eine neue PVR, 18 (26,5%) erhielten eine PVR in den ersten 30 Tagen nach der IE.

Die Patient:innen mit IE erhielten bis zum Ende der Studie mehr PVRs (Median 3; IQR 2-4) als die Patient:innen ohne IE (Median 1; IQR 1-2).

Tabelle 3: Charakteristika der Patient:innen mit IE

	Patient:innen	Melody	SPVR			P-Wert <sup>‡</sup>
			Gesamt	Heterograft	Homograft	
Patient:innen mit IE/Patient:innen mit PVR, N (%)	68/2095 (3.3)	18/339 (5.3)	50/2026 (2.5)	41/1164 (3.5)	9/908 (1.0)	
PVR mit IE/ Anzahl der PVR, N (%)	68/2900 (2.4)	18/355 (5.1)	50/2451 (2.0)	41/1362 (3.0)	9/966 (0.9)	
Männer, N (% der Patient:innen)	46 (67.6)	11 (61.1)	35 (70.0)	28 (68.3)	7 (77.8)	0.677
Alter bei Implantation des PVR, in Jahren*	13 (8-19)	16 (14-24)	11 (6-17)	10 (5-16)	15 (9-20)	0.007
Alter bei IE, in Jahren*	17 (13-25)	21.5 (16-29)	15.5 (11-23)	15 (11-21)	19 (14-29)	0.020
Zeit zwischen PVR und IE, in Jahren*	4 (1-6)	4.5 (1-6)	3.5 (1-7)	4 (1-8)	3 (0-8)	0.633
Zeit zwischen IE und dem nächsten PVR, in Monaten*	1 (0-7)	0 (0-2)	3 (0-8)	3 (0-8)	5.5 (1-26)	0.108
Anzahl vorheriger PVR*	1 (0-1)	1 (1-2)	0,5 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0.001
Alter bei dem ersten PVR, in Jahren*	3 (0-12)	2.5 (0-10)	4.5 (0-12)	3 (0-12)	12 (1-20)	0.328
Zeit zwischen erstem PVR und IE, in Jahren*	11 (4-17)	18 (14-22)	8 (3-14)	8.5 (2-13)	5.5 (2-14)	0.001
Alter bei Studieneinschluss, in Jahren*	12 (7-18)	14.5 (10-22)	11 (5-17)	10 (3-17)	13 (9-25)	0.073
<18 y. bei Studieneinschluss, N (%)	51 (75.0)	11 (61.1)	40 (80.0)	34 (82.9)	6 (66.7)	
≥18 y. bei Studieneinschluss, N (%)	17 (25.0)	7 (38.9)	10 (20.0)	7 (17.1)	3 (33.3)	
Erreger <sup>†</sup>						0.105§
Staphylokokken, N (%)	28 (41.2)	11 (61.1)	17 (34.0)	13 (31.7)	4 (44.4)	
Streptokokken, N (%)	14 (20.6)	5 (27.8)	9 (18.0)	9 (22.0)	0	
Andere Erreger, N (%)	9 (13.2)	1 (5.6)	8 (16.0)	7 (17.1)	1 (11.1)	

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Stammnitz et al.(47) IE: infektiöse Endokarditis, PVR: Pulmonalklappenersatz, SPVR: chirurgischer Pulmonalklappenersatz  
 \*Median (Interquartilsabstand), † Unauffällige Blutkultur in einem Fall (Heterograft) und nicht bekannt in 16 (23.5%) Fällen (4 Homografts, 11 Heterografts, 1 Melody Klappe). ‡Melody Klappen, Heterografts und Homografts wurden verglichen. §Staphylokokken wurden mit anderen Erregern verglichen.



Tabelle 4: Erreger der IE

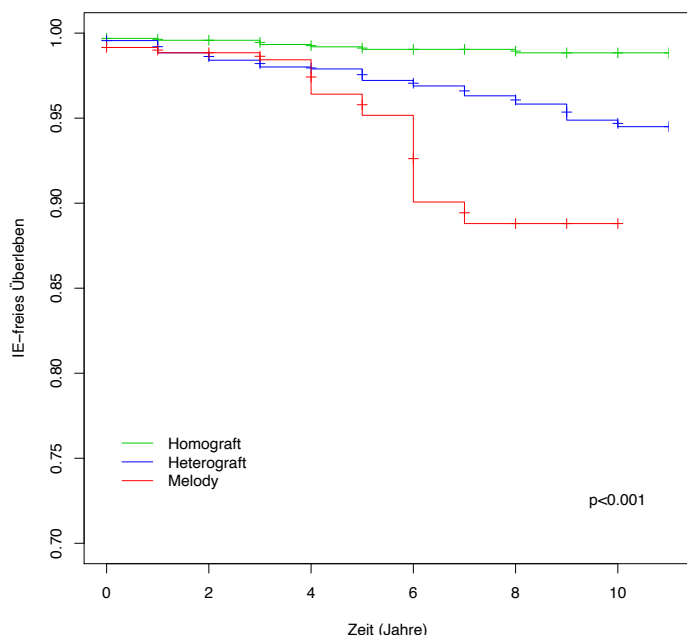
	Patient:innen	PPVI	SPVR		
		Melody (18)	Total (50)	Heterograft (41)	Homograft (9)
Staphylococcus	26 (38.2)	11 (42.3)	15 (30)	11 (26.8)	4 (44.4)
Staphylococcus aureus	15 (22.1)	8 (44.4)	7 (14)	5 (12.2)	2 (22.2)
Staphylococcus epidermidis	6 (8.8)	1 (5.6)	5 (10)	4 (9.8)	1 (11.1)
Staphylococcus haemolyticus	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Staphylococcus hominis	1 (1.5)	0	1 (2)	0	1 (11.1)
Staphylococcus lugdunensis	1 (1.5)	1 (5.6)	0	0	0
Staphylococcus sanguinus	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Andere coagulase-negative Staphylokokken	1 (1.5)	1 (5.6)	0	0	0
Streptococcus	16 (23.5)	5 (27.8)	11 (22)	11 (26.8)	0
Streptococcus gordonii	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Streptococcus anginosus	2 (2.9)	1 (5.6)	1 (2)	1 (2.4)	0
Streptococcus intermedius	1 (1.5)	1 (5.6)	0	0	0
Streptococcus mitis	2 (2.9)	0	2 (4)	2 (4.9)	0
Streptococcus oralis	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Streptococcus oralis/mitis	1 (1.5)	1 (5.6)	0	0	0
Streptococcus parasanguinis	2 (2.9)	1 (5.6)	1 (2)	1 (2.4)	0
Streptococcus pneumoniae	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Streptococcus sanguinis	3 (4.4)	0	3 (6)	3 (7.3)	0
Streptococcus viridans	1 (1.5)	1 (5.6)	0	0	0
Andere Streptokokken	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Abiotrophia defectiva	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Brevibacterium spp.	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Cardiobacterium hominis	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Coxiella burnetii	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Enterococcus faecium	2 (2.9)	0	2 (4)	1 (2.4)	1 (11.1)
Oligella ureolytica	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Rothia mucilanginosa	1 (1.5)	1 (5.6)	0	0	0
Candida	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Negative Blutkultur	1 (1.5)	0	1 (2)	1 (2.4)	0
Nicht verfügbar	16 (23.5)	1	15 (30)	11 (26.8)	4 (44.4)

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Stammnitz et al.(47) PPVI: interventioneller Pulmonalklappenersatz, SPVR: chirurgischer Pulmonalklappenersatz

### 3.1.3 Jährliche IE-Inzidenz, Überleben und IE-freies Überleben

Die jährliche IE-Inzidenz von Homografts, Heterografts und Melody Klappen betrug 0,14% (0,14 Fälle pro 100 Patient:innenjahre), 0,59% und 1,24%. Das IE-freie Überleben in der Kaplan Meier Analyse für Homografts, Heterografts und Melody Klappen betrug 99,6 %, 98,8 %, 98,8 % nach einem Jahr, 99,0 %, 97,2 %, 95,2 % nach 5 Jahren bzw. 98,8 %, 94,5 %, 88,8 % nach 10 Jahren (Abbildung 7; log rank  $p < 0,001$ ). Somit zeigte sich, dass Heterografts und vor allem Melody Klappen stärker von einer IE betroffen waren.

Die Erkrankung an einer IE zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patient:innen (Hazard Ratio (HR) 1,63,  $p = 0,35$ ).



**Abbildung 7: Kaplan Meier Analyse des IE-freien Überlebens**

IE: infektiöse Endokarditis

Abbildungsgestaltung in Anlehnung an Stammnitz et al.(47)

### 3.1.4 Einfluss der Patient:innencharakteristika und PVR auf das IE-Risiko

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse war das Risiko an IE zu erkranken bei Heterografts (HR 4,31, 95% Konfidenzintervall (CI) 2,09-8,87,  $p < 0,001$ ) und Melody Klappen (HR 7,39, 95% CI 3,28-16,65,  $p < 0,001$ ) höher als bei Homografts, wobei Melody Klappen das höchste Risiko hatten (Tabelle 5). In der multivariablen Analyse

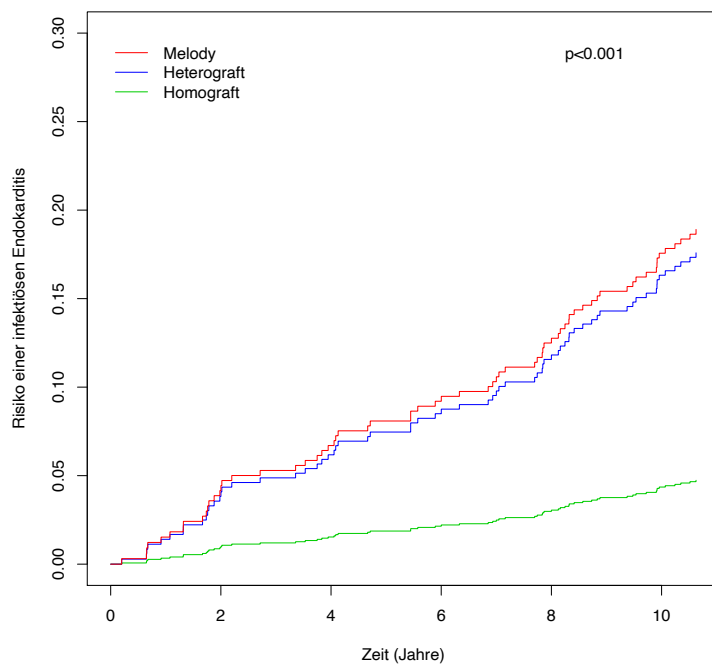
zeigten Melody Klappen und Heterografts weiterhin ein deutlich höheres Risiko als Homografts. Jedoch zeigte sich in dieser Analyse kein ausgeprägter Unterschied mehr zwischen Melody Klappen und Heterografts (Tabelle 6).

Patient:innen, die eine Melody Klappe erhielten, hatten im Vergleich zu Patient:innen, die ein Heterograft erhielten, eine höhere Anzahl früherer PVRs und es waren zu einem höheren Prozentsatz männliche Patienten, was zu einem stark erhöhten Risiko einer IE für Patient:innen mit Melody Klappen in der univariablen Cox-Regressionsanalyse führte.

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse, zeigte sich lediglich ein leicht erhöhtes Risiko für Patient:innen mit einer Melody Klappe (HR 4,57, 95% KI 1,92-10,83,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Patient:innen mit Heterografts (HR 4,19, 95% KI 2,02-8,7,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 8).

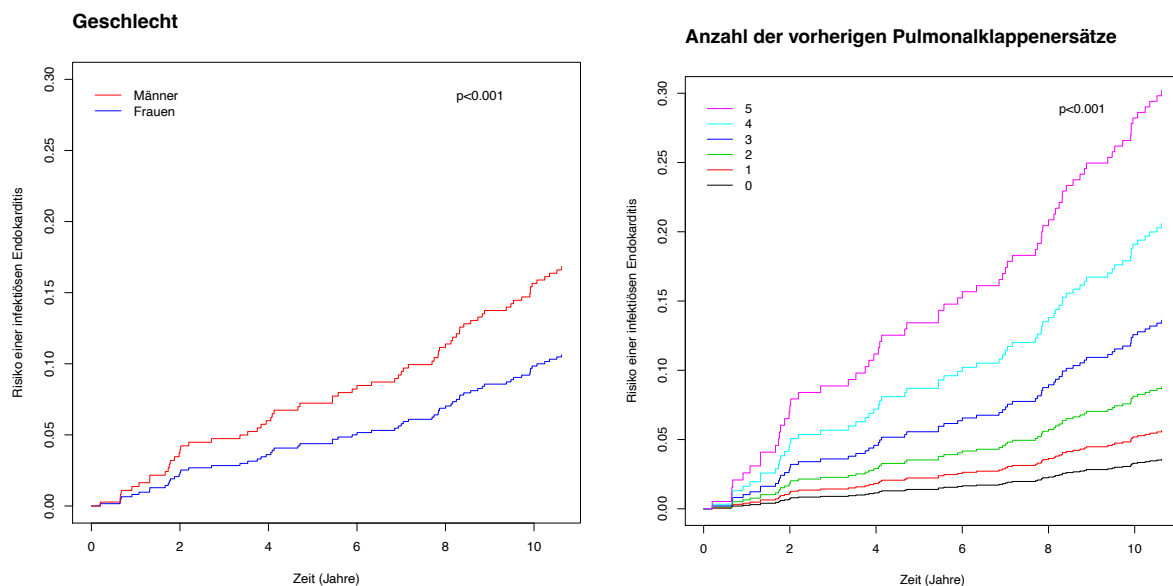
Das Risiko eine IE zu erleiden war bei Männern (HR 1,7, 95% KI 1,02-2,83,  $p < 0,05$ ) im Vergleich zu Frauen erhöht. Darüber hinaus zeigte sich, dass sich das Risiko einer Erkrankung mit der Anzahl an PVRs erhöhte. (HR 1,6, 95% KI 1,21-2,12,  $p = 0,001$ ) (Abbildung 9).

Die Größe der PVR, die in 1394 Fällen bekannt war, und das Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten keinen signifikanten Einfluss.



**Abbildung 8: Cox-Regressionsanalyse – Risiko einer IE nach Melody, Heterograft und Homograft Implantation**

Abbildungsgestaltung in Anlehnung an Stammnitz et al.(47)



**Abbildung 9: Cox-Regressionsanalyse – Risiko einer IE nach PVR aufgeteilt nach Geschlecht und Anzahl vorheriger PVR**

Abbildungsgestaltung in Anlehnung an Stammnitz et al.(47)

Tabelle 5: Risikofaktoren einer IE in der univariablen Cox-Regressionsanalyse

	Alle Patient:innen		Frauen		Männer		Patient:innen <18 Jahren bei Studieneinschluss		Patient:innen ≥18 Jahren bei Studieneinschluss	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Art des PVR										
Homograft	1		1		1		1		1	
Heterograft	4.31 (2.09-8.87)	<0.001	6.38 (1.44-28.29)	0.015	3.69 (1.61-8.47)	0.002	3.64 (1.53-8.69)	0.004	4.40 (1.14-17.03)	0.032
Melody	7.39 (3.28-16.65)	<0.001	14.33 (2.94-69.77)	<0.001	5.22 (1.98-13.73)	<0.001	5.14 (1.87-14.16)	0.002	12.80 (3.27-50.12)	<0.001
PVR Größe (mm) *	0.97 (0.90-1.04)	0.341	0.94 (0.82-1.06)	0.301	0.98 (0.90-1.06)	0.582	1.01 (0.93-1.10)	0.774	0.88 (0.70-1.11)	0.264
Geschlecht										
Frauen	1		-	-	-	-	1		1	
Männer	1.78 (1.07-2.97)	0.026	-	-	-	-	1.77 (0.97-3.23)	0.064	1.56 (0.59-4.09)	0.371
Anzahl der vorherigen PVR	1.81 (1.41-2.31)	<0.001	1.01 (0.97-1.04)	0.719	0.98 (0.95-1.01)	0.216	1.00 (0.95-1.06)	0.917	1.02 (0.98-1.05)	0.386
Alter bei Studieneinschluss, in Jahren	0.99 (0.97-1.01)	0.240	1.00 (0.97-1.04)	0.995	0.98 (0.96-1.01)	0.237	-	-	-	-
<18	1		1		1		-	-	-	-
≥18	0.53 (0.31-0.92)	0.024	0.61 (0.25-1.49)	0.275	0.53 (0.26 -1.07)	0.076	-	-	-	-

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Stammnitz et al.(47) IE: infektiöse Endokarditis, PVR: Pulmonalklappenersatz, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall

\*Die PVR Größe war bekannt in 1603/2900 PVR.

Tabelle 6: Risikofaktoren einer IE in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse

	Alle Patient:innen		Frauen		Männer		Patient:innen <18 Jahre bei Studieneinschluss		Patient:innen ≥18 Jahren bei Studieneinschluss	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Art des PVR										
Homograft	1		1		1		1		1	
Heterograft	4.19 (2.02-8.70)	<0.001	6.78 (1.51-30.43)	0.013	3.51 (1.51-8.14)	0.003	3.53 (1.48-8.42)	0.005	4.44 (1.15-17.19)	0.031
Melody	4.57 (1.93-10.83)	<0.001	12.34 (2.31-65.87)	0.003	2.97 (1.07-8.24)	0.037	2.94 (1.01-8.53)	0.048	10.81 (2.45-47.63)	0.002
Geschlecht										
Frauen	1		-		-		1		1	
Männer	1.70 (1.02-2.83)	0.042	-		-		1.71 (0.93-3.12)	0.083	1.65 (0.63-4.33)	0.312
Anzahl vorheriger PVR	1.60 (1.21-2.12)	0.001	1.21 (0.71-2.07)	0.480	1.82 (1.31-2.53)	<0.001	1.72 (1.23-2.39)	0.001	1.22 (0.66-2.24)	0.532
Alter bei Studieneinschluss, in Jahren	1.01 (0.98-1.03)	0.663	1.01 (0.98-1.05)	0.407	1.00 (0.97-1.03)	0.915	-		-	
Subgruppe mit Contegra und Melody Klappen	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Art des PVR										
Contegra	1		1		1		1		1	
Melody	1.01 (0.44-2.32)	0.978	1.09 (0.29-4.13)	0.904	0.97 (0.33-2.83)	0.952	0.90 (0.35-2.31)	0.822	2.01 (0.39-10.35)	0.404
Geschlecht										
Frauen	1		-		-		1		1	
Männer	1.34 (0.71-2.52)	0.365	-		-		1.23 (0.59-2.56)	0.586	1.98 (0.55-7.10)	0.297
Anzahl vorheriger PVR	1.36 (0.92-2.02)	0.127	1.20 (0.64-2.27)	0.565	1.49 (0.90-2.48)	0.126	1.54 (0.97-2.45)	0.068	0.98 (0.43-2.22)	0.952
Alter bei Studieneinschluss, in Jahren	1.02 (0.99-1.05)	0.200	1.04 (0.98-1.09)	0.178	1.01 (0.98-1.05)	0.524	-		-	

Aufbau der Tabelle in Anlehnung an Stammnitz et al.(47) Für Frauen (22 IE) und für Patient:innen ≥ 18 Jahre (17 IE) war die Analyse mit vier Variablen eventuell überspezifiziert. PVR: Pulmonalklappenersatz, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall.

### **3.2 Reduktion der Patient:innenzahl und Selektionsbias – Die Veröffentlichung**

Zu der Gruppe der Hetero- und Homografts zählen viele verschiedene Klappenersätze. Anhand der im Vorigen beschriebenen Daten lässt sich die Frage nicht beantworten, ob sich das IE-Risiko zwischen den verschiedenen Heterografts und Homografts unterscheidet. In der klinischen Praxis ist es jedoch wichtig, die im Material, Herstellung und Implantation sehr verschiedenen Klappenersätze zu unterscheiden, um konkrete Handlungsempfehlungen aussprechen zu können. Daher haben wir uns dafür entschieden, den Teil der PVR, bei denen eine solche Spezifikation bekannt war, mithilfe derselben Analysen zu betrachten. Wie sich im Folgenden zeigen wird, blieben die Aussagen aus dem vorherigen Absatz gleich, was für eine repräsentative Stichprobe spricht, und es ließen sich dadurch bedeutsame Ergebnisse ergänzen.

Die ausgeschlossenen Patient:innen waren gleichmäßig über die Behandlungszentren und den Zeitraum der Datenerhebung verteilt. Die Informationslücken entstanden somit nicht durch lückenhafte Dokumentation in einzelnen Zentren oder zu einer bestimmten Zeit, sondern durch unvollständige Arztbriefe oder anderweitig mangelnde Information. Um eindeutig auszuschließen, dass der Ausschluss der Patient:innen zu einem Selektionsbias geführt hat, verglichen wir Alter und Geschlecht der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Patient:innen. Wie unten gezeigt (Tabelle 7), blieb die Alters- und Geschlechtsverteilung nahezu gleich. Diese Patient:innencharakteristika konnten nicht mit statistischen Tests verglichen werden, weil es hier Überschneidungen des ursprünglichen und reduzierten Patient:innenkollektivs gab. Für das Alter bei der Implantation der PVR und die Größe der PVR traf dies nicht zu. Der Vergleich wurde mit dem Mann Whitney U-Test durchgeführt. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Alter bei der Implantation ( $p=0,092$ ) oder der PVR-Größe ( $p=0,874$ ). Ein Selektionsbias konnte somit soweit möglich ausgeschlossen werden.

**Tabelle 7: Selektionsbias**

	Gesamte Studienpopulation			Patient:innen mit bekanntem PVR-Subtyp		
	Gesamt	SPVR	PPVI	Gesamt	SPVR	PPVI
Alter bei Studieneinschluss, in Jahren	14 (6-22)	13 (5-21)	14 (8-22)	12 (5-20)	12 (5-20)	13 (8-20)
Männer, N (% der Patient:innen)	55.4	55.3	61.0	56.3	56.8	60.6
Alter bei Implantation des PVR, in Jahren	11 (4-19)	9 (3-17)	19 (13-28)	11 (4-17)	9 (3-16)	17 (13-26)
PVR Größe (mm)	20 (17-23)	20 (16-23)	22 (20-22)	20 (17-23)	20 (16-23)	22 (20-22)

PVR: Pulmonalklappenersatz, PPVI: interventioneller Pulmonalklappenersatz, SPVR: chirurgischer Pulmonalklappenersatz.

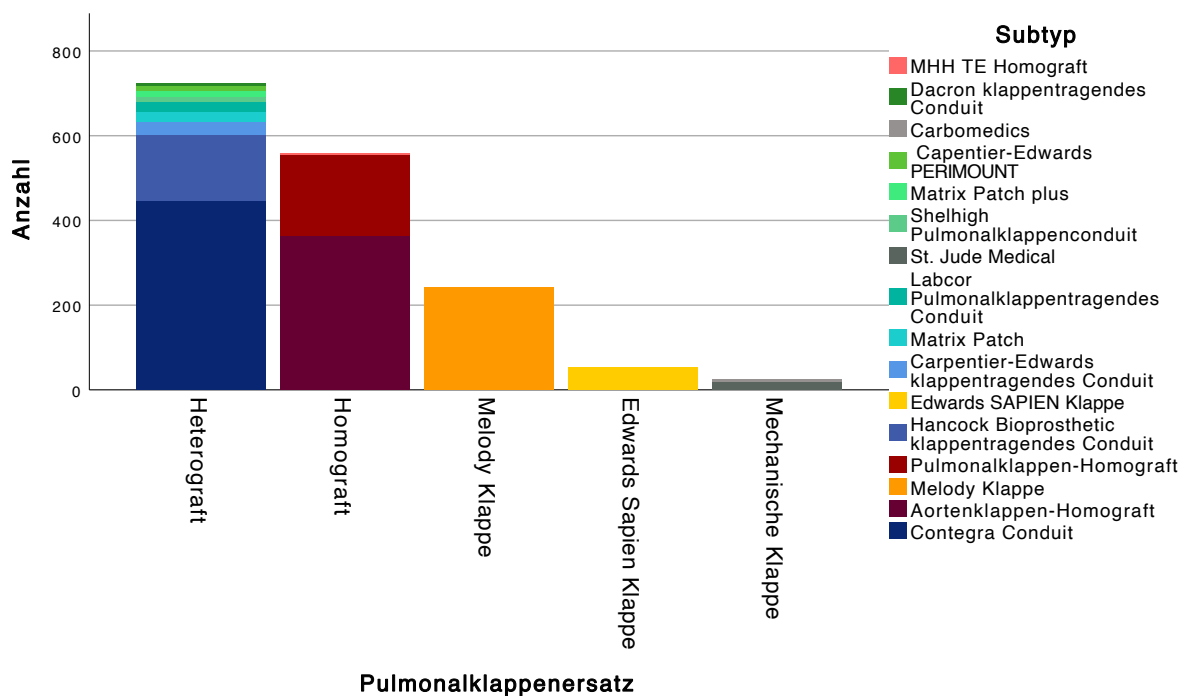
### 3.3 Spezifischer PVR-Typ und Einfluss auf das Risiko einer infektiösen Endokarditis

#### 3.3.1 Studienpopulation

Der genaue PVR-Typ war für insgesamt 1598 PVR von 1170 Patient:innen bekannt. Die chirurgischen Klappenersätze (Homografts, Heterografts und mechanische Klappenersätze) konnten mittels der zusätzlichen Informationen in genauere Untergruppen unterteilt werden. (Abbildung 10)

Von den 1598 Patient:innen waren 659 männlich (56,3 %). Das mittlere (IQR) Alter bei Studieneinschluss betrug 12 (5-20) Jahre. Die gesamte Nachbeobachtungszeit betrug 9.397 Jahre (Median 10 Jahre pro Patient:in). Am Ende der Studie sind 18 Patient:innen (1,5 %) verstorben.(47)





**Abbildung 10: Untergruppen der Pulmonalklappenersätze nach Ausschluss der Patient:innen mit unbekanntem PVR-Subtyp**

Quelle: eigene Darstellung

MMH TE: mittels „Tissue Engineering“ hergestellte Pulmonalklappe der Medizinische Hochschule Hannover

### 3.3.2 Patient:innen mit infektiöser Endokarditis

Bei 12 der an IE erkrankten Patient:innen aus unserem großen Datensatz war der Typ des PVR nicht genauer spezifiziert. Somit waren es 56 der 1170 Patient:innen mit bekanntem Subtyp (4,8 %), bei denen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren eine IE des RVOT auftrat. Das mediane Zeitintervall zwischen dem PVR und der IE (IQR) betrug 4 (1-6) Jahre. Zwölf Patient:innen hatten eine frühe IE (innerhalb von 12 Monaten nach PVR), und 44 Patient:innen hatten eine späte IE (12 Monate nach PVR). Das mediane (IQR) Alter zum Zeitpunkt der IE betrug 16,5 (13-24) Jahre und das mediane (IQR) Alter zum Zeitpunkt der Implantation des von IE betroffenen PVR betrug 13,5 (9-20) Jahre. (47)

Die IE betraf sowohl Patient:innen mit aus Aortenklappen als auch aus Pulmonalklappen gefertigten Homografts. Unter den Heterografts waren vor allem Contegra Klappen betroffen, des Weiteren gab es IE-Fälle der Hancock Klappen und des Matrix und Matrix plus Patches. Aorten- und Pulmonalklappen-Homografts hatten mit

1,4% und 1,1% die niedrigsten IE-Inzidenzen. Melody und Contegra Klappen zeigten sehr hohe Inzidenzen von 7,5% und 5,4%. Die Inzidenz bei Heterografts ohne Contegra-Klappen betrug lediglich 2,5 %. Die Edwards Sapien und mechanischen Klappen wurden nur bei wenigen Patient:innen implantiert (3,3%; 1,5%) und es wurde von keinen IE-Erkrankungen berichtet. Die Nachbeobachtungszeit der Edwards Sapien Klappe war mit 3,5 (2-5) Jahren nur etwas kürzer als diejenige der Melody Klappen (4 (2-6) Jahre). (47)

### **3.3.3 Gruppierung: Heterografts ohne Contegra Klappen und Contegra Klappen**

Die Ergebnisse ließen vermuten, dass die hohe Inzidenz unter den Heterografts vor allem durch die Contegra Klappen ausgelöst wurde. Diese Vermutung wurde durch die Studienlage unterstrichen. Unter den Heterografts hatte hier vor allem die Contegra Klappen hohe Inzidenzen gezeigt. (36, 37, 39, 46) In der von uns durchgeführten univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse zeigten sich signifikante Werte für die Melody, Contegra und MatrixPplus Klappe.

Bei den Heterografts handelte es sich überwiegend um Contegra- und Hancock-Transplantate, andere Klappentypen waren weniger häufig. Die MatrixPplus Klappe wurde lediglich in 13 von 1598 Fällen implantiert. Des Weiteren sind die neben der Contegra Klappe verwendeten Heterografts inklusive der MatrixP international von geringerer Bedeutung, werden nur sehr selten implantiert oder sind beispielsweise in den USA gar nicht erhältlich (Labcor und MatrixP). Um den internationalen Vergleich zu erleichtern, entschieden wir uns dagegen, die Analyse aller Subtypen zu veröffentlichen und separierten lediglich die Contegra Klappen von den anderen Heterografts. Hierdurch entstanden vier Gruppen: Homografts, Melody Klappen, Heterografts ohne Contegra Klappen und Contegra Klappen. Diese Kategorisierung ermöglichte ohne weitere Untergruppenanalysen einen Vergleich der beiden Rinderjugularvenenklappen (Melody und Contegra Klappe) mit den restlichen Heterografts und Homografts. (47)

### **3.3.4 Zeit bis zur IE, Inzidenzraten und IE-freies Überleben**

Zwischen der Implantation des PVR und der IE lagen im Median bei Homografts 0 Jahre, bei Heterografts ohne Contegra Klappen 5 Jahre, bei Contegra Klappen 3 Jahre und bei Melody Klappen 5 Jahre. Insgesamt wurde bei 44 Patient:innen (78,6%) nach

der IE ein erneuter PVR vorgenommen. Bei 16 (28,6 %) der Patient:innen erfolgte dieser in den ersten 30 Tagen nach der Infektion. (47)

Patient:innen mit einer IE erhielten in ihrem Leben von der Geburt bis zum Ende unserer Beobachtungszeit mehr PVR (Median 3) als Patient:innen ohne IE (Median 2). Die jährliche IE-Inzidenz von Homografts, Heterografts ohne Contegra Klappen, Contegra Klappen und Melody Klappen betrug 0,2 % (0,2 Fälle pro 100 Patient:innenjahre), 0,5 %, 1,0 % und 1,8 %. Das IE-freie Überleben in der Kaplan Meier Analyse für Homografts, Heterografts ohne Contegra Klappen, Contegra Klappen und Melody Klappen betrug 99,3 %, 99,6 %, 97,9 %, 98,3 % nach 1 Jahr, 98,6 %, 98,3 %, 94,8 %, 93,1 % nach 5 Jahren bzw. 98,6 %, 91,5 %, 91,4 %, 84,5 % nach 10 Jahren (log rank  $p < 0,001$ ). Die Erkrankung an einer IE zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patient:innen (HR 3,57,  $p = 0,200$ ). (47)

### **3.3.5 Risikofaktoren für das Auftreten von IE**

In der univariablen und multivariablen Analyse entsprach das Risiko der Heterografts ohne Contegra Klappen dem von Homografts (HR 2,60, 95%, CI 0,91-7,43;  $p = 0,074$ ; HR 2,60, 95% CI 0,91-7,43;  $p = 0,075$ ). (47)

Das IE-Risiko von Contegra Klappen (HR 5,62, 95% CI 2,42-13,07;  $p < 0,001$ ; HR 6,72, 95%, CI 2,80-16,16;  $p < 0,001$ ) und Melody Klappen (HR 7,81, 95%, CI 3,20-19,05;  $p < 0,001$ ; HR 5,49, 95% CI 2,12-14,19;  $p < 0,001$ ) war erhöht. Die Patient:innen mit einer Melody Klappe hatte im Schnitt eine höhere Anzahl von PVR in der Vergangenheit als die Patient:innen mit einer Contegra Klappe ( $p < 0,001$ ). Hierdurch hatten Melody Klappen in der univariablen Analyse ein höheres Risiko als Contegra Klappen. Unter Berücksichtigung der Anzahl der vorherigen PVR in der multivariablen Analyse änderte sich dies. Im direkten Vergleich zeigte sich, dass sich das IE-Risiko von Melody Klappen und Contegra Klappen nicht signifikant unterschied (HR 1,01;  $p = 0,978$ ). Ob der PVR interventionell oder chirurgisch implantiert wurde, hatte keinen Einfluss auf das IE-Risiko (HR 1,84;  $p = 0,077$ ). (47)

Männliche Patient:innen (HR 1,81, 95% CI 1,02-3,20;  $p = 0,044$ ) und Patient:innen mit einer höheren Anzahl an PVR (HR 1,45, 95% CI 1,04-2,00;  $p = 0,026$ ) zeigten auch ein signifikant erhöhtes IE-Risiko. (47)

### **3.4 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen**

Die Patient:innen wurden nach Geschlecht (Frauen und Männer) und Alter bei Studieneinschluss (<18 Jahre und ≥18 Jahre) in Gruppen aufgeteilt, um alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede zu ermitteln.

Frauen, Männer, pädiatrische und erwachsene Patient:innen zeigten alle das höchste IE-Risiko nach der Implantation einer Rinderjugularvenenklappe (Melody oder Contegra Klappe). Frauen und Patient:innen ≥18 Jahren mit Rinderjugularvenenklappen hatten besonders hohe HR. Sie zeigten somit nach der Implantation dieser Klappen ein besonders erhöhtes IE-Risiko. Demgegenüber fielen die HR bei Männern und pädiatrische Patient:innen kleiner aus. Eine höhere Anzahl früherer PVR erhöhte das IE-Risiko nur bei Männern und Patient:innen <18 Jahren. Aufgrund der geringen Anzahl von Endokarditiserkrankungen bei Frauen und Patient:innen ≥18 Jahren dürfen die multivariablen geschlechts- und altersspezifischen Ergebnisse nicht überinterpretiert werden.(47)

## **4 Diskussion**

### **4.1 Wesentliche Ergebnisse**

In den 11 Beobachtungsjahren waren in unserer Studienpopulation Patient:innen mit Homografts, Heterografts und Melody Klappen von einer IE betroffen. Unter ihnen hatten Patient:innen mit Homografts die geringste IE-Inzidenz. Das höchste IE-Risiko zeigten die Rinderjugularvenenklappen, wobei sich in dieser Gruppe das Risiko der chirurgisch implantierten Contegra Klappen nicht von dem Risiko der interventionell eingesetzten Melody Klappen unterschied. Während der Beobachtungszeit gab es keine Fälle von IE einer Edwards Sapien Klappe und mechanischen Klappe. Insgesamt unterschied sich das Risiko der beiden Implantationsformen nicht: das Risiko einer IE nach interventionellem PVR entsprach demjenigen nach chirurgischem PVR.

Neben bestimmten PVR-Typen waren das männliche Geschlecht und eine höhere Anzahl von PVR weitere signifikante Risikofaktoren einer IE. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien zeigte die PVR-Größe keinen signifikanten Einfluss auf das IE-Risiko.(36, 37) Auch für das Alter der Patient:innen konnten wir letztendlich keinen signifikanten Einfluss nachweisen.

Unabhängig von Geschlecht und Alter hatten alle Patient:innen nach der Implantation einer Rinderjugularvenenklappe das höchste IE-Risiko. Insbesondere bei Frauen und bei Patient:innen  $\geq 18$  Jahren scheint die Erhöhung des IE-Risikos durch Rinderjugularvenenklappen (Melody und Contegra Klappen) jedoch besonders stark ausgeprägt zu sein. Eine höhere Anzahl früherer PVR erhöhte das IE-Risiko nur bei Männern und Patient:innen  $< 18$  Jahren.

## **4.2 What's new?**

Auch wenn die Fortschritte der PVR eine ausgezeichnete Hämodynamik und klinischen Outcome ermöglichen, stellt die IE nach wie vor eine schwerwiegende Komplikation nach PVR dar.

Es gibt bisher wenige Studien, die das Auftreten von IE nach PVR untersuchen und zwischen PPVI und SPVR verglichen haben. (8, 33, 36, 37, 39, 49, 50) Diese Studien hatten eine maximale Anzahl von 677 Patient:innen und eine Beobachtungszeit von insgesamt maximal 3159 Jahren. (33, 39) Unsere landesweite multizentrische Studie hat bisher die größte Anzahl von Patient:innen (2095) und die längste Beobachtungszeit von 16.191 Jahren.

In einem Großteil der bisherigen Studien wurden alle Fälle von IE gewertet. In unserer Studie haben wir explizit Erkrankungen des RVOT untersucht, um den Einfluss kardiochirurgischer und interventioneller Eingriffe bzw. Vorerkrankungen anderer Lokalisationen zu minimieren. Außerdem haben wir erstmals untersucht, inwiefern sich die Risiken an einer IE zu erkranken zwischen Patient:innengruppen unterscheiden. So konnten wir zeigen, dass das Risiko bei Frauen und Männern und erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen durch verschiedene PVRs unterschiedlich stark beeinflusst wurde.

## **4.3 Haben Patient:innen nach interventionellem PVR ein erhöhtes Endokarditisrisiko?**

Die interventionelle Pulmonalklappenimplantation stellt für Patient:innen mit hämodynamisch bedeutsamen RVOT-Erkrankungen nun seit vielen Jahren eine wichtige therapeutische Alternative für die Rekonstruktion des RVOT dar. In neueren

Studien zeigen sich keine Unterschiede in Mortalität und Reinterventionsraten zwischen den chirurgischen und interventionellen PVR (33) sowie ein gutes hämodynamisches Outcome der Patient:innen mit PPVI.(51-55) Eine endovaskuläre Klappenimplantation ermöglicht, den Klappenersatz ohne extrakorporale Zirkulation durchzuführen, ist damit weniger invasiv, kostengünstiger und bringt des Weiteren eine kürzere Erholungszeit und bessere psychosoziale Ergebnisse mit sich.(56, 57) Diese Vorteile machen den interventionellen Klappenersatz gegenüber der Operation am offenen Herzen zu einem attraktiven Verfahren.

In der Literatur häuften sich jedoch Berichte über ein vermehrtes Auftreten von Endokarditiserkrankungen der am häufigsten verwendeten interventionellen Pulmonalklappe, der Melody Klappe.(40, 42, 43) Auch bei uns zeigte sich die höchste IE-Inzidenz bei Patient:innen mit Melody Klappen und wir konnten ein deutlich erhöhtes IE-Risiko nach der Implantation einer Melody Klappe nachweisen.

Aufgrund der Tatsache, dass für den PPVI zum größten Teil Melody Klappen verwendet werden, wurde in der Literatur teilweise von einem generell erhöhten Risiko der PPVI gesprochen.(38) Wir konnten keinen signifikanten Unterschied des IE-Risikos zwischen chirurgischem und interventionellem PVR feststellen.

Wenn angenommen wird, dass das interventionelle Verfahren als solches ein erhöhtes IE-Risiko mit sich bringt, können verschiedene Ursachen diskutiert werden. Zum einen könnte hierfür ein höheres Kontaminationsrisiko bei der Intervention ursächlich sein. In unserer Studie betrug die Zeit zwischen Implantation und IE im Median 4 Jahre. Dies schließt eine direkt implantationsbedingte Infektion in den meisten Fällen aus. Auch in anderen Studien manifestierte sich ein Großteil der Erkrankungen als späte IE, über 6 Monate nach der Implantation des PVR.(8, 37, 39, 49)

Zum anderen werden bei einem chirurgischen PVR degeneriertes Gewebe, alte Klappen und Conduits routinemäßig entfernt, die für bakterielle Besiedelungen anfällig sein oder sogar alte Infektionen beherbergen könnten. Man könnte vermuten, dass ein chirurgischer Eingriff hierdurch das IE-Risiko senkt. In einer Studie von Schneider et al. konnten zwischen dem ursprünglichen Conduit und der darin implantierten Melody Klappe Granulozyten nachgewiesen werden. Sie schlossen daraus, dass sich vermutlich durch geringe Neovaskularisation im Verlauf zwischen den beiden

Materialien ein für Antibiotika schlecht zu erreichender Raum bildet, wodurch sich die an diesem Ort befindlichen infektiösen Organismen schwieriger eradizieren lassen. (58) Zu den interventionell implantierten PVR zählt neben der Melody-Klappe auch die Edwards Sapien Klappe. Würde man der Theorie folgen, dass die Ursache der erhöhten Inzidenz in der Implantationsart zu finden ist, müsste sich auch bei der Edwards Sapien Klappe ein erhöhtes IE-Risiko zeigen.

Viele uni- und multizentrische Studien haben hervorragende hämodynamische Ergebnisse der Edwards Sapien Klappe bei einer Vielzahl unterschiedlicher Herzfehler gezeigt, wobei jedoch keine oder nur sehr selten Fälle von IE aufgetreten sind.(45, 53-55, 59-62) Lehner et al. konnten erstmals auch in einer großen Metaanalyse signifikante Unterschiede in den IE-Inzidenzen der beiden PPVI zeigen. Sie werteten die Daten von 47 Publikationen mit insgesamt 3616 Melody und 501 Edwards Sapien Klappen aus. Die gepoolte Inzidenz lag für Melody Klappen bei 4.9% und für Edwards Sapien Klappen bei lediglich 1.3%.(28) Auch in unserer Studie zeigten sich in den 11 Beobachtungsjahren unter den Patient:innen mit Edwards Sapien Klappen keine Fälle von IE.

Es muss berücksichtigt werden, dass die interventionell eingesetzte Edwards Sapien Klappe bisher weitaus seltener Verwendung fand als die Melody Klappe. Es wurde diskutiert, ob die geringere Inzidenz mit einer kürzeren Beobachtungszeit, Nachbeobachtungszeit nach Implantation und einer geringeren Fallzahl zusammenhängen könnte.(63)

Auch in unserer Studie gab es im Vergleich weniger Edwards Sapien Klappen und somit auch in der Summe eine geringere Beobachtungszeit. Die Nachbeobachtungszeit nach Implantation für die Patient:innen mit Edwards Sapien Klappen war jedoch nur etwas kürzer als für die Melody Klappen, nämlich 3.5 im Vergleich zu 4 Jahren. Dennoch wiesen die Melody Klappen eine deutlich höhere IE-Inzidenz auf. Auch Haas et al. konnte trotz vergleichbarer Fallzahl und Beobachtungszeit eine deutlich höhere Inzidenz der Melody Klappen nachweisen.(37)

Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass die Edwards Sapien Klappen im Median einen größeren Durchmesser hatten. Grund hierfür ist, dass es zunächst nur möglich war, diese Klappe bei Patient:innen mit größerem RVOT einzusetzen und eine Implantation bei kleineren RVOT und somit auch jüngeren Patient:innen erst im Verlauf durch die Sapien XT Klappe möglich wurde.(37) Ein größerer Durchmesser wird in der Literatur teilweise als Erklärung für die niedrigen IE-Inzidenzen genannt, da er zu

weniger Turbulenzen und damit zu einer geringer ausgeprägten Thrombozytenanlagerung führen könnte.(28) In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien zeigte die PVR-Größe bei uns jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Endokarditisrisiko.(36, 37)

Die Studienlage ließ auf den ersten Blick vermuten, dass die Ursache der Endokarditiserkrankungen in dem interventionellen Implantationsverfahren begründet liegt. Wir konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen chirurgisch und interventionell implantierten Pulmonalklappen feststellen. Auch die fehlenden Endokarditiserkrankungen der Patient:innen mit Edwards Sapien Klappe sprechen gegen diese Annahme.

#### **4.4 Ist das Material der Rinderjugularvenenklappen anfälliger für eine Infektion?**

Neben den Melody Klappen zeigten in unserer Studie auch die chirurgisch implantierten Contegra Klappen ein erhöhtes IE-Risiko. Wie in der Einleitung beschrieben, bestehen Melody und Contegra Klappen beide aus aufbereiteten Rinderjugularvenen.

Auch in früheren Studien, die interventionelle mit chirurgischen PVR verglichen, konnte explizit ein signifikant erhöhtes Risiko der Rinderjugularvenenklappen und keine Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Implantationsverfahren gezeigt werden.(37, 39, 46, 64, 65) Darüber, welche der beiden Rinderjugularvenenklappen das höhere IE-Risiko mit sich bringt, gibt es widersprüchliche Ergebnisse, was möglicherweise auf die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen zurückzuführen ist. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der chirurgisch implantierten Contegra und der interventionell implantieren Melody Klappe. So konnte auch Sharma et al. in seinem systematischen Review keinen Unterschied der IE-Risiken zwischen den beiden PVR feststellen. (46)

Entgegen der Annahme, dass das PPVI-Verfahren ein erhöhtes IE-Risiko birgt, gehen wir daher davon aus, dass das interventionelle Verfahren sicher ist und das biologische Material der Rinderjugularvenen zu dem erhöhten IE-Risiko führt.



#### 4.5 Histopathologische Eigenschaften von Rinderjugularvenen

Ursache der erhöhten Anfälligkeit der Rinderjugularvenenklappen für bakterielle Infektionen könnten gewisse histopathologische Eigenschaften des Materials und dessen Struktur sein.

Von Jalal et al. wurde untersucht, ob sich *in vitro* das Verhalten des Rinderjugularvenenmaterials von Rinder- oder Schweineperikardklappengewebe unterscheidet. Hier zeigte sich bei der Melody Klappe eine erhöhte Empfindlichkeit des Materials gegenüber dem vor der Implantation erfolgten Falzen und der Kompression. Dies muss erfolgen, um die Klappe und den Stent auf das entsprechende Kathetersystem zu bringen. Dieser Vorgang führte bei Melody Klappen gegenüber Rinder- und Schweineperikardklappen vermehrt zu signifikanten histologischen Läsionen.(66) In einer weiteren Arbeit zeigte sich eine erleichterte selektive Adhäsion von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus sanguinus* an Melody Klappen gegenüber Rinderperikardklappen, welche sich nach Beschädigung des Materials durch die im vorigen beschriebene Verfahrensschritte noch verstärkte.(67) Auch wenn in den entsprechenden Studien die Contegra Klappe nicht untersucht wurde, deuten die Ergebnisse doch auf eine gewisse Prädisposition durch das verwendete Material hin, ein Umstand, welcher sich vermutlich von der Melody Klappe auch auf die Contegra Klappe übertragen lässt.

Die Adhäsion von *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus sanguinis* an Rinderperikardpatch, Rinderjugularvene und kryokonserviertem Homograft-Gewebe unter statischen und Scherbelastungsbedingungen wurde auch von Veloso et al. untersucht. Als Rinderjugularvenenklappen wurden in dieser Studie neben der Melody Klappe auch Contegra Klappen untersucht. Mikroskopische Analysen und histologische Untersuchungen konnten keine mit Jalal et al. übereinstimmenden Daten finden.(68) Es gab zwischen den Studien einige Unterschiede in den Bakterienstämmen, der Größe der den Bakterien ausgesetzten Oberfläche und in den Gewebeaufbereitungsverfahren.

Ob die bakterielle Adhäsion am Transplantatgewebe tatsächlich von den morphologischen Gewebeunterschieden abhängt, lässt sich somit noch nicht endgültig sagen und es bedarf weiterer histopathologischer Untersuchungen.

#### **4.6 Gewebepräparation und Material**

Auch die Art der Gewebepräparation vor der Implantation unterscheidet sich zwischen den PVR und könnte die unterschiedlichen IE-Inzidenzen erklären. Insbesondere unterscheidet sie sich zwischen der interventionell implantierten Melody Klappe und Edwards Sapien Klappe und könnte damit erklären, warum die Edwards Sapien Klappe deutlich seltener von einer IE betroffen ist.

Melody und Contegra Klappen werden nach der Gewebeentnahme mittels Glutaraldehyds konserviert. Das Glutaraldehyd Verfahren führt zu einer Vernetzung des in dem Material vorhandenen Kollagens, wodurch die Antigenität des Gewebes verringert wird und ein stabiles und biologisches inertes Gewebe entstehen soll.(69) Es gibt jedoch Hinweise, dass es trotz des Glutaraldehyd-Verfahrens weiterhin zu einer Immunantwort des Empfängers kommt, welche im Anschluss zu einer Degeneration und Verkalkung der Klappe führt.(70) Um eine längere Haltbarkeit der Klappenprothesen zu gewährleisten, wurden weitere Verfahren zur Aufbereitung der Klappenprothesen entwickelt. Das Gewebe der Edwards Sapien Klappe wird mithilfe der XenoLogiX-Behandlung präpariert, bei welcher mithilfe von Alkohol und Tensiden die Phospholipide aus dem Gewebe extrahiert werden.(37) Cunanan et al. wiesen nach, dass durch diese Behandlung bei Aortenklappenprothesen mehr als 90 % der Phospholipide aus dem Gewebe entfernt werden konnten und das Ausmaß der Verkalkung signifikant mit der Konzentration an Phospholipiden anstieg. (71) Verkalkte Klappen können wiederum zu Turbulenzen und Endothelschäden führen, welche die Entwicklung einer IE begünstigen.(3) Eine gezielte Entfernung der Phospholipide durch die XenoLogiX-Behandlung könnte gegebenenfalls dazu beitragen, die IE-Inzidenz bei Melody und Contegra Klappen zu verringern.

#### **4.7 Veränderte Strömungsdynamiken und Turbulenzen als Ursache für die Entstehung einer nichtbakteriellen thrombotischen Endokarditis**

Alle Faktoren, die zu einer veränderten Strömungsdynamik mit hoher Scherbelastung und Turbulenzen führen, wie eine unvollständige Öffnung des RVOT-Conduits während der PPVI mit einem daraus resultierenden postinterventioneller Restgradienten, eine asymmetrische oder unvollständige Öffnung der Klappe nach dem Eingriff, das Vorhandensein von Unregelmäßigkeiten im Ausflusstrakt und eine Klappenstenose

oder - insuffizienz können zu Endothelschäden führen.(3, 63) Nach einer Endothelschädigung kommt es zur Ablagerung von Thrombozyten und Fibrin, woraufhin eine sogenannte nicht-bakterielle Endokarditis entsteht.(3) Die nicht-bakterielle Endokarditis bietet bei einer Bakteriämie oder Fungämie einen ausgezeichneten Nährboden für die Adhäsion der Erreger. (3, 72)

Sharma et al. beschrieben, dass veränderte und turbulente Blutströme bei Melody und Contegra Klappen gehäuft auftraten. Diese Klappenersätze besäßen eine inhärente Asymmetrie und würden somit einen veränderten Blutstrom hervorrufen.(46)

Ein erhöhter postinterventioneller RVOT-Gradient wird vor allem bei Patient:innen mit Melody Klappen beschrieben.(33) Als Grund werden eine bevorzugte Behandlung von Pulmonalklappenstenosen mit der Melody Klappen und von Pulmonalklappeninsuffizienzen mit einem chirurgischen Verfahren oder eine vermehrte Anlagerung thrombotischen Materials vermutet.(33)

Bisher ist nicht bekannt, ob das Material der Rinderjugularvenenklappen auch eine stärkere immunologische Reaktion hervorruft als andere für die Klappenprothesen verwendeten Materialien. Eine verstärkte Reaktion des Körpers würde die Bildung abakterieller Thromben noch weiter begünstigen und damit die Entwicklung einer IE fördern.(46) Es ist jedoch wenig wahrscheinlich, dass sich die immunologische Reaktion auf Rinderjugularvenen (Melody und Contegra Klappe) und Rinderperikard (Edwards Sapien Klappe) deutlich unterscheidet.

#### **4.8 Männliches Geschlecht, Anzahl an PVR und weitere Risikofaktoren**

Neben der Art des PVR zeigte sich in unserer Studie das männliche Geschlecht als signifikanter Risikofaktor einer IE. Dies galt nicht nur für Rinderjugularvenenklappen, sondern für die gesamte Kohorte unabhängig von der Art der Prothese. Auch andere kleinere Studien berichteten über das männliche Geschlecht als prädisponierenden Faktor nach Pulmonalklappenersatz.(39, 42, 73) Das männliche Geschlecht zeigt auch in anderen großen Studien von Patient:innen mit nativer Klappenendokarditis eine deutliche Dominanz gegenüber dem weiblichen Geschlecht.(74) Worin die Ursache dieser Beobachtung liegt, ist unklar. Van Djick et al. fanden bei fast allen Patient:innen mit von IE betroffener Melody Klappe einen eindeutigen und größtenteils vermeidbaren Eintrittspunkt der Erreger und unterstrichen die Bedeutung der Hygiene, Haut- und Zahnpflege der Patient:innen. Sie stellten die Vermutung auf, dass Männer im

Durchschnitt möglicherweise weniger auf die Prävention von Schleimhaut- und Hautläsionen Wert legen würden, was zu einem erhöhten Risiko transienter Bakteriämien führen könnte. (39)

Darüber hinaus zeigte sich in unserer Studie ein mit der Anzahl an PVR steigendes IE-Risiko. Hiermit konnten wir ähnliche Ergebnisse aus einer Studie mit kleinerer Fallzahl und kürzerer Beobachtungszeit bestätigen.(36) Gröning et al. zeigten hierin einen signifikanten Einfluss der Anzahl der PVR, welcher jedoch unter Berücksichtigung der PVR-Typen in der multivariablen Analyse nicht bestehen blieb. Sie erklärten sich das Ergebnis damit, dass in ihrer Kohorte vor allem Patient:innen mit Melody Klappen eine hohe Anzahl an Klappenersätzen aufwiesen. In unserer Untersuchung blieb die Signifikanz jedoch in der multivariablen Analyse bestehen und bewies sich damit als von dem Typ des PVR unabhängiger Risikofaktor.

Man könnte auch mit umgekehrter Kausalität die Ursache des erhöhten Risikos der Melody Klappe mit der hohen Anzahl der vorherigen PVR erklären. Tatsächlich wiesen bei uns die Patient:innen mit interventionellem im Vergleich zu Patient:innen mit chirurgischem Klappenersatz eine im Median signifikant höhere Anzahl an vorherigen PVR auf (1(1-2); 0(0-1)). Dies lässt sich erklären durch die ursprüngliche Indikation des interventionellen Verfahrens, in welcher die interventionelle Klappenprothese lediglich der Lebenszeitverlängerung eines chirurgischen PVR diene und somit alleinig in ein bestehendes dysfunktionales RVOT-Conduit implantiert wurde.(26)

Jedoch spricht die Tatsache, dass auch Patient:innen mit Edwards Sapien Klappe eine hohe Anzahl vorheriger PVR aufwiesen und es unter ihnen keine Fälle von IE gab, dagegen, eine alleinige Kausalität in der erhöhten Anzahl an PVR zu suchen. Des Weiteren kann die erhöhte Anzahl als alleiniger Erklärungsansatz ebenfalls durch das Bestehen der Signifikanz in der multivariablen Analyse widerlegt werden. Die Kausalität des erhöhten Risikos der Patient:innen mit Melody Klappe scheint sich eher aus einer Prädisposition des Materials und der erhöhten Anzahl an PVR zusammensetzen. Die Patient:innen mit Contegra Klappen hatten im Median weniger vorherige PVR als die Patient:innen mit Melody Klappen. Entsprechend scheint das Material einen größeren Einfluss auf die Erkrankung zu haben, was sich auch in der Höhe der Hazard ratios widerspiegelt.

## **4.9 Geschlechts- und Altersunterschiede**

Der Einfluss des biologischen und soziokulturellen Geschlechts auf die Epidemiologie, Risikofaktoren, Pathophysiologie, Manifestation, Diagnostik und den Verlauf ist für viele Erkrankungen bekannt und gewinnt auch in der Therapie immer mehr an Bedeutung.(75) Über geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen sind einige Unterschiede bekannt.(76-80) Zunehmend wird auch über den Einfluss des Geschlechts auf die Symptomatik, Morbidität, Mortalität und Behandlung bei angeborenen Herzfehlern berichtet, jedoch ist die verfügbare Literatur begrenzt.(81-85) Über die zugrunde liegenden Mechanismen ist wenig bekannt und sie können auch anhand unserer Daten nicht erklärt werden. Vermutet wird ein Zusammenspiel aus genetischen, biologischen und umweltbedingten Determinanten.(75)

Aufgrund der Bedeutung geschlechtsspezifischer Behandlungsansätze haben wir uns für eine separate Analyse der Männer und Frauen in unserer Studienpopulation entschieden. Auch altersspezifische Unterschiede haben klinische Relevanz, da Kinder/Jugendliche und Erwachsene in der Regel von unterschiedlichen Fachrichtungen behandelt werden. Daher haben wir des Weiteren eine altersspezifische Analyse durchgeführt. Trotz unserer großen Studienpopulation war die Zahl der IE-Ereignisse im Verhältnis zu der Anzahl an Variablen in der Subgruppenanalyse für Frauen und Patient:innen  $\geq 18$  Jahre sehr gering. Die Ergebnisse der multivariablen Subgruppenanalyse könnten hierdurch verzerrt sein und sollten als vorläufiger Hinweis auf Unterschiede betrachtet werden, die weitere Untersuchungen erfordern.

Rinderjugularvenenklappen zeigten in unserer Kohorte ein deutlich erhöhtes IE-Risiko. In der Cox-Regressionsanalyse waren die HR von Melody und Contegra Klappen besonders hoch bei Frauen, wohingegen die HR bei Männern niedriger waren. Somit scheint es, als würde die Risikoerhöhung durch Rinderjugularvenenklappen bei Frauen besonders stark ausgeprägt zu sein. Wenn auch nicht entsprechend stark ausgeprägt, scheint dies auch bei erwachsenen im Vergleich zu pädiatrischen Patient:innen der Fall zu sein. Eine höhere Anzahl an PVR erhöhte das IE-Risiko nur bei Männern und Patient:innen  $< 18$  Jahren.

Es wurde bereits vielfach berichtet, dass Frauen seltener an IE erkranken. Ein geschlechtsspezifisches IE-Risiko der verschiedenen PVR wurde bisher jedoch nicht untersucht. Leider können wir aufgrund der geringen IE-Zahlen die multivariable Analyse der Subgruppen nur bedingt berücksichtigen. Jedoch weisen die Ergebnisse auf ein besonders für Frauen erhöhtes Risiko durch die Implantation einer Rinderjugularvenenklappe hin. Die Studienlage macht deutlich, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bei Behandlungsstrategien allgemein berücksichtigt werden sollten. Inwiefern unsere geschlechtsspezifischen Ergebnisse tatsächlich klinische Relevanz haben, sollte in detaillierteren, vorzugsweise prospektiven Studien weiter untersucht werden. Ein breiteres Wissen könnte zu einem geschlechtsspezifischen klinischen Behandlungsansatz führen und damit das Outcome der Patient:innen verbessern.

## **4.10 Ein Ausblick**

### **4.10.1 Prävention der IE: Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien als Therapie bei Hochrisikopatient:innen?**

Die IE ist eine schwerwiegende Erkrankung und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher.(2) Aus diesem Grund sollte die Entstehung der Erkrankung mithilfe präventiver Maßnahmen verhindert werden. Lange wurde hierfür eine Antibiotikaprophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen oder anderen chirurgischen Eingriffen postuliert.(86) Grundlage dessen war die Annahme, dass hierdurch hervorgerufene transiente Bakteriämien ursächlich für die IE seien. Im Verlauf stellte sich heraus, dass bei täglichen Aktivitäten wie dem Zähneputzen oder Kauen viel häufiger wiederholte Bakteriämien auftreten.(87) Da in den meisten Studien kein kausaler Zusammenhang zwischen invasiven zahnärztlichen Eingriffen und IE-Erkrankungen festgestellt werden konnte, geht man heute davon aus, dass die Kumulation der geringgradigen Bakteriämien durch tägliche Aktivitäten eine viel größere Rolle in der Pathogenese spielt.(5, 88, 89) Aus diesem Grund wurden die Leitlinien überarbeitet und die weitgehende Empfehlung einer Antibiotikaprophylaxe zurückgezogen. Lediglich bei Patient:innen mit einem hohen IE-Risiko wird diese weiterhin empfohlen.(5) Es fehlt dadurch jedoch eine effektive Präventivtherapie der IE, welche die Erkrankung bei Hochrisikopatient:innen verhindern kann.

Wie oben beschrieben spielen Thrombozyten eine wichtige Rolle in der Entstehung einer IE. Innerhalb von Vegetationen sind Bakterien vor dem Immunsystem geschützt. Thrombozyten sind ein entscheidender Bestandteil von Vegetationen und sie erhöhen nachweislich die Adhärenz bestimmter Mikroorganismen an die Fibrinmatrix.(90, 91) Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass *Staphylococcus aureus* ausschließlich an die anhaftenden Thrombozyten bindet und Bakterien häufiger eine IE verursachen, wenn sie an Thrombozyten binden können. (92, 93) Eine langfristige Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung könnte bei Hochrisikopatient:innen die Bildung von Thromben verhindern und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer IE verringern.

Einige *in vivo* und *in vitro* Studien haben die Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation als präventiven Ansatz in der Therapie der IE weitergehend untersucht. So konnte durch die doppelte Plättchenhemmung mit Aspirin und Ticagrelor eine Reduktion der Adhärenz von *S. aureus* an den PVR um das Dreifache nachgewiesen werden.(92) Des Weiteren führte die Kombination aus Aspirin und Ticlopidin sowie die Einnahme von Abciximab zu einer signifikanten Reduktion der IE-Erkrankungen durch *S. aureus* und *S. gordonii*.(94) Auch Dabigatran schützte signifikant vor einer Endokarditisinfektion durch *S. aureus* und führte zu einer Verringerung der Virulenz und Ausmaß der Infektion.(94, 95)

Eine Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie und/oder Antikoagulation scheint ein realistischer Ansatz zu sein, um eine IE und die damit verbundenen Komplikationen zu verhindern. Bisher fehlen jedoch klinische Studien, die eine präventive Wirkung der Therapie beim Menschen zeigen. Auch sollte der eventuelle Vorteil der Therapie gegen das Risiko einer erhöhten Blutungsneigung abgewogen werden.

#### **4.10.2 „Tissue engineering“ und dezelluklarisierte Klappen – die Zukunft der Klappenersätze?**

Mechanische Klappenersätze haben den Vorteil einer sehr langen Haltbarkeit, haben jedoch ein höheres Thromboembolierisiko und es bedarf einer lebenslangen Antikoagulation nach der Operation. Aus diesem Grund wird bei Kindern und jungen Erwachsenen der Klappenersatz mittels Homo- und Heterografts für die Rekonstruktion

des RVOT bevorzugt. Die Lebensdauer dieser sogenannten biologischen Klappenersätze ist jedoch insbesondere bei jüngeren Patient:innen durch vermehrte Degeneration und fehlendes Wachstumspotenzial begrenzt und es bedarf daher wiederholter Operationen im Verlauf.(22, 23, 96, 97) Die Degeneration wird vor allem auf die im Klappengewebe verbleibenden Zellen zurückgeführt. Das Immunsystem reagiert auf die Antigene des Fremdmaterials mit einer chronischen Entzündungsreaktion mit daraus resultierenden Funktionsstörungen des Klappenersatzes.(98, 99)

„Tissue Engineering“ bezeichnet die Zucht von Geweben im Labor. Als Alternativen zu den herkömmlichen Klappenersätzen wurden mittels Tissue Engineering aus Zellen des/der Patient:in hergestellte Herzklappenprothesen konstruiert. Man erhoffte sich eine geringere oder ausbleibende Immunantwort auf das Gewebe und ein Mitwachsen des Klappenersatzes mit dem kindlichen Herzen.(99, 100) Sie zeigten jedoch bisher keinen Erfolg in der klinischen Anwendung.(101) Daraufhin wurde ein Verfahren entwickelt, vorhandene biologische Gerüste von menschlichen und tierischen Herzklappen im Labor von ihren Zellen zu befreien, so dass lediglich das Bindegewebsgerüst bestehen bleibt. Ursprünglich wurde versucht, die dezellularisierten Klappen anschließend *in vitro* mit autologen Stammzellen zu besiedeln.(25) Mittlerweile wurde dieser Verfahrensschritt verlassen, weil in Tiermodellen und im Verlauf auch im menschlichen Herzen eine spontane Re-Besiedlung durch körpereigene Zellen beobachtet wurde.(102-104)

Dezellularisierte Heterografts erwiesen sich in der klinischen Praxis als wenig stabil.(105) Die dezellularisierten homologen Klappenersätze zeigten hingegen als PVR vielversprechende früh- und mittelfristige Ergebnisse bei Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern.(105) So zeigen die ersten Ergebnisse der europäischen ESPOIR-Studie über einen Zeitraum von prospektiv bis zu 3 Jahren und retrospektiv im Mittel 5 Jahre für die dezellularisierten Homografts im Vergleich zu den herkömmlichen cryokonservierten Homografts und Rinderjugularvenenklappen signifikant weniger strukturelle Degeneration, welche mit einer deutlich verlängerten Lebensdauer der Prothesen einhergeht.(101) Auch in anderen Studien konnte eine geringere Explantations- und Reinterventionsrate festgestellt werden.(25, 100) Die Mortalitätsrate und die hämodynamischen Ergebnisse der Klappen zeigten sich als vergleichbar.(25, 100, 101) Wie erwartet konnte eine im Vergleich zu herkömmlichen Homografts und



Rinderjugularvenenklappen sehr viel geringer ausgeprägte Immunreaktionen (zellulär und Antikörper) nachgewiesen werden.(106-109)

Die dezellularisierten Klappen könnten einen weiteren Vorteil mit sich bringen. Während mechanische und biologische Herzklappen in der Regel kein Wachstumspotenzial aufweisen, könnten dezellularisierte Klappenprothesen mit dem Herzen des Kindes mitwachsen und müssten dadurch nicht nach wenigen Jahren gegen größere Prothesen ausgetauscht werden. So zeigte Cebotari et al. im Rahmen der ESPOIR-Studie erstmals ein anpassungsfähiges Wachstum der untersuchten dezellularisierten Klappen über eine mittlere Beobachtungszeit von zwei Jahren. (100)

Die dezellularisierten Klappenprothesen weisen ein mit herkömmlichen Homografts vergleichbares und damit auch signifikant niedrigeres IE-Risiko als Rinderjugularvenenklappen auf.(25) Wider Erwarten führt die geringer ausgeprägte Immunantwort bisher leider nicht zu einer Reduktion des Endokarditisrisikos gegenüber herkömmlichen Homografts.

Im Jahr 2002 wurde die erste dezellularisierte Klappe in ein menschliches Herz implantiert.(25) Auch in unserer Kohorte gab es fünf Patient:innen mit einer an der medizinischen Hochschule Hannover implantierten dezellularisierten homologen Klappe und weitere 37 mit dem dezellularisierten heterologen Matrix Patch und Matrix Patch plus. Die ersten Ergebnisse haben bereits gezeigt, dass die dezellularisierten Homografts als Ersatz der Pulmonalklappe eine vielversprechende Weiterentwicklung der herkömmlichen Methoden darstellen und viele Vorteile für die Patient:innen mit sich bringen. Auch wenn sich bisher keine Reduktion des Endokarditisrisikos durch das Verfahren gezeigt hat, bleiben die Daten aus Langzeitbeobachtungen abzuwarten.

## 5 Schlussfolgerungen und klinische Implikationen

Wir haben mit unserer großen deutschlandweiten multizentrischen Studie dazu beigetragen, die Inzidenz und das Risiko einer IE nach PVR verlässlicher einschätzen zu können. Es konnte gezeigt werden, dass auch in unserer großen Kohorte ein bedenkliches IE-Risiko bei den aus Rinderjugularvenen gefertigten Melody und Contegra Klappen besteht. Das Risiko nach einem interventionellen PVR war nicht höher als nach einem chirurgischen PVR. Weitere wichtige Risikofaktoren für IE waren das männliche Geschlecht und eine höhere Anzahl früherer PVR.

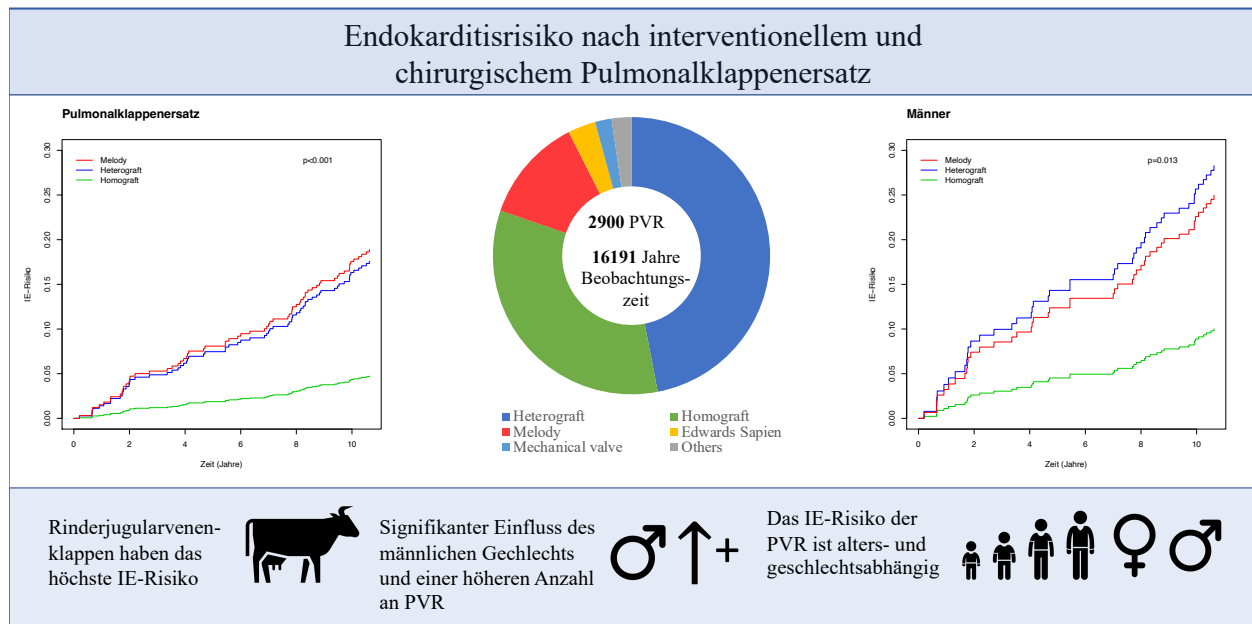
Der Ersatz der Pulmonalklappe durch einen Homograft ist die Methode der Wahl, um das Risiko einer IE zu minimieren, jedoch ist die Verfügbarkeit der Klappenprothesen von menschlichen Organspendern eingeschränkt. Mit Ausnahme der Contegra Klappen zeigten die anderen Heterografts kein signifikant höheres Risiko im Vergleich zu den Homografts. Somit sind bezüglich des IE-Risikos andere Heterografts eine fast unbegrenzt verfügbare und vergleichbare Wahl.

Die Vorteile eines interventionellen Klappenersatzes gegenüber der Operation am offenen Herzen sind eindeutig. Da sich das interventionelle und chirurgische Verfahren nicht in ihrem IE-Risiko unterscheiden, stellt der interventionelle Ansatz eine bedeutende Alternative dar. Die Edwards Sapien Klappe wies in unserer Studie und in der Literatur eine sehr geringe IE-Inzidenz auf und sollte daher die bevorzugte Wahl bei einem interventionellen Klappenersatz sein, wenn es die anatomischen Gegebenheiten und andere klinische Faktoren erlauben.

Weitere Grundlagenforschung ist erforderlich, um zu klären, warum

Rinderjugularvenenklappen das höchste IE-Risiko aufweisen, und zwar unabhängig davon, ob sie chirurgisch oder interventionell implantiert werden. Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Entscheidung über die Art des PVR auch auf dem Geschlecht und Alter des/der Patient:in basieren sollte, jedoch sind auch an dieser Stelle weitreichendere, vorzugsweise prospektive Studien erforderlich, um eindeutige Unterschiede und Handlungsempfehlungen aussprechen zu können.

Neben den herkömmlichen Pulmonalklappenersätzen bieten dezellularisierte Klappen eine vielversprechende Innovation und lassen auf eine bedeutende Besserung des Patient:innenoutcomes in den folgenden Jahren hoffen.



## Abbildung 11: Graphische Zusammenfassung

Quelle: eigene Darstellung

IE: infektiöse Endokarditis, PVR: Pulmonalklappenersatz

## 6 Limitationen

Unser Datensatz beinhaltet eine große Patient:innenzahl und eine lange Beobachtungszeit. Jedoch haben retrospektive registerbasierte Datenerfassungen immer den Nachteil, dass es zu teilweise lückenhaften Daten und damit zu einem Bias durch verminderte Dokumentation von Erkrankungen kommt. Der retrospektive Charakter der Studie kann somit als Einschränkung angesehen werden.

Die Größe der PVR war nur in 78,0 % der Fälle verfügbar. Unterschiedliche Fallzahlen und Beobachtungszeiträume können den Vergleich der PVR verzerrt haben. Die Edwards Sapien Klappe wurde seltener implantiert als Homografts, Heterografts und die Melody Klappe. Außerdem wurde sie bei Patient:innen mit größerem Ausflusstrakt verwendet, was durch einen größeren mittleren Durchmesser der implantierten Klappen angezeigt wird.

Unsere Studie war nicht darauf ausgelegt, neben den Patient:innencharakteristika und PVR Typen weitere Ursachen einer IE zu eruieren. Andere klinische Faktoren könnten

einen ebenso großen Einfluss auf die IE-Raten gehabt haben wie Unterschiede in der Klappenstruktur oder den Gewebemerkmale. Unterschiede der Hämodynamik des RVOT-Conduits vor der IE wie z. B. potenziell höhere Strömungsgeschwindigkeiten durch die Melody Klappe oder das Contegra Conduit lagen uns nicht vor und könnten insbesondere die Inzidenz der späten IE in unserer Studie erklären. Auch über die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien nach dem Eingriff oder über eventuelle Eintrittspforten der Erreger hatten wir keine Informationen. Aus diesen Gründen können wir über die Pathogenese der IE nur spekulieren und sie anhand anderer Studien diskutieren. Um andere Risikofaktoren zu eruieren oder Ursachen der unterschiedlichen Inzidenzen zu ermitteln, sollten weitere prospektive Studien durchgeführt werden.

In einigen IE-Fällen gab es keine Dokumentation der klinischen Befunde des/der Patient:in, die die Beteiligung des PVR/RVOT dokumentierten. In diesen Fällen wurde die IE als IE des PVR codiert, wenn die Diagnose einer den PVR betreffenden IE vom behandelnden Arzt gestellt wurde. In den meisten Fällen lagen uns jedoch genügend Informationen vor, um die Diagnose einer IE des PVR zu bestätigen. Wenn die vorliegenden Befunde gegen einen Befall des PVR sprachen, wurde die IE nicht als IE des PVR codiert und somit nicht in die Analyse einbezogen.

Die CI waren teilweise breit, was bei einer seltenen Erkrankung wie der IE im Zusammenhang mit dem RVOT-Conduit wahrscheinlich schwer zu vermeiden ist. Eine größere Studie mit mehr Fällen von IE ist erforderlich, um die Präzision der Schätzung zu erhöhen.

Die statistische Aussagekraft der multivariablen Cox-Regressionsanalyse hängt von der Anzahl der IE-Fälle ab und sollte pro Covariable nicht unter 10 liegen. Während unseres Studienzeitraums meldeten wir 68 bzw. 56 Fälle von IE, sodass nach der üblichen Faustregel maximal 6-7/5-6 Kovariablen akzeptabel sein sollten. In unserer Hauptanalyse haben wir vier Kovariablen einbezogen und damit die empfohlene Regel erfüllt. Trotz unserer großen Studienpopulation war die Zahl der IE-Ereignisse in den alters- und geschlechtsspezifischen Untergruppen sehr gering und die multivariablen Analysen enthielten mehr Covariablen als empfohlen. Daher könnten die Ergebnisse der multivariablen Subgruppenanalyse verzerrt sein und sollten als vorläufiger Hinweis auf Unterschiede betrachtet werden, die weitere Untersuchungen erfordern.

---

Die Pulmonalklappenendokarditis ist eine seltene Erkrankung und daher ist es schwierig, einen Datensatz von Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern und PVR mit einer größeren Anzahl von Ereignissen zu sammeln. Alters- und geschlechtsspezifische Analysen bedürfen weiterer Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Patient:innen. Diese Einschränkungen haben wir in den Tabellenlegenden und Ergebnissen erwähnt und erörtert.

## Literaturverzeichnis

1. W. Knirsch CRM, H.-J. Schäfers, H. Baumgartner, H.-H. Kramer. S2k-Leitlinie Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK); 2014 [10.11.2021]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-024I\\_S2k\\_Infektiöse\\_Endokarditis\\_Endokarditisprophylaxe\\_Kindes\\_Jugendalter\\_2014-01-abgelauen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-024I_S2k_Infektiöse_Endokarditis_Endokarditisprophylaxe_Kindes_Jugendalter_2014-01-abgelauen.pdf).
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA, American Heart Association Committee on Rheumatic Fever E, Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young CoCCoCS, Anesthesia, Stroke C. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86.
3. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, Lockhart PB, Pahl E, Schutze GE, Shulman ST, Willoughby R, Jr., American Heart Association Rheumatic Fever E, Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Y, the Council on C, Stroke N. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1487-515.
4. Brubert J, Cahill TJ, Prendergast BD. How to prevent infective endocarditis in 2020? Practical issues. *Kardiol Pol*. 2020;78(10):959-66.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, Task Force per il Trattamento dell'Endocardite Infettiva della Società Europea di C. [2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016;17(4):277-319.
6. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-93.
7. Dixon G, Christov G. Infective endocarditis in children: an update. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(3):257-67.
8. Hribernik I, Thomson J, Ho A, English K, Van Doorn C, Jaber O, Bentham J. Comparative analysis of surgical and percutaneous pulmonary valve implants over a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;61(3):572-9.
9. Balzer D. Pulmonary Valve Replacement for Tetralogy of Fallot. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2019;15(2):122-32.
10. Harald Bertram CR, Andreas Eicken, André Ruffer, Gerhard-Paul Diller. S2k-Leitlinie Fallot'sche Tetralogie: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V.; 2021 [16.01.2022]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-015I\\_S2k\\_Fallotsche-Tetralogie\\_2022-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-015I_S2k_Fallotsche-Tetralogie_2022-01.pdf).
11. Ruiz M. Bluebaby syndrom: Wikimedia Commons; 2006 [15.06.2022]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bluebaby\\_syndrom.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bluebaby_syndrom.svg).
12. Bertram H, Hofbeck M, Horke A. S2k-Leitlinie 023/019: Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS): Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

- und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK); 2015 [10.11.2021]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-019l\\_S2k\\_Pulmonalatresie\\_intaktes\\_Ventrikelseptum\\_PA-IVS\\_2015-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-019l_S2k_Pulmonalatresie_intaktes_Ventrikelseptum_PA-IVS_2015-06-abgelaufen.pdf).
13. Eicken A, Bertram H, Sachweh JS, Weil J. Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA-VSD): Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. ; 2012 [19.11.2021]. Available from: [https://www.dgpk.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/24%20LL%20Pulmonalatresie%20mit%20Ventrikelseptumdefekt.pdf](https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/24%20LL%20Pulmonalatresie%20mit%20Ventrikelseptumdefekt.pdf).
14. Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum: Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities; [15.06.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/pulmonaryatresia.html>.
15. Severe TOF / Pulmonary Atresia: Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities; [15.06.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/pulmonaryatresia.html>.
16. Nikolaus A. Haas ARf, Ina Michel-Behnke. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK) (2020) Truncus arteriosus communis (TAC). 29.02.2020.
17. Marshall T. Truncus arteriosus 2022 [15.06.2022]. Available from: [https://www.osmosis.org/learn/Truncus\\_arteriosus](https://www.osmosis.org/learn/Truncus_arteriosus).
18. Michel-Behnke I, Murin P, Sarikouch S. Kongenitale Aortenklappenstenose: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK); 2020 [13.03.2022]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-047l\\_S2k\\_Kongenitale-Aortenklappenstenose\\_2022-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-047l_S2k_Kongenitale-Aortenklappenstenose_2022-01.pdf).
19. Brown KN, Kanmanthareddy A. Aortic Valve Ross Operation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
20. Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, Peterson MD, Bonow RO, Yacoub MH, David TE, Bhatt DL. Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2018;72(22):2761-77.
21. BruceBlaus. Ross Procedure: Wikimedia Commons; 2017 [15.06.2022]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ross\\_Procedure.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ross_Procedure.png).
22. Emani SM. Options for prosthetic pulmonary valve replacement. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2012;15(1):34-7.
23. Yuan SM, Mishaly D, Shinfeld A, Raanani E. Right ventricular outflow tract reconstruction: valved conduit of choice and clinical outcomes. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008;9(4):327-37.
24. Ross DN, Somerville J. Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve. Lancet. 1966;2(7479):1446-7.
25. Sarikouch S, Horke A, Tudorache I, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Boethig D, Repin O, Maniuc L, Ciubotaru A, Haverich A, Cebotari S. Decellularized fresh homografts for pulmonary valve replacement: a decade of clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50(2):281-90.
26. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. Lancet. 2000;356(9239):1403-5.

27. Biernacka EK, Ruzylo W, Demkow M. Percutaneous pulmonary valve implantation - state of the art and Polish experience. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2017;13(1):3-9.
28. Lehner A, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R, Rodriguez SF, Fischer M. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: A meta-analysis. *J Cardiol*. 2019;74(3):197-205.
29. Berman DP, McElhinney DB, Vincent JA, Hellenbrand WE, Zahn EM. Feasibility and short-term outcomes of percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement in small (<30 kg) children with dysfunctional right ventricular outflow tract conduits. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):142-8.
30. Hascoet S, Martins JD, Baho H, Kadirova S, Pinto F, Paoli F, Bitar F, Haweleh AA, Uebing A, Acar P, Ghez O, Fraisse A. Percutaneous pulmonary valve implantation in small conduits: A multicenter experience. *Int J Cardiol*. 2018;254:64-8.
31. Shahanavaz S, Qureshi AM, Levi DS, Boudjemline Y, Peng LF, Martin MH, Bauser-Heaton H, Keeshan B, Asnes JD, Jones TK, Justino H, Aboulhosn JA, Gray RG, Nguyen H, Balzer DT, McElhinney DB. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement With the Melody Valve in Small Diameter Expandable Right Ventricular Outflow Tract Conduits. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(6):554-64.
32. Georgiev S, Tanase D, Ewert P, Meierhofer C, Hager A, von Ohain JP, Eicken A. Percutaneous pulmonary valve implantation in patients with dysfunction of a "native" right ventricular outflow tract - Mid-term results. *Int J Cardiol*. 2018;258:31-5.
33. Georgiev S, Ewert P, Eicken A, Hager A, Horer J, Cleuziou J, Meierhofer C, Tanase D. Munich Comparative Study: Prospective Long-Term Outcome of the Transcatheter Melody Valve Versus Surgical Pulmonary Bioprosthesis With Up to 12 Years of Follow-Up. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(7):e008963.
34. Herzklappenersatz: HerzZentrum Hirslanden Zürich; [15.01.2022]. Available from: <https://www.herzzentrum.ch/herz-und-gefaesschirurgie/herzklappenersatz/>.
35. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645.
36. Groning M, Tahri NB, Sondergaard L, Helvind M, Ersboll MK, Orbaek Andersen H. Infective endocarditis in right ventricular outflow tract conduits: a register-based comparison of homografts, Contegra grafts and Melody transcatheter valves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(1):87-93.
37. Haas NA, Bach S, Vcasna R, Laser KT, Sandica E, Blanz U, Jakob A, Dietl M, Fischer M, Kanaan M, Lehner A. The risk of bacterial endocarditis after percutaneous and surgical biological pulmonary valve implantation. *Int J Cardiol*. 2018;268:55-60.
38. Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Iserin L, Bonnet D, Boudjemline Y. Incidence and outcomes of right-sided endocarditis in patients with congenital heart disease after surgical or transcatheter pulmonary valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2253-9.
39. Van Dijck I, Budts W, Cools B, Eyskens B, Boshoff DE, Heying R, Frerich S, Vanagt WY, Troost E, Gewillig M. Infective endocarditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. *Heart*. 2015;101(10):788-93.
40. Abdelghani M, Nassif M, Blom NA, Van Mourik MS, Straver B, Koolbergen DR, Kluin J, Tijssen JG, Mulder BJM, Bouma BJ, de Winter RJ. Infective Endocarditis After Melody Valve Implantation in the Pulmonary Position: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(13).



41. McElhinney DB, Benson LN, Eicken A, Kreutzer J, Padera RF, Zahn EM. Infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement using the Melody valve: combined results of 3 prospective North American and European studies. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):292-300.
42. Buber J, Bergersen L, Lock JE, Gauvreau K, Esch JJ, Landzberg MJ, Valente AM, Sandora TJ, Marshall AC. Bloodstream infections occurring in patients with percutaneously implanted bioprosthetic pulmonary valve: a single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(3):301-10.
43. McElhinney DB, Sondergaard L, Armstrong AK, Bergersen L, Padera RF, Balzer DT, Lung TH, Berger F, Zahn EM, Gray RG, Hellenbrand WE, Kreutzer J, Eicken A, Jones TK, Ewert P. Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(22):2717-28.
44. Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Patel M, Boughenou FM, Iserin L, Bonnet D, Boudjemline Y. Incidence and predictors of Melody(R) valve endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(2):97-106.
45. Hascoet S, Mauri L, Claude C, Fournier E, Lourtet J, Riou JY, Brenot P, Petit J. Infective Endocarditis Risk After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation With the Melody and Sapien Valves. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(5):510-7.
46. Sharma A, Cote AT, Hosking MCK, Harris KC. A Systematic Review of Infective Endocarditis in Patients With Bovine Jugular Vein Valves Compared With Other Valve Types. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(14):1449-58.
47. Stammnitz C, Huscher D, Bauer UMM, Urban A, Nordmeyer J, Schubert S, Photiadis J, Berger F, Klaassen S, German Competence Network for Congenital Heart Defects I. Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(5):e022231.
48. Terry Therneau CC, Elizabeth Atkinson. Using Time Dependent Covariates and Time Dependent Coefficients in the Cox Model 2022 [27.05.2022]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/timedep.pdf>.
49. Lluri G, Levi DS, Miller E, Hageman A, Sinha S, Sadeghi S, Reemtsen B, Laks H, Biniwale R, Salem M, Fishbein GA, Aboulhosn J. Incidence and outcome of infective endocarditis following percutaneous versus surgical pulmonary valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(2):277-84.
50. O'Donnell C, Holloway R, Tilton E, Stirling J, Finucane K, Wilson N. Infective endocarditis following Melody valve implantation: comparison with a surgical cohort. *Cardiol Young.* 2017;27(2):294-301.
51. Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, AlJufan M, Carminati M, Kretschmar O, Uebing A, Dahnert I, Rohle R, Schneider H, Witsenburg M, Benson L, Gitter R, Bokenkamp R, Mahadevan V, Berger F. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J.* 2019;40(27):2255-64.
52. Cools B, Brown S, Budts W, Heying R, Troost E, Boshoff D, Eyskens B, Gewillig M. Up to 11 years of experience with the Melody valved stent in the right ventricular outflow tract. *EuroIntervention.* 2018;14(9):e988-e94.
53. Kenny D, Rhodes JF, Fleming GA, Kar S, Zahn EM, Vincent J, Shirali GS, Gorelick J, Fogel MA, Fahey JT, Kim DW, Babaliaros VC, Armstrong AK, Hijazi ZM. 3-Year Outcomes of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Conduit Failure in the Pulmonary Position From the COMPASSION Multicenter Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(19):1920-9.
54. Haas NA, Carere RG, Kretschmar O, Horlick E, Rodes-Cabau J, de Wolf D, Gewillig M, Mullen M, Lehner A, Deutsch C, Bramlage P, Ewert P. Early outcomes of

- percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve system. *Int J Cardiol.* 2018;250:86-91.
55. Haas NA, Moysich A, Neudorf U, Mortezaeian H, Abdel-Wahab M, Schneider H, De Wolf D, Petit J, Narayanswami S, Laser KT, Sandica E. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN() pulmonic valve: initial results in the first 22 patients. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(2):119-28.
56. Vergales JE, Wanchek T, Novicoff W, Kron IL, Lim DS. Cost-analysis of percutaneous pulmonary valve implantation compared to surgical pulmonary valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(7):1147-53.
57. Andresen B, Dohlen G, Diep LM, Lindberg H, Fosse E, Andersen MH. Psychosocial and clinical outcomes of percutaneous versus surgical pulmonary valve implantation. *Open Heart.* 2018;5(1):e000758.
58. Schneider H, Vogt M, Boekenkamp R, Hoerer J, Eicken A, Foth R, Kriebel T, Paul T, Sigler M. Melody transcatheter valve: Histopathology and clinical implications of nine explanted devices. *International journal of cardiology.* 2015;189:124-31.
59. Hascoet S, Dalla Pozza R, Bentham J, Carere RG, Kanaan M, Ewert P, Biernacka EK, Kretschmar O, Deutsch C, Lecerf F, Lehner A, Kantzis M, Kurucova J, Thoenes M, Bramlage P, Haas NA. Early outcomes of percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN 3 transcatheter heart valve system. *EuroIntervention.* 2019;14(13):1378-85.
60. Lehner A, Dashkalova T, Ulrich S, Fernandez Rodriguez S, Mandilaras G, Jakob A, Dalla-Pozza R, Fischer M, Schneider H, Tarusinov G, Kampmann C, Hofbeck M, Dahnert I, Kanaan M, Haas NA. Intermediate outcomes of transcatheter pulmonary valve replacement with the Edwards Sapien 3 valve - German experience. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(9):829-34.
61. Wilson WM, Benson LN, Osten MD, Shah A, Horlick EM. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement With the Edwards Sapien System: The Toronto Experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(14):1819-27.
62. Demkow M, Ruzyllo W, Biernacka EK, Kalinczuk L, Spiewak M, Kowalski M, Sitkowska E, Kusmierczyk M, Rozanski J, Banas S, Chmielak Z, Hoffman P. Percutaneous Edwards SAPIEN() valve implantation for significant pulmonary regurgitation after previous surgical repair with a right ventricular outflow patch. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(3):474-81.
63. Patel M, Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Iserin L, Boudjemline Y. Percutaneous pulmonary valve endocarditis: incidence, prevention and management. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(11):615-24.
64. Mery CM, Guzman-Pruneda FA, De Leon LE, Zhang W, Terwelp MD, Bocchini CE, Adachi I, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD, Jr. Risk factors for development of endocarditis and reintervention in patients undergoing right ventricle to pulmonary artery valved conduit placement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(2):432-9, 41 e1-2.
65. Ugaki S, Rutledge J, Al Aklabi M, Ross DB, Adatia I, Rebeyka IM. An increased incidence of conduit endocarditis in patients receiving bovine jugular vein grafts compared to cryopreserved homograft for right ventricular outflow reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):140-6.
66. Jalal Z, Galmiche L, Beloin C, Boudjemline Y. Impact of percutaneous pulmonary valve implantation procedural steps on leaflets histology and mechanical behaviour: An in vitro study. *Archives of cardiovascular diseases.* 2016;109(8-9):465-75.
67. Jalal Z, Galmiche L, Lebeaux D, Villemain O, Brugada G, Patel M, Ghigo JM, Beloin C, Boudjemline Y. Selective propensity of bovine jugular vein material to

- bacterial adhesions: An in-vitro study. *International journal of cardiology*. 2015;198:201-5.
68. Veloso TR, Claes J, Van Kerckhoven S, Ditkowski B, Hurtado-Aguilar LG, Jockenhoevel S, Mela P, Jashari R, Gewillig M, Hoylaerts MF, Meyns B, Heying R. Bacterial adherence to graft tissues in static and flow conditions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):325-32 e4.
69. Bodnar E, Olsen EG, Ross DN. Observations on glutaraldehyde-treated heterologous cardiac valves. *Thorax*. 1979;34(6):794-800.
70. Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, Rayner DC, Korbitt GS, Churchill TA, Rajotte RV, Koshal A, Ross DB. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation*. 2006;114(4):318-27.
71. Cunanan CM, Cabiling CM, Dinh TT, Shen SH, Tran-Hata P, Rutledge JH, 3rd, Fishbein MC. Tissue characterization and calcification potential of commercial bioprosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(5 Suppl):S417-21.
72. Uebing A, Rigby ML. The problem of infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve implantation. *Heart*. 2015;101(10):749-51.
73. Malekzadeh-Milani S, Houeijeh A, Jalal Z, Hascoet S, Bakloul M, Aldebert P, Piechaud JF, Heitz F, Bouvaist H, Dauphin C, Guerin P, Villemain O, Petit J, Godart F, Thambo JB, Boudjemline Y, French working group of Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease P. French national survey on infective endocarditis and the Melody valve in percutaneous pulmonary valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(8-9):497-506.
74. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH, International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study I. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):463-73.
75. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regensteiner JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565-82.
76. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(21):2619-23.
77. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, Luepker RV. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(5):862-8.
78. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B, Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(1):5-115.
79. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation*. 2019;139(8):1025-35.

80. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, Lavoie KL, Daskupta K, Rabi D, Humphries KH, Norris CM, Thanassoulis G, Behloul H, Pilote L, Investigators G-P. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):127-35.
81. Hagdorn QAJ, Beurskens NEG, Gorter TM, Eshuis G, Hillege HL, Lui GK, Ceresnak SR, Chan FP, van Melle JP, Berger RMF, Willems TP. Sex differences in patients with repaired tetralogy of Fallot support a tailored approach for males and females: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(10):1997-2005.
82. D'Alto M, Budts W, Diller GP, Mulder B, Egidy Assenza G, Oreto L, Ciliberti P, Bassareo PP, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Does gender affect the prognosis and risk of complications in patients with congenital heart disease in the modern era? *Int J Cardiol*. 2019;290:156-61.
83. Engelfriet P, Mulder BJ. Gender differences in adult congenital heart disease. *Neth Heart J*. 2009;17(11):414-7.
84. Warnes CA. Sex differences in congenital heart disease: should a woman be more like a man? *Circulation*. 2008;118(1):3-5.
85. Decter D, Patel K, Doshi R. Characteristics and Gender Difference With Transcatheter Pulmonary Valve Replacement: An Analysis of 960 Hospitalisations from the National Inpatient Sample. *Heart Lung Circ*. 2019;28(2):e7-e9.
86. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):225-32.
87. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008;117(24):3118-25.
88. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet*. 1992;339(8786):135-9.
89. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 1998;129(10):761-9.
90. Thompson J, Meddens MJ, Thorig L, van Furth R. The role of bacterial adherence in the pathogenesis of infective endocarditis. *Infection*. 1982;10(3):196-8.
91. Habib A, Baddour LM, Sohail MR. Impact of antiplatelet therapy on clinical manifestations and outcomes of cardiovascular infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(4):347-52.
92. Ditkowski B, Bezulska-Ditkowska M, Jashari R, Baatsen P, Moreillon P, Rega F, Veloso TR, Hoylaerts MF, Heying R, Congenital C, Cardiac Surgery G. Antiplatelet therapy abrogates platelet-assisted *Staphylococcus aureus* infectivity of biological heart valve conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(6):e457-e72.
93. Sullam PM, Bayer AS, Foss WM, Cheung AL. Diminished platelet binding in vitro by *Staphylococcus aureus* is associated with reduced virulence in a rabbit model of infective endocarditis. *Infect Immun*. 1996;64(12):4915-21.
94. Veloso TR, Que YA, Chaouch A, Giddey M, Vouillamoz J, Rousson V, Moreillon P, Entenza JM. Prophylaxis of experimental endocarditis with antiplatelet and antithrombin agents: a role for long-term prevention of infective endocarditis in humans? *J Infect Dis*. 2015;211(1):72-9.

95. Vanassche T, Verhaegen J, Peetermans WE, J VANR, Cheng A, Schneewind O, Hoylaerts MF, Verhamme P. Inhibition of staphylothrombin by dabigatran reduces *Staphylococcus aureus* virulence. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2436-46.
96. Kidane AG, Burriesci G, Cornejo P, Dooley A, Sarkar S, Bonhoeffer P, Edirisinghe M, Seifalian AM. Current developments and future prospects for heart valve replacement therapy. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;88(1):290-303.
97. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227.
98. Shaddy RE, Hunter DD, Osborn KA, Lambert LM, Minich LL, Hawkins JA, McGough EC, Fuller TC. Prospective analysis of HLA immunogenicity of cryopreserved valved allografts used in pediatric heart surgery. *Circulation*. 1996;94(5):1063-7.
99. Baraki H, Tudorache I, Braun M, Hoffler K, Gorler A, Lichtenberg A, Bara C, Calistru A, Brandes G, Hewicker-Trautwein M, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Orthotopic replacement of the aortic valve with decellularized allograft in a sheep model. *Biomaterials*. 2009;30(31):6240-6.
100. Cebotari S, Tudorache I, Ciubotaru A, Boethig D, Sarikouch S, Goerler A, Lichtenberg A, Cheptanaru E, Barnaciuc S, Cazacu A, Maliga O, Repin O, Maniuc L, Breymann T, Haverich A. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl):S115-23.
101. Boethig D, Horke A, Hazekamp M, Meyns B, Rega F, Van Puyvelde J, Hubler M, Schmiady M, Ciubotaru A, Stellin G, Padalino M, Tsang V, Jashari R, Bobylev D, Tudorache I, Cebotari S, Haverich A, Sarikouch S. A European study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement: initial results from the prospective ESPOIR Trial and ESPOIR Registry datadagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(3):503-9.
102. Theodoridis K, Tudorache I, Calistru A, Cebotari S, Meyer T, Sarikouch S, Bara C, Brehm R, Haverich A, Hilfiker A. Successful matrix guided tissue regeneration of decellularized pulmonary heart valve allografts in elderly sheep. *Biomaterials*. 2015;52:221-8.
103. Sarikouch S, Theodoridis K, Hilfiker A, Boethig D, Laufer G, Andreas M, Cebotari S, Tudorache I, Bobylev D, Neubert L, Teiken K, Robertus JL, Jonigk D, Beerbaum P, Haverich A, Horke A. Early Insight Into In Vivo Recellularization of Cell-Free Allogenic Heart Valves. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(2):581-9.
104. Dohmen PM, da Costa F, Yoshi S, Lopes SV, da Souza FP, Vilani R, Wouk AF, da Costa M, Konertz W. Histological evaluation of tissue-engineered heart valves implanted in the juvenile sheep model: is there a need for in-vitro seeding? *J Heart Valve Dis*. 2006;15(6):823-9.
105. Neumann A, Cebotari S, Tudorache I, Haverich A, Sarikouch S. Heart valve engineering: decellularized allograft matrices in clinical practice. *Biomed Tech (Berl)*. 2013;58(5):453-6.
106. Kneib C, von Glehn CQ, Costa FD, Costa MT, Susin MF. Evaluation of humoral immune response to donor HLA after implantation of cellularized versus decellularized human heart valve allografts. *Tissue Antigens*. 2012;80(2):165-74.
107. da Costa FD, Dohmen PM, Duarte D, von Glenn C, Lopes SV, Filho HH, da Costa MB, Konertz W. Immunological and echocardiographic evaluation of

---

decellularized versus cryopreserved allografts during the Ross operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(4):572-8.

108. Neumann A, Sarikouch S, Breyman T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Bertram H, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(5-6):1003-11.

109. Boer U, Schridde A, Anssar M, Klingenberg M, Sarikouch S, Dellmann A, Harringer W, Haverich A, Wilhelmi M. The immune response to crosslinked tissue is reduced in decellularized xenogeneic and absent in decellularized allogeneic heart valves. *Int J Artif Organs.* 2015;38(4):199-209.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Clara Stammnitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risikofaktoren einer infektiösen Endokarditis nach Pulmonalklappenersatz bei Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern“ (deutsch)/„Risk factors of infective endocarditis after pulmonary valve replacement in patients with congenital heart defects“ (englisch) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung

Clara Stammnitz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### Publikation 1:

#### Autor\*innen:

Clara Stammnitz ; Dörte Huscher , PhD; Ulrike M. M. Bauer, MD; Aleksandra Urban; Johannes Nordmeyer, MD, PhD; Stephan Schubert , MD; Joachim Photiadis, MD; Felix Berger , MD; Sabine Klaassen , MD; on behalf of the German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators\*

#### Titel:

Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement

#### Zeitschrift:

Journal of the American Heart Association

#### Erscheinungsjahr:

2022

#### Beitrag im Einzelnen:

Ich habe die Daten vom Nationalen Register für angeborene Herzfehler e.V. (Berlin, Deutschland) zur Verfügung gestellt bekommen. Das Register ist die epidemiologische Datenbank des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler, ein seit 2003 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes nationales Forschungsprojekt. Im Register werden die kardiale Hauptdiagnose, begleitende kardiale Anomalien und kardiale Interventionen und Operationen sowie extrakardiale Diagnosen und erworbene Krankheiten erfasst. Die Daten wurden durch Mitarbeitende des Registers aus Arztbriefen zusammengetragen und in das System eingetragen. Ich habe den Zugriff auf die Daten des Registers zur Verfügung gestellt bekommen und die der Publikation zugrunde liegenden Daten eigenständig mit gelegentlicher Unterstützung der Mitarbeitenden des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler aus dem System zusammengetragen. Die Daten wurden durch mich anhand der zur Verfügung stehenden Arztbriefe sorgfältig auf ihre Richtigkeit geprüft. Die Aufbereitung



der Daten in Tabellenform wurde durch mich durchgeführt. Die sich daran anschließenden Datenanalysen und statistischen Auswertungen erfolgten durch mich mit fachlicher Unterstützung von Dr. Dörte Huscher aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Das Manuskript entstand in einer Zusammenarbeit aus Prof. Dr. med. Sabine Klaassen und mir. Es wurden des Weiteren Korrekturen von Dr. Dörte Huscher einbezogen. Alle Tabellen und Grafiken für die Publikation habe ich erstellt. Alle zugrunde liegenden Analysen habe ich durchgeführt. Das Einreichen des Manuskripts im Journal erfolgte durch Prof. Dr. Sabine Klaassen. Gemeinsam mit Prof. Dr. Sabine Klaassen erfolgte die Überarbeitung des Manuskripts nach den Vorgaben der Reviewer. Alle hierfür notwendigen statistischen Analysen wurden durch mich durchgeführt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected  
 Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 141 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Cardiology	11,539	32.419	0.022990
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	81,447	29.983	0.141060
3	CIRCULATION	190,210	29.690	0.200030
4	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	125,873	24.094	0.177000
5	CIRCULATION RESEARCH	65,425	17.367	0.068900
6	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	5,629	17.165	0.005290
7	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	17,114	15.534	0.027740
8	JACC-Cardiovascular Imaging	14,398	14.805	0.032190
9	JAMA Cardiology	11,453	14.676	0.036150
10	JACC-Heart Failure	6,212	12.035	0.019320
11	JACC-Cardiovascular Interventions	15,448	11.195	0.035240
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	26,765	10.787	0.019070
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	15,107	10.247	0.021660
14	Cardiovascular Diabetology	8,782	9.951	0.012280
15	Circulation-Heart Failure	9,005	8.790	0.016490
16	JACC-Basic to Translational Science	1,842	8.648	0.005140
17	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	5,799	8.194	0.006870
18	European Journal of Preventive Cardiology	8,287	7.804	0.014250
19	Circulation-Cardiovascular Imaging	7,640	7.792	0.015510
20	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	8,423	6.875	0.020790

## Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	3,542	6.677	0.004230
22	European Heart Journal- Cardiovascular Pharmacotherapy	919	6.617	0.002480
23	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	8,834	6.568	0.015230
24	Circulation- Cardiovascular Interventions	6,530	6.546	0.014270
25	EuroIntervention	7,160	6.534	0.014970
26	JACC-Clinical Electrophysiology	2,801	6.375	0.009790
27	HEART RHYTHM	16,459	6.343	0.025740
28	JACC: CardioOncology	267	6.250	0.000230
29	Circulation-Genomic and Precision Medicine	858	6.054	0.003910
30	Frontiers in Cardiovascular Medicine	3,172	6.050	0.007630
31	HEART	22,182	5.994	0.028490
32	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	5,882	5.952	0.005390
33	Circulation- Cardiovascular Quality and Outcomes	6,318	5.882	0.013260
34	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	6,604	5.712	0.008690
35	Journal of the American Heart Association	26,960	5.501	0.075700
36	Clinical Research in Cardiology	5,218	5.460	0.007940
37	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	6,935	5.364	0.010460
38	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	14,150	5.251	0.018650
39	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	8,782	5.223	0.015090
40	EUROPACE	12,468	5.214	0.021850

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"




2

# Druckexemplar der Originalpublikation “Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement”

Journal of the American Heart Association

## ORIGINAL RESEARCH

# Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement

Clara Stammnitz , Dörte Huscher , PhD; Ulrike M. M. Bauer, MD; Aleksandra Urban; Johannes Nordmeyer, MD, PhD; Stephan Schubert , MD; Joachim Photiadis, MD; Felix Berger , MD; Sabine Klaassen , MD; on behalf of the German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators\*

**BACKGROUND:** Infective endocarditis (IE) after pulmonary valve replacements in congenital heart disease is a significant concern. This study aimed to identify specific long-term risk factors for IE after percutaneous pulmonary valve implantation or surgical pulmonary valve replacement.

**METHODS AND RESULTS:** All patients with congenital heart disease from the National Register for Congenital Heart Defects with at least 1 pulmonary valve replacement before January 2018 were included. A total of 1170 patients (56.3% men, median age at study inclusion 12 [interquartile range {Q1–Q3} 5–20 years]) received 1598 pulmonary valve replacements. IE occurred in 4.8% of patients during a follow-up of total 9397 patient-years (median 10 [Q1–Q3, 6–10] years per patient). After homograft implantation 7 of 558 (1.3%) patients developed IE, after heterograft implantation 31 of 723 (4.3%) patients, and after Melody valve implantation 18 of 241 (7.5%) patients. Edwards Sapien and mechanical valves were used less frequently and remained without IE. The incidence of IE in heterografts excluding Contegra valves was 7 of 278 (2.5%), whereas the incidence of IE in Contegra valves was 24 of 445 (5.4%). The risk of IE was not increased compared with homografts if Contegra valves were excluded from the heterografts (hazard ratio [HR], 2.60;  $P=0.075$ ). The risk of IE was increased for bovine jugular vein valves, Contegra valves (HR, 6.72;  $P<0.001$ ), and Melody valves (HR, 5.49;  $P<0.001$ ), but did not differ between Melody valves and Contegra valves (HR, 1.01;  $P=0.978$ ).

**CONCLUSIONS:** Bovine jugular vein valves have the highest risk of IE, irrespective of the mode of deployment, either surgical or percutaneous.

**Key Words:** adults ■ congenital heart disease ■ endocarditis ■ intervention ■ pediatrics ■ pulmonary valve ■ surgery

Percutaneous pulmonary valve implantation (PPVI) has become a routine practice and alternative to open-heart surgery in congenital heart disease (CHD).<sup>1–3</sup> Right ventricular outflow tract dysfunction frequently occurs in these patients because of the limited lifespan of the material. Surgical pulmonary valve replacement (SPVR) or PPVI for the reconstruction of

the right ventricular outflow tract with prosthetic valves increase the risk of infective endocarditis (IE). Several studies with smaller sized cohorts of a few hundred patients have evaluated the short and medium time risks of IE in both modalities.<sup>3–7</sup> The incidence of IE in PPVI has emerged as an increasing concern for follow-up of these patients.<sup>1,8–10</sup> Currently, 2 balloon-expandable

Correspondence to: Sabine Klaassen, MD, Experimental and Clinical Research Center (ECRC), a cooperation between the Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and the Charité - Universitätsmedizin Berlin, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin, Germany. E-mail: klaassen@mdc-berlin.de

\*A complete list of the German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators can be found in the Supplemental Material.

Supplemental Material is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.121.022231>

For Sources of Funding and Disclosures, see page 9.

© 2022 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

JAHA is available at: [www.ahajournals.org/journal/jaha](http://www.ahajournals.org/journal/jaha)

## CLINICAL PERSPECTIVE

### What Is New?

- To our knowledge, this nationwide, registry-based study is the largest retrospective analysis comparing the risk of infectious endocarditis (IE) after percutaneous pulmonary valve implantation or surgical pulmonary valve replacement in congenital heart disease.
- Bovine jugular vein valves had the highest risk of IE, irrespective of the mode of deployment, either surgical or percutaneous.
- In the multivariable analysis, the risk of IE was increased in the male sex, in patients with a higher number of previous pulmonary valve replacement and for bovine jugular vein valves (with a similar risk for Melody versus Contegra valves).

### What Are the Clinical Implications?

- In anticipating or avoiding the risk of IE in pulmonary valve replacement, the specific type of surgical pulmonary valve replacement and percutaneous pulmonary valve implantation should be considered.
- Surgical homograft replacement is associated with the lowest risk of IE and the surgical use of heterografts excluding Contegra valves does not increase the risk of IE significantly.
- The Melody valve has a high risk of IE that is inherent to bovine jugular vein valves and the interventional procedure per se does not impose a significant risk factor.

## Nonstandard Abbreviations and Acronyms

<b>BJV</b>	bovine jugular vein
<b>IE</b>	infective endocarditis
<b>PPVI</b>	percutaneous pulmonary valve implantation
<b>PVR</b>	pulmonary valve replacement
<b>RV-to-PA</b>	right ventricle to pulmonary artery
<b>SPVR</b>	surgical pulmonary valve replacement

devices are available for PPVI: the Melody and the Edwards Sapien valve.<sup>3,5,11</sup> Despite its advantages as a less invasive procedure for right ventricular outflow tract dysfunction, recent studies suggest that IE is more common in Melody valves, compared with homografts.<sup>4-6</sup> Moreover, IE was noticed more frequently in patients with Contegra valves, compared with homografts.<sup>4-6</sup> As both, the Melody valve and the Contegra conduit use bovine jugular vein (BJV) tissue,

the use of BJV in general might be critical to the incidence of IE.<sup>12,13</sup> In a systematic search of published research comparing BJV valves with other valve types a higher incidence of IE was found for BJV valves.<sup>14</sup> Registries or databases with comparable large cohorts are limited.<sup>3</sup> In particular, how risk factors differ between patients of different sexes and ages has not yet been sufficiently examined and studies have produced conflicting results.<sup>4-6</sup>

The aim of this nationwide registry-based study was to investigate the long-term incidence of IE in pulmonary valve replacement (PVR) in a large-sized cohort. We sought to identify which clinical baseline characteristics, modes of replacement, number of replacements, and valve types increased the risk of IE. Specifically, we addressed the question of how sex and age affect this pathology.

## METHODS

### Study Design and Patient Selection

The German NR-CHD (National Register for Congenital Heart Defects) provides a nationwide database with a uniquely large population of patients with CHD. The German NR-CHD represents a community-based population, not primarily recruiting from tertiary centers.<sup>15</sup> The main cardiac diagnosis, all concurrent cardiac anomalies as well as all performed cardiac interventions and operations are recorded in a database using the International Pediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) published by the International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease (ISNPCHD; <http://www.ipccc.net>). In addition, extracardiac diagnoses and acquired diseases are recorded using the *International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)* code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) published by the World Health Organization (WHO; <http://www.who.int/classifications/icd/en/>). At the time of screening 51 119 patients were included in the register. Approval by the appropriate Ethics Committee was obtained (Ethikkommission Berlin, Charité, E/KN 14-01-1999). All patients and parents/guardians of patients aged <18 years gave written informed consent.

All patients with CHD with at least 1 SPVR or PPVI before January 1, 2018 were considered for the study. Cases of pulmonary valve-related IE were recorded from January 1, 2007 to December 31, 2017. Patient selection is depicted in Figure S1.

### Follow-Up

All patients were followed-up after PVR by data submitted to the NR-CHD. In cases of patients with PVR implantation before January 1, 2007, the time from

implantation to this start date of the observation period was not included in the follow-up. The combined end point was reached when grafts were infected or explanted, or the patient was deceased.

## Outcome Definitions

All data and supporting materials are available within the article and the supplementary material.

Every report of a definite or possible IE of patients with PVR was reviewed for the diagnosis and conduit type. The diagnosis of IE was made according to the gold standard, the modified Duke criteria, in the participating centers.<sup>16,17</sup> Only cases with evidence of IE related to the right ventricle–pulmonary artery (RV-to-PA) conduit were evaluated, and only the first incidence of IE was considered. One patient had 2 IEs during the study period. Data were conceived starting from the time of PVR.

## Statistical Analysis

Continuous variables are presented with median and interquartile range (Q1–Q3). For categorical variables, counts and percentages are shown. Between-group (different PVR types) differences in sex, IE incidences, number of previous PVR (divided into the groups 0 and  $\geq 1$ ), and pathogens (divided into Staphylococci and other pathogens) were assessed using the Pearson  $\chi^2$  test. When  $>20\%$  of the expected counts were  $<5$ , we used Fisher exact test instead. The comparison of the PVR size, age (at implantation, at first PVR, at study inclusion, at IE), the follow-up time, time between PVR and IE, between IE and next PVR, and between first PVR and IE was performed using the Kruskal–Wallis test. IE frequencies were calculated separately for each type of PVR as standardized incidence rates. The impact of the PVR and other patient characteristics on the occurrence of IE was evaluated using a Cox-regression model with time-dependent covariates. As many patients had several different PVR over time, this model helped to determine the influence of the different PVR incorporating all available information of changing PVR of every patient. The selection of variables for the multivariable Cox-regression was based on medical relevance: type of PVR (time-dependent), sex, age at study inclusion (continuous variable), and number of previous PVR. For Cox-regression, PVR types without a single event could not be considered as factors in the analysis. As sensitivity analysis, we then divided the patients into groups according to sex and age at study inclusion and repeated the Cox-regression analyses for these subgroups.

All Cox-regression models were performed with right censoring. Simple Kaplan–Meier curves were generated to depict the IE free survival by PVR up to 11 years of observation including multiple PVR of each patient, which were weighted accordingly. The impact

of the IE on the survival of the patients was evaluated using a Cox-regression model with time-dependent covariates adjusted for the other potential impact factors PVR type, sex, number of previous PVR, and age at study inclusion.

*P* values of  $\leq 0.05$  were considered statistically significant; no adjustment for multiple testing was done. Cox-regression and Kaplan–Meier analyses were performed using the “survival” and “survminer” package in R version 3.6.1 (2019-07-05), R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>). All other statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics version 25.0. Armonk, NY (IBM Corp).

## RESULTS

### Characteristics of Study Population With PVR

A total of 1598 PVR, comprising SPVR and PPVI, were implanted in 1170 patients before January 1, 2018 (Figure S1, Table 1). Melody valves and Edwards Sapien valves were used for PPVI. The SPVR group included aortic and pulmonary homografts, heterografts (Contegra conduits and other heterografts such as bioprosthetic valved conduits with pericardial bovine or porcine material), or mechanical valves (Table S1). Overall, 1096 patients underwent 1305 SPVR and 279 patients underwent 293 PPVI. The most frequent underlying CHD was Tetralogy of Fallot (376 patients, 32.1%), followed by common arterial trunk (156 patients, 13.3%), and congenital aortic valvar stenosis undergoing the Ross procedure (95 patients, 8.1%) (Table S2); 659 patients were males (56.3%) (Table 1). Median (Q1–Q3) age at study inclusion was 12 (5–20) years; 67.7% of patients were aged  $<18$  years, and 32.3% were  $\geq 18$  years. By the end of the study 47.1% of the patients had received 1 PVR, 33.5% received 2, 14.5% received 3, 3.9% received 4, 0.8% received 5, and 0.2% received 6 PVR; 18 patients (1.5%) were deceased. Total follow-up was 9397 years (per patient median 10 years). Follow-up for Contegra valves was 2311 years (median 5 years), for heterografts excluding Contegra valves 1423 (median 5 years), for homografts 3613 years (median 7 years), for Melody valves 1001 years (median 4 years), for Edwards Sapien valves 179 years (median 3.5 years), and for mechanical valves 206 years (median 10 years) (Table 1). For 1116 of 1170 patients and 1375 of 1598 PVR the data collection was complete for a 2-year follow-up.

### Clinical Characteristics of Patients With IE

Overall, pulmonary valve–related IE occurred in 56 of 1170 patients (4.8%) after a median follow-up of 10 years (Tables 1 and 2). Twelve patients had early

# Druckexemplar der Originalpublikation "Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement"

Stammnitz et al

Endocarditis Risk in Pulmonary Valve Replacement

Downloaded from <https://ahajournals.org> by on February 18, 2022

**Table 1. Study Population**

	PPVI			SPVR						P value*
	Patients	Total	Melody	Edwards Sapien	Total	Heterograft excluding Contegra	Contegra	Homograft	Mechanical valve	
No. of PVR, n (%)	1598 (100)	293 (18.3)	241 (15.1)	52 (3.3)	1305 (81.7)	278 (17.4)	445 (27.8)	558 (34.9)	24 (1.5)	
No. of patients, n (%) <sup>†</sup>	1170 (100)	279 (23.9)	230 (19.7)	52 (4.4)	1096 (93.7)	251 (21.5)	403 (34.4)	523 (44.7)	24 (2.1)	
Male sex, n (% of patients)	659 (56.3)	169 (60.6)	138 (60.0)	33 (63.5)	622 (59.8)	140 (55.8)	242 (60.0)	297 (56.8)	8 (33.3)	0.088
Age at implantation of PVR, y <sup>‡</sup>	11 (4–17)	17 (13–26)	16 (13–24)	19 (13–29)	9 (3–16)	12 (5–19)	4 (0–9)	12 (5–18)	17 (9–22)	<0.001
PVR size, mm <sup>§</sup>	20 (17–23)	22 (20–22)	21.5 (20–22)	23 (23–26)	20 (16–23)	22 (19–25)	16 (14–20)	22 (20–24)	23 (21–25)	<0.001
IE, n (%)	56 (4.8)	18 (6.1) <sup>¶</sup>	18 (7.5) <sup>¶</sup>	0	38 (2.9) <sup>¶</sup>	7 (2.5) <sup>¶</sup>	24 (5.4) <sup>¶</sup>	7 (1.3) <sup>¶</sup>	0	<0.001
Previous PVR <sup>†</sup>	0 (0–1)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	<0.001
Age at first PVR, y <sup>‡</sup>	5 (0–14)	4 (0–12)	4 (0–11)	10 (0–18)	5 (0–14)	6 (0–17)	1 (0–6)	6 (1–15)	11.5 (4–19)	<0.001
Age at study inclusion, y <sup>‡</sup>	12 (5–20)	13 (8–20)	13 (8–20)	13.5 (8.5–24)	12 (5–20)	12 (5–19)	5 (1–10)	16 (9–22)	22.5 (17–32)	<0.001
<18 y at study inclusion, n (%)	792 (67.7)	191 (68.5)	160 (69.6)	32 (61.5)	749 (68.3)	174 (69.3)	372 (92.3)	294 (56.2)	7 (29.2)	
≥18 y at study inclusion, n (%)	378 (32.3)	88 (31.5)	70 (30.4)	20 (38.5)	347 (31.7)	77 (30.7)	31 (7.7)	229 (43.8)	17 (70.8)	
Follow-up, y <sup>‡</sup>	10 (6–10) <sup>  </sup>	4 (2–6) <sup>¶</sup>	4 (2–6) <sup>¶</sup>	3.5 (2–5) <sup>¶</sup>	6 (3–10) <sup>¶</sup>	5 (2–8) <sup>¶</sup>	5 (2–8) <sup>¶</sup>	7 (4–10) <sup>¶</sup>	10 (6–10) <sup>¶</sup>	<0.001
Patient-years of follow-up	9397 <sup>  </sup>	1180 <sup>¶</sup>	1001 <sup>¶</sup>	179 <sup>¶</sup>	7553 <sup>¶</sup>	1423 <sup>¶</sup>	2311 <sup>¶</sup>	3613 <sup>¶</sup>	206 <sup>¶</sup>	

IE indicates infective endocarditis; PPVI, percutaneous pulmonary valve implantation; FVR, pulmonary valve replacement; and SPVR, surgical pulmonary valve replacement.

<sup>†</sup>Melody, Edwards Sapien, heterografts excluding Contegra, Homografts, and mechanical valves were compared.

<sup>‡</sup>Some patients had different pulmonary valve replacement over the observation period.

<sup>§</sup>Median (interquartile range).

<sup>¶</sup>The pulmonary valve replacement size was known in 1247 (78.0%) of 1598 pulmonary valve replacement.

<sup>||</sup>Calculated based on the number of patients.

<sup>¶¶</sup>Calculated based on the number of pulmonary valve replacement.

# Druckexemplar der Originalpublikation “Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement”

Stammnitz et al

Endocarditis Risk in Pulmonary Valve Replacement

IE (within 12 months after PVR), and 44 patients had late IE (12 months after PVR); the median time interval (Q1–Q3) was 4 (1–6) years. After homograft implantation, 7 patients (1.3%) developed IE; after heterograft implantation 31 patients (4.3%), and after Melody valve implantation 18 patients (7.5%). The incidence of IE in heterografts excluding Contegra valves was 7 of 278 (2.5%). The incidence of IE in Contegra valves was 24 of 445 (5.4%). Edwards Sapien and mechanical valves were used less frequently and without IE throughout the study population. The Edwards Sapien valve was used in 3.3% of PVR and in a median follow-up time of 3.5 (2–5) years no case of IE occurred. The follow-up time for the Edwards Sapien valves was only somewhat shorter than for the Melody valve, 4 (2–6) years.

Nevertheless, Melody valves constituting 15.1% of PVR, had a higher incidence of IE of 7.5%.

The median (Q1–Q3) age at time of implantation of the IE affected PVR was 13.5 (9–20) years, and the median (Q1–Q3) age at time of IE was 16.5 (13–24) years. Of those aged <18 years at study inclusion and those aged ≥18 years, 5.3% and 3.7% developed IE, respectively. The most common pathogen was staphylococcus (32.1%), followed by streptococcus (26.8%) (Table 2, Table S3). In 14 cases (25%), no information about the pathogens was available. In 1 case, no pathogen could be detected (Table 2, Table S3). By the end of the study, 2 (3.6%) of the 56 patients were deceased, both had a Melody valve implanted. One of these patients died because of severe complications

**Table 2. Characteristics of Patients With IE After PVR**

	Patients	Melody	SPVR				P value*
			Total	Heterograft excluding Contegra	Contegra	Homograft	
Patients with IE/patients with PVR, n (%)	56/1170 (4.8)	18/230 (7.8)	38/1096 (3.5)	7/251 (2.8)	24/403 (6.0)	7/523 (1.3)	
PVR with IE/ number of PVR, n (%)	56/1598 (3.5)	18/241 (7.5)	38/1305 (2.9)	7/278 (2.5)	24/445 (5.4)	7/558 (1.3)	
Male sex, n (% of patients)	39 (69.6)	11 (61.1)	28 (73.7)	6 (85.7)	16 (66.7)	6 (85.7)	0.579
PVR size, mm <sup>1,2</sup>	20 (18–22)	19 (18–22)	20 (17–22)	25 (20–26)	20 (16–20)	21.5 (16.5–23)	0.071
Age at implantation of PVR, y <sup>1</sup>	13.5 (9–20)	16 (14–24)	11 (5–18)	18 (9–22)	9 (4–12)	18 (12–21)	0.002
Age at IE, y <sup>1</sup>	16.5 (13–24)	21.5 (16–29)	15 (11–21)	23 (13–27)	13 (9–18)	19 (12–32)	0.004
Time between PVR and IE, y <sup>1</sup>	4 (1–6)	5 (2–6)	3 (1–7)	5 (2–11)	3 (1–6)	0 (0–5.5)	0.231
Time between IE and next PVR, mo <sup>1</sup>	2 (0–8)	0 (0–2)	3 (0–12)	2 (0–25)	3 (0–12)	6 (1–26)	0.193
Previous PVR <sup>1</sup>	1 (0–2)	1 (1–2)	0 (0–1)	1 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–2)	0.006
Age at first PVR, y <sup>1</sup>	3.5 (0–12)	2.5 (0–9.5)	6 (0–12)	9 (1–16)	4 (0–10)	12 (0–21)	0.437
Time between first PVR and IE, y <sup>1</sup>	11 (3–16)	18 (13.5–21)	7.5 (2–13)	13 (7–15)	4 (2–11)	5.5 (0–15)	<0.001
Age at study inclusion, y <sup>1</sup>	12 (7–18)	14.5 (10–21.5)	10.5 (4.5–16)	16 (9–17)	9 (3–13)	12 (7–30)	0.039
<18 y at study inclusion, n (%)	42 (75.0)	11 (61.1)	31 (81.6)	6 (85.7)	21 (87.5)	4 (57.1)	
≥18 y at study inclusion, n (%)	14 (25.0)	7 (38.9)	7 (18.4)	1 (14.3)	3 (12.5)	3 (42.9)	
Pathogen <sup>§</sup>							0.014 <sup>  </sup>
Staphylococci, n (%)	18 (32.1)	11 (61.1)	7 (18.4)	1 (14.3)	4 (16.7)	2 (28.6)	
Streptococci, n (%)	15 (26.8)	5 (27.8)	10 (26.3)	3 (42.9)	7 (29.2)	0	
Other pathogens, n (%)	8 (14.3)	1 (5.6)	7 (18.4)	2 (28.6)	4 (16.7)	1 (14.3)	

IE indicates infective endocarditis; PVR, pulmonary valve replacement; and SPVR, surgical pulmonary valve replacement.

<sup>1</sup>Melody valves, heterografts excluding Contegra, Contegra valves, and homografts, were compared.

<sup>2</sup>Median (interquartile range).

<sup>3</sup>The pulmonary valve replacement size was known in 35 (62.5%) of 56 pulmonary valve replacements.

<sup>4</sup>Negative blood culture in one case (heterograft), and not available in 14 (25.0%) cases (4 homografts, 1 heterograft excluding Contegra, 8 Contegra valves, 1 Melody valve).

<sup>5</sup>Staphylococci were compared with other pathogens.

Downloaded from <https://ahajournals.org> by on February 18, 2022



subsequent to IE of the Melody valve. The infection was caused by staphylococcus aureus, the patient was female, and aged 18 years at time of IE. In the other patient, also female, a Melody valve was implanted in 2008, and subsequently a Contegra valve in 2010. She had IE of the Contegra valve in 2012, and died in 2015 with the Contegra valve still implanted from a cause unrelated to IE.

### Time to IE, Incidence Rates, and IE Free Survival

The median time interval between PVR and IE was 0 years for homografts, 5 years for heterografts excluding Contegra valves, 3 years for Contegra valves, and 5 years for Melody valves (Table 2). Forty-four patients (78.6%) underwent PVR after the IE, and 16 patients (28.6%) received PVR in the first 30 days after the IE. By the end of the study, patients with IE had received more PVR (median 3) compared with patients without IE (median 2).

Annualized incidence rates for homografts, heterografts excluding Contegra valves, Contegra valves, and Melody valves were 0.2% (0.2 cases per 100 patient-year), 0.5%, 1.0%, and 1.8%, respectively. IE free survival for homografts, heterografts excluding Contegra valves, Contegra valves, and Melody valves was 99.3%, 99.6%, 97.9%, 98.3% after 1 year, 98.6%, 98.3%, 94.8%, 93.1% after 5 years, and 98.6%, 91.5%, 91.4%, 84.5% after 10 years (Figure—Panel A; log rank  $P<0.001$ ), respectively. IE showed no significant influence on the overall survival of the patients (hazard ratio [HR], 3.57;  $P=0.200$ ).

### Risk Factors for the Occurrence of IE

In order to identify risk factors for IE, we performed univariable Cox-regression analysis. The risk of IE was higher for Contegra valves (HR, 5.62; 95% CI, 2.42–13.07;  $P<0.001$ ) and Melody valves (HR, 7.81; 95% CI, 3.20–19.05;  $P<0.001$ ) compared with homografts (Table S4). The risk of IE was not increased for heterografts excluding Contegra valves (HR, 2.60; 95% CI, 0.91–7.43;  $P=0.074$ ). The PVR size was known in 1247 of 1598 PVR (Table 1). The size of the PVR and the age at study inclusion had no significant influence on the risk of IE. Age at study inclusion ranged between 0 and 81 years, median 12 (Q1–Q3, 5–20). The risk of IE was increased in males compared with females (HR, 1.95; 95% CI, 1.10–3.44;  $P=0.022$ ; Table S4).

The multivariable Cox-regression was performed with the covariables PVR, sex, number of previous PVR, and age at study inclusion. The multivariable analysis confirmed the significant influence of male sex (HR, 1.81; 95% CI, 1.02–3.20;  $P=0.044$ ; Figure—Panel B) and a higher number of previous PVR (HR, 1.45; 95% CI, 1.04–2.00;  $P=0.026$ ; Figure—Panel C) on the risk of IE (Table 3). The

age at the time of study inclusion had no significant influence in the multivariable Cox-regression. The risk of IE for patients with heterografts excluding Contegra valves was not significantly higher than for homografts (HR, 2.60; 95% CI, 0.91–7.43;  $P=0.075$ ), whereas the risk of patients with Contegra valves (HR, 6.72; 95% CI, 2.80–16.16;  $P<0.001$ ) and Melody valves (HR, 5.49; 95% CI, 2.12–14.19;  $P<0.001$ ) was increased (Figure—Panel D). The group of patients with a Melody valve had more often previous PVR compared with the group of patients with a Contegra valve (Table 1,  $P<0.001$ ). The risk of IE for Melody valves did not differ significantly from that of Contegra valves (HR, 1.01;  $P=0.978$ ; Table 3). The risk of IE for PPVI compared with SPVR was not different (HR, 1.84;  $P=0.077$ ), but if the Contegra valves were excluded, the risk of IE for PPVI was significantly higher compared with SPVR (HR, 3.07; 95% CI, 1.34–7.06;  $P=0.008$ ). Patients were divided into groups according to sex (females and males) and age at study inclusion ( $<18$  and  $\geq 18$  years), respectively (Tables S4 through S6). In females and in patients aged  $\geq 18$  years bovine jugular valves (Contegra and Melody valves) were especially associated with an increased risk of IE. A higher number of previous PVR increased the risk of IE only for males and patients aged  $<18$  years. Because of the low number of events in females and patients  $\geq 18$  years these sex- and age-specific results may not be overinterpreted.

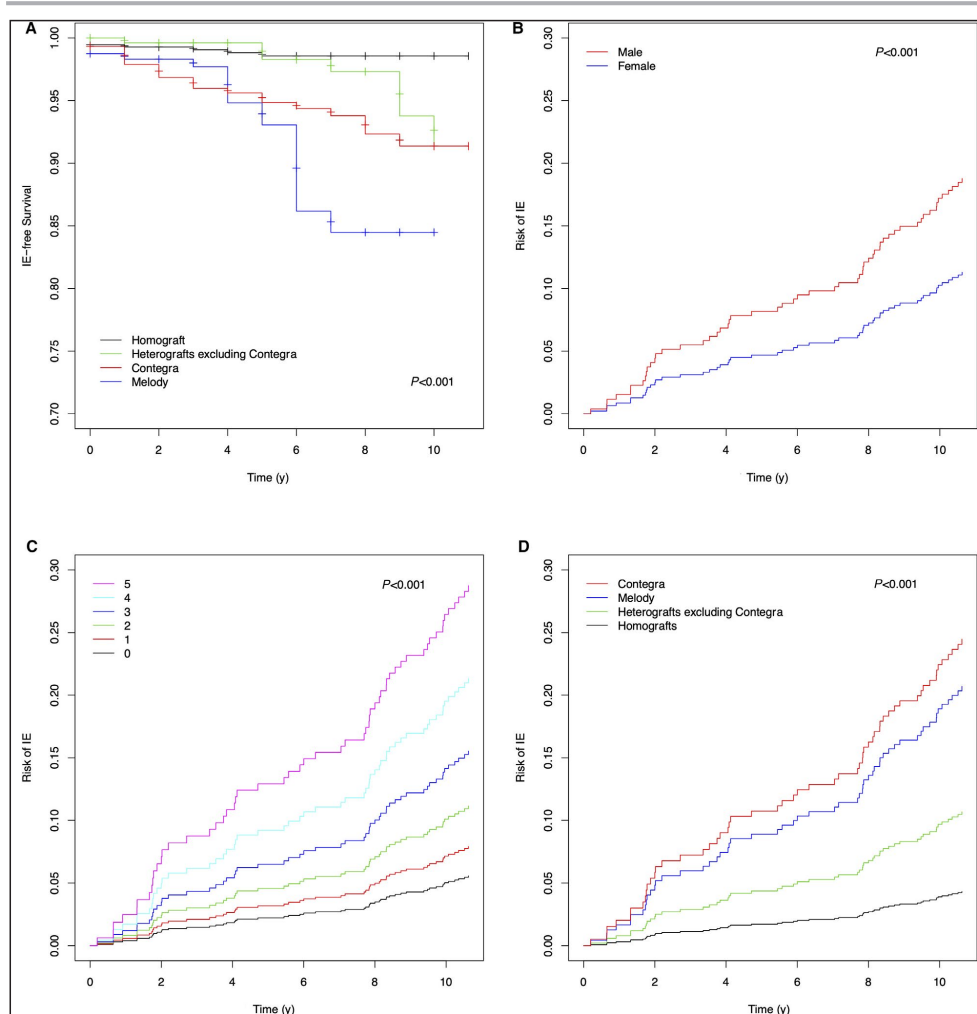
## DISCUSSION

To our knowledge, this study is the largest retrospective analysis comparing the risk of IE after SPVR and PPVI. Moreover, this nationwide, registry-based study investigates the potential differences between males and females, and children and adults on the impact of covariates and types of PVR on the occurrence of IE.

BJV valves have the highest risk of IE, irrespective of the mode of deployment, either surgical or percutaneous. Overall, there was no difference in the risk of IE in PPVI compared with SPVR. The highest risk of IE in patients with SPVR was found for Contegra valves and in patients with PPVI for Melody valves. Excluding the Contegra valve in the multivariable analysis lead to an increased risk of PPVI compared with SPVR. Patients with homografts had the lowest incidence of IE. There were no cases of IE in patients with Edwards Sapien and mechanical valves. Other significant risk factors for IE were male sex and higher numbers of previous PVR. PVR size showed no significant influence on the risk of IE despite the wide age range across pediatric and adult patient subcohorts.

### Percutaneous Versus Surgical PVR

Some single-center studies with a maximal number of 677 patients<sup>4</sup> in 1 study investigated and compared the



**Figure 1. Survival free from infective endocarditis (IE).** **A**, Kaplan–Meier analysis of IE free survival for homograft, heterograft excluding Contegra, Contegra, and Melody valves (from top to bottom); *P* value from log-rank test. **B** through **D**, Results from the multivariable cox-regression model with time-dependent covariates; *P* values from likelihood ratio test. **B**, The risk of IE was higher for males than for females. **C**, The risk of IE increased with the number of previous pulmonary valve replacements. **D**, The risk of IE was higher for Contegra, Melody, and heterografts excluding Contegra valves compared with homografts.

occurrence of IE in PPVI and SPVR.<sup>3–7</sup> Our nationwide study had the longest follow-up time with median of 10 years and the largest number of patients with a total follow-up of 9397 years. The study had a wide age range at study inclusion, but recruited predominantly children, adolescents, and young adults reflecting the underlying CHD.

We focused on the most commonly used PVR groups, such as homografts, heterografts, and Melody valves. Homografts had the lowest incidence of pulmonary valve-related IE, followed by heterografts. Melody valves had the highest incidence of pulmonary valve-related IE. In the multivariable analysis the risk of patients with Melody and Contegra valves was increased

**Table 3. Impact Factors on the Occurrence of IE in Multivariable Cox-Regression**

	HR (95% CI)	P value
All types of PVR		
Type of PVR		
Homograft	1	
Heterograft excl. Contegra	2.60 (0.91–7.43)	0.075
Contegra	6.72 (2.80–16.16)	<0.001
Melody	5.49 (2.12–14.19)	<0.001
Sex		
Female	1	
Male	1.81 (1.02–3.20)	0.044
No. of previous PVR	1.45 (1.04–2.00)	0.026
Age at study inclusion, y	1.02 (0.99–1.04)	0.141
Subgroup with Contegra or Melody		
Type of PVR		
Contegra	1	
Melody	1.01 (0.44–2.32)	0.978
Sex		
Female	1	
Male	1.34 (0.71–2.52)	0.365
No. of previous PVR	1.36 (0.92–2.02)	0.127
Age at study inclusion, y	1.02 (0.99–1.05)	0.200

HR indicates hazard ratio; IE, infective endocarditis; and PVR, pulmonary valve replacement.

compared with patients with homografts and heterografts excluding Contegra. The group of patients with a Melody valve had more often previous PVR compared with the group of patients with a Contegra valve, which probably led to the increased risk of IE for Melody valves in the univariable Cox-regression.

The incidence rates of IE for the Melody valve, the Contegra valve, and for homografts in our study was in the same range of what has been reported in systematic reviews.<sup>14,18</sup> In studies using Cox regression models an increased risk of IE for patients with Melody and Contegra valves compared with patients with homografts was found.<sup>4–6</sup> Whether the risk of IE for the Melody valve or for the Contegra valve was higher differed in these studies, maybe to the small number of patients included. In our large study, in the multivariable analysis, the risk of IE for the Melody valve was not different from the Contegra valve.

In this study heterografts were more frequently used for SPVR than homografts, while in other studies homograft implantation was more frequent than heterograft implantation.<sup>3,4,6</sup> In 1 previous German study more heterografts, specifically Contegra valves, than homografts were used for SPVR.<sup>5</sup> In most studies Contegra valves were the primary choice for a heterograft.<sup>4–6</sup> The high number of Contegra valves in this study has provided the advantage to specifically look at this valve type with a good set of patient

characteristics. In the multivariable analysis Contegra valves showed the highest risk of IE although it was not statistically different from the risk of Melody valves. Excluding the Contegra valve in the multivariable analysis lead to an increased risk of PPVI compared with SPVR. Therefore, when comparing PPVI and SPVR, the ratio of specific types of SPVR needs to be considered. We show that because of the large number of Contegra valves in our study we see no increased risk of PPVI versus SPVR. This further specifies the Contegra valve, a bovine jugular valve, as a risk factor for IE.

### Increased Risk of IE in Patients With BJV Valves

A higher incidence of IE with BJV valves than in other types of RV-to-PA conduits has been demonstrated.<sup>7,12,13</sup> Studies specifically reported on an increased incidence of IE in patients with Melody<sup>1,8–10</sup> and Contegra<sup>19,20</sup> valves. The incidence of IE between catheter-based bovine valves and surgically implanted bovine valves was not different, suggesting that the method of implantation was not relevant for possible future infection.<sup>14</sup> Higher thrombogenicity, lower rate of endothelialization, and tropism for microorganisms to the BJV material of Melody and Contegra valves was suggested.<sup>7</sup> Differences in bacterial adhesion to BJV versus bovine pericardial leaflets was debated.<sup>21,22</sup>

### PPVI and the Risk of IE

When the 2 valve types Melody and Edwards Sapien were compared, the implantation of the Edwards Sapien valve, made from bovine pericardial tissue leaflets, seemed more suitable to reduce the risk of post PPVI IE.<sup>5,11,23–25</sup> One potential factor for the increased risk of IE for the Melody valve was the residual RV-to-PA pressure gradient at the time of PPVI.<sup>1,2</sup> We found no cases of pulmonary valve-related IE among the patients with Edwards Sapien valves. A low risk of IE for Edwards Sapien has been reported.<sup>26,27</sup> In our study and in others, Edwards Sapien valves had only a slightly shorter follow-up time, but were still implanted less frequently than the Melody valves. The Melody valves constituting 15.1% of PVR in this study, had a remarkable incidence of IE of 7.5%. So despite the assumption that the PPVI procedure carries an increased risk of IE,<sup>28</sup> we rather assume that the procedure is safe and that the material of the PVR might be crucial. The Edwards Sapien valve seems useful for PPVI in high risk subgroups for IE, but larger numbers and longer follow-up are needed.

A high number of previous PVR could be a risk factor for IE. The first PVR, usually a surgical valve, is implanted at an early age, then followed by PPVR at

a later time point. In this study age at first PVR was not significant for IE in Cox-regression and this variable could be excluded in our study. Another explanation which is much more likely is that patients with a higher number of PVR might have produced microscopic lesions during procedural steps or turbulences leading to non-bacterial thrombotic endocarditis that can turn infective after any transient bacteremia.<sup>29</sup> In an in vitro study of explanted Melody valves pathologic examination revealed the presence of granulocytes in the preexisting surgical conduit in all cases, denoting that the space between the Melody valve stent and the underlying conduit with little neovascularization might lead to a compartment that cannot be reached by antibiotics.<sup>30</sup> This might also partly explain the higher incidence of Melody valves for IE in this study, caused by progressive deterioration of the underlying conduit used as a Melody landing zone.

## Study Limitations

The retrospective nature of the study may be regarded as a limitation. No exact data on the hemodynamics of the RV-to-PA conduit before IE were available. Differences here, such as potentially higher flow velocities across the Melody valve or Contegra conduit compared with homografts, may be a contributor to different IE rates and may be as important as differences in valve structure or tissue characteristics. Therefore we can only speculate on the pathogenesis of IE, specifically on the incidence of late IE in our study which might be related to the hemodynamic situation. The size of PVR was only available in 78.0% of cases. PVR size showed no significant influence on the risk of IE as already reported in previous studies.<sup>5,6</sup> The CIs were partially wide, which is probably difficult to avoid in a rare condition such as IE related to the RV-to-PA conduit. Despite our large study population, the number of IE events in the subgroup analysis for females and patients aged  $\geq 18$  years was low for covariable adjustment. Therefore, the results of the multivariable sex- and age-specific subgroup analysis could be biased and should be considered as a preliminary indication of differences which require further investigation.

## CONCLUSIONS

Homograft replacement is the method of choice to avoid the risk of IE. Further basic research is needed to determine why BJV valves have the highest risk of IE, irrespective of the mode of deployment, either surgical or percutaneous. The risk of IE is not significantly higher for heterografts than for homografts if Contegra valves are excluded. Other significant risk factors for IE are male sex and higher numbers of previous PVR. The Edwards Sapien valve seems useful for PPVI in high

risk subgroups for IE, but larger numbers and longer follow-up are needed.

## ARTICLE INFORMATION

Received April 26, 2021; accepted December 23, 2021.

### Affiliations

Department of Pediatric Cardiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany (C.S., F.B., S.K.); Competence Network for Congenital Heart Defects, National Register for Congenital Heart Defects, Berlin, Germany (C.S., U.M.M.B., A.U.); Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany (D.H.); DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Berlin, Germany (U.M.M.B.); Department of Congenital Heart Disease - Pediatric Cardiology, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany (J.N., S.S., F.B.); Center for Congenital Heart Disease/Pediatric Cardiology, Heart- and Diabetescenter NRW, University Clinic of Ruhr-University Bochum, Bad Oeynhausen, Germany (S.S.); Department of Congenital Heart Surgery - Pediatric Heart Surgery, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany (J.P.); DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Berlin, Germany (F.B., S.K.); and Experimental and Clinical Research Center (ECRC), a cooperation between the Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and the Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany (S.K.).

### Sources of Funding

This work was supported by the Competence Network for Congenital Heart Defects (Federal Ministry of Education and Research/grant number 01GI0601) and the National Register for Congenital Heart Defects (Federal Ministry of Education and Research/grant number 01KX2140).

### Disclosures

Huscher received travel compensation from Actelion, Boehringer-Ingelheim, and Shire. Schubert is Proctor and Consultant for Abbott, Edwards Lifescience, and Medtronic and received honoraries and travel compensation. The remaining authors have no disclosures to report.

### Supplemental Material

Appendix S1  
Tables S1–S6  
Figure S1

## REFERENCES

- McElhinney DB, Benson LN, Eicken A, Kreutzer J, Padera RF, Zahn EM. Infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement using the Melody valve: combined results of 3 prospective North American and European studies. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:292–300. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000087
- Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, AlJufan M, Carminati M, Kretschmar O, Uebing A, Dähnert I, Röhle R, Schneider H, et al. Acute and mid-term outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J.* 2019;40:2255–2264. doi: 10.1093/eurheartj/ehz201
- Georgiev S, Ewert P, Eicken A, Hager A, Horer J, Cleuziou J, Meierhofer C, Tanase D. Munich comparative study: prospective long-term outcome of the transcatheter melody valve versus surgical pulmonary bioprosthesis with up to 12 years of follow-up. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e008963. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008963
- Van Dijk I, Budts W, Cools B, Eyskens B, Boshoff DE, Heying R, Frerich S, Vanagt WY, Troost E, Gewillig M. Infective endocarditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. *Heart.* 2015;101:788–793. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306761
- Haas NA, Bach S, Voasna R, Laser KT, Sandica E, Blanz U, Jakob A, Dietl M, Fischer M, Kanaan M, et al. The risk of bacterial endocarditis after percutaneous and surgical biological pulmonary

# Druckexemplar der Originalpublikation “Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement”

Stammnitz et al

Endocarditis Risk in Pulmonary Valve Replacement

- valve implantation. *Int J Cardiol.* 2018;268:55–60. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.138
6. Groning M, Tahr NB, Sondergaard L, Helvind M, Ersboll MK, Orbaek AH. Infective endocarditis in right ventricular outflow tract conduits: a register-based comparison of homografts, Contegra grafts and Melody transcatheter valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56:87–93. doi: 10.1093/ejcts/ezy478
  7. Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Iserin L, Bonnet D, Boudjemline Y. Incidence and outcomes of right-sided endocarditis in patients with congenital heart disease after surgical or transcatheter pulmonary valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:2253–2259. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.097
  8. Buber J, Bergersen L, Lock JE, Gauvreau K, Esch JJ, Landzberg MJ, Valente AM, Sandora TJ, Marshall AC. Bloodstream infections occurring in patients with percutaneously implanted bioprosthetic pulmonary valve: a single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:301–310. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000348
  9. McElhinney DB, Sondergaard L, Armstrong AK, Bergersen L, Padera RF, Balzer DT, Lung T-H, Berger F, Zahn EM, Gray RG, et al. Endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2717–2728. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.039
  10. Malekzadeh-Milani S, Ladouceur M, Patel M, Boughenou FM, Iserin L, Bonnet D, Boudjemline Y. Incidence and predictors of Melody(R) valve endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:97–106.
  11. Hascoet S, Mauri L, Claude C, Fournier E, Lourtet J, Riou JY, Brenot P, Petit J. Infective endocarditis risk after percutaneous pulmonary valve implantation with the Melody and Sapient valves. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:510–517.
  12. Mery CM, Guzman-Pruneda FA, De Leon LE, Zhang W, Terwelp MD, Bocchini CE, Adachi I, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD Jr. Risk factors for development of endocarditis and reintervention in patients undergoing right ventricle to pulmonary artery valved conduit placement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:432–439, 441.e1–2.
  13. Ugaki S, Rutledge J, Al Aklabi M, Ross DB, Adatia I, Rebeyka IM. An increased incidence of conduit endocarditis in patients receiving bovine jugular vein grafts compared to cryopreserved homograft for right ventricular outflow reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:140–146.
  14. Sharma A, Cote AT, Hosking MCK, Harris KC. A systematic review of infective endocarditis in patients with bovine jugular vein valves compared with other valve types. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1449–1458.
  15. Helm PC, Koerten MA, Abdul-Khaliq H, Baumgartner H, Kececioğlu D, Bauer UM. Representativeness of the German National Register for Congenital Heart Defects: a clinically oriented analysis. *Cardiol Young.* 2016;26:921–926. doi: 10.1017/S1047951115001547
  16. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369–2413.
  17. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638. doi: 10.1086/313753
  18. Abdelghani M, Nassif M, Blom NA, Van Mourik MS, Straver B, Koolbergen DR, Kluin J, Tijssen JG, Mulder BJM, Bouma BJ, et al. Infective endocarditis after Melody valve implantation in the pulmonary position: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008163. doi: 10.1161/JAHA.117.008163
  19. Boethig D, Westhoff-Bleck M, Hecker H, Ono M, Goerler A, Sarikouch S, Breyman T. Bovine jugular veins in the pulmonary position in adults—5 years' experience with 64 implantations. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:196–201. doi: 10.1055/s-0029-1185394
  20. Albanesi F, Sekarski N, Lambrou D, Von Segesser LK, Berdajs DA. Incidence and risk factors for Contegra graft infection following right ventricular outflow tract reconstruction: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:1070–1074. doi: 10.1093/ejcts/ezt579
  21. Jalal Z, Galmiche L, Lebeaux D, Villemain O, Brugada G, Patel M, Ghigo JM, Beloin C, Boudjemline Y. Selective propensity of bovine jugular vein material to bacterial adhesions: an in-vitro study. *Int J Cardiol.* 2015;198:201–205. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.004
  22. Veloso TR, Claes J, Van Kerckhoven S, Dilkowski B, Hurtado-Aguilar LG, Jockenhoevel S, Mela P, Jashari R, Gewillig M, Hoylaerts MF, et al. Bacterial adherence to graft tissues in static and flow conditions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:325–332.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.06.014
  23. Lehner A, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R, Rodriguez SF, Fischer M. The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: a meta-analysis. *J Cardiol.* 2019;74:197–205. doi: 10.1016/j.jicc.2019.04.007
  24. Biernacka EK, Ruzyllo W, Demkow M, Kowalski M, Spiewak M, Piotrowski W, Kusmierczyk M, Banas S, Rozanski J, Hoffman P. Transcatheter pulmonary valve implantation in patients with right ventricular outflow tract dysfunction: early and mid-term results. *J Invasive Cardiol.* 2015;27:E82–E89.
  25. Tanase D, Ewert P, Hager A, Georgiev S, Cleuziou J, Hess J, Eicken A. Infective endocarditis after percutaneous pulmonary valve implantation—a long-term single centre experience. *Int J Cardiol.* 2018;265:47–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.094
  26. Hascoet S, Dalla Pozza R, Bentham J, Carere RG, Kanaan M, Ewert P, Biernacka EK, Kretschmar O, Deutsch C, Lecker F, et al. Early outcomes of percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN 3 transcatheter heart valve system. *EuroIntervention.* 2019;14:1378–1385. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01035
  27. Kenny D, Rhodes JF, Fleming GA, Kar S, Zahn EM, Vincent J, Shirali GS, Gorelick J, Fogel MA, Fahey JT, et al. 3-year outcomes of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position from the COMPASSION Multicenter Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1920–1929.
  28. Jalal Z, Galmiche L, Beloin C, Boudjemline Y. Impact of percutaneous pulmonary valve implantation procedural steps on leaflets histology and mechanical behaviour: an in vitro study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109:465–475. doi: 10.1016/j.acvd.2016.01.015
  29. Uebing A, Rigby ML. The problem of infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve implantation. *Heart.* 2015;101:749–751. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307287
  30. Schneider H, Vogt M, Boekenkamp R, Hoerer J, Eicken A, Foth R, Kriebel T, Paul T, Sigler M. Melody transcatheter valve: histopathology and clinical implications of nine explanted devices. *Int J Cardiol.* 2015;189:124–131. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.067

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 18, 2022

## Supplemental Material

**CONSORTIUM Collaborators**

**German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators:**

Gunter Kerst, Jaime F. Vazquez-Jimenez, Dimitrios Gkalpakiotis, Andrea Schedifka, Gernot Buheitel, Joachim Streble, Kai Thorsten Laser, Eugen Sandica, Burkhard Trusen, Felix Berger, Oliver Miera, Stanislav Ovrouski, Björn Peters, Katharina Schmitt, Stephan Schubert, Joachim Photiadis, Bernd Opgen-Rhein, Katja Weiss, Christoph Berns, Carl-Christian Blumenthal-Barby, Thomas Boeckel, Guido Haverkämper, Andreas Kästner, Heike Koch, Christian Köpcke, Frank Streichan, Jens Timme, Birgit Franzbach, Gabriela Senft, Frank Beyer, Klaus Winter, Johannes Breuer, Bahman Esmailzadeh, Martin Schneider, Boulos Asfour, Jens Bahlmann, Eberhard Griese, Trong Phi Lê, Joachim Hebe, Jan-Hendrik Nürnberg, Annette Magsaam, Ronald Müller, Ludger Potthoff, Renate Voigt, Tim Krüger, Hubert Gerleve, Ulrich Kleideiter, Dirk Schneider-Kulla, Jürgen Krülls-Münch, Elmo Feil, Thomas Menke, Martin Lehn, Antje Heilmann, Helge Tomczak, Otto N. Krogmann, Gleb Tarusinov, Michael Scheid, Ertan Mayatepek, Frank Pillekamp, Artur Lichtenberg, Christiane Terpeluk, Bruno Kolterer, Sven Dittrich, Ulrike Gundlach, Robert Cesnjevar, Ulrich Neudorf, Geert Morf, Anoosh Esmaeili, Stephan Backhoff, Brigitte Stiller, Friedhelm Beyersdorf, Johannes Kroll, Nicole Häffner, Jannos Siaplaouras, Antje Masri-Zada, Christian Jux, Andreas Böning, Hakan Akintürk, Thomas Paul, Matthias Sigler, Theodor Tirilomis, Gabriele Schürer, Johannes Hartmann, Ralph Grabitz, Uta Liebaug, Claudius Rotzsch, Rainer Kozlik-Feldmann, Jörg Sachweh, Arlindo Riso, Stefan Renz, Andreas Schemm, Bernd Friedrich, Otmar Schlobohm, Philipp Beerbaum, Dietmar Böthig, Alexander Horke, Johann Bauersachs, Mechthild Westhoff-Bleck, Matthias Gorenflo, Matthias Karck, Tsvetomir Loukanov, Hermann Schrüfer, Martin Wilken, Hashim Abdul-Khaliq, Tanja Rädle-Hurst, Axel Rentzsch, Hans-Joachim Schäfers, Hagen Reichert, Thomas Kriebel, Arnulf Boysen, Anselm Uebing, Joachim Thomas Cremer, Jens Scheewe, Regina Buchholz-Berdau, Peter Möller, Wolfgang Ram, Konrad Brockmeier, Gerardus B. W. E. Bennink, Alex Gillor, Tim Niehues, Peter Terhoeven, Steffen Leidig, Ingo Dähnert, Peter Kinzel, Martin Kostelka, Liane Kändler, Martin Bethge, Stefan Köster, Christoph Schröder, Jens Karstedt, Uwe Seitz, Christoph Kampmann, Christian-Friedrich Vahl, Frank Stahl, Mojtaba Abedini, Joachim Müller-Scholden, Peter Ewert, Alfred Hager, Harald Kaemmerer, Nicole Nagdyman, Jörg Schoetzau, Oktay Tutarel, Rüdiger Lange, Jürgen Hörer, Nikolaus A. Haas, Lale Rosenthal, Michael Hauser, Alexander Roithmaier, Hans-Gerd Kehl, Edward Malec, Helmut Baumgartner, Gerhard Diller, Roswitha Bahle, Gerald Hofner, Stefan Zink, Roland Reif, Helmut Singer, Christoph Parlasca, Matthias W. Freund, Michael Schumacher, Oliver Dewald, Christine Darrelmann, Reinald Motz, Olaf Willmann, Norbert Schmiedl, Peter Quick, Dirk Hillebrand, Stephan Michele Eiselt, Torsten Nekarda, Michael Eberhard, Georg Baier, Frank Uhlemann, Ioannis Tzanavaros, Alexander Beyer, Gudrun Binz, Steffen Hess, Thomas Teufel, Ronald-Peter Handke, Michael Hofbeck, Renate Kaulitz, Ludger Sieverding, Christian Schlensak, Christian Apitz, Michael Kaestner, Christoph Kupferschmid, Jürgen Holtvogt, Carl-Friedrich Wippermann, Andreas Heusch, Johannes Wirbelauer, Wolfgang Brosi.

**Table S1. Type of specific PVR of study population**

Type of specific PVR, N (%)	N=1598	PVR with IE, N (%)
Contegra® conduit	445 (27.9)	24 (5.4)
Aortic homograft	363 (22.7)	5 (1.4)
Melody™ transcatheter pulmonary valve	241 (15.1)	18 (7.5)
Pulmonary homograft	190 (11.9)	2 (1.1)
Hancock® Bioprosthetic Valved Conduit	157 (9.8)	5 (3.2)
Edwards SAPIEN© valve	52 (3.3)	0
Carpentier-Edwards© valved conduit	30 (1.9)	0
Matrix Patch™	24 (1.5)	1 (4.2)
Labcor® Valved Pulmonar Conduit	22 (1.4)	0
St. Jude Medical	18 (1.1)	0
Shelhigh Pulmonic Valve Conduit	14 (0.9)	0
MatrixPplus	13 (0.8)	1 (7.7)
Capentier-Edwards PERIMOUNT ©	12 (0.8)	0
Carbomedics®	6 (0.4)	0
Dacron® valved conduit	6 (0.4)	0
MHH TE homograft	5 (0.3)	0

IE, infective endocarditis; PVR, pulmonary valve replacement



**Table S2. Underlying congenital heart disease diagnoses of study population**

Principal Diagnosis according to EPCC	EPCC code	Category of CHD	No. of Patients, N (%)	Male sex, N (%)	Age at first PVR, yrs*	Age at study inclusion, yrs*
			1170	659 (56.3)	5 (0-14)	12 (5-20)
Tetralogy of Fallot	01.01.01	1†	376 (32.1)	190 (50.5)	13 (5-21)	17 (10-27)
Common arterial trunk (truncus arteriosus)	09.01.01	2‡	156 (13.3)	74 (47.4)	0 (0-0)	7 (2-14)
Aortic valvar stenosis: congenital	09.15.01	3§	95 (8.1)	73 (76.8)	9 (3-15)	12 (5-19)
Pulmonary atresia + ventricular septal defect (VSD) + systemic-to-pulmonary collateral artery(ies) (MAPCA(s)),	01.01.25	1†	93 (8.0)	54 (58.1)	2 (1-7)	7 (3-14.5)
Pulmonary atresia + ventricular septal defect (VSD) (including Fallot type)	01.01.06	1†	82 (7.0)	46 (56.1)	1 (0-4)	9 (5-17)
Pulmonary valvar stenosis: congenital	09.05.04	3§	49 (4.2)	34 (69.4)	17 (10-27)	19 (12.5-29.5)
Discordant ventriculo-arterial connections (TGA)	01.05.01	2‡	47 (4.0)	29 (61.7)	3 (0-10)	8 (1-17)
Double outlet right ventricle: Fallot Type (subaortic or doubly committed ventricular septal defect & pulmonary stenosis)	01.01.17	2‡	47 (4.0)	29 (61.7)	1 (0-10)	5 (1-13)
Double outlet right ventricle: transposition type (subpulmonary ventricular septal defect)	01.01.18	2‡	45 (3.9)	31 (68.9)	2 (0-6.5)	8 (1-13)
Pulmonary atresia + intact ventricular septum	01.01.07	3§	29 (2.5)	18 (62.1)	8 (3.5-12.5)	12 (8-17)
Absent pulmonary valve syndrome: Fallot-type	09.05.25	1†	19 (1.6)	7 (36.8)	2 (0-13)	11 (1-15)
Congenitally corrected transposition of great arteries (discordant atrioventricular & ventriculo-arterial connections)	01.01.03	2‡	16 (1.4)	7 (43.8)	6 (2-18)	23 (5-27)
Others			100 (8.6)	58 (58.0)	7.5 (1-16)	13 (4-21)

EPCC. European Paediatric Cardiac Code (IPCCC Short List) - 1 April 2012, with ICD-9, ICD-10, STS/EACTS Short List crossmapping; CHD, congenital heart defect.

\* Median (interquartile range)

† Tetralogy of Fallot and variants

‡ Atrioventricular and-or ventriculo-arterial connections abnormal

§ Abnormalities of ventriculo-arterial valves and great arteries

Table S3. Specific pathogens in IE of PVR

	Patients	Melody (18)	Total (38)	SPVR		
				Heterograft (hancock and others) (7)	Contegra (24)	Homograft (7)
Staphylococcus	18 (32.1)	11 (61.1)	7 (18.4)	1 (14.3)	4 (16.7)	2 (28.6)
Staphylococcus aureus	11 (19.6)	8 (44.4)	3 (7.9)	0	3 (12.5)	0
Staphylococcus epidermidis	3 (5.4)	1 (5.6)	2 (5.3)	1 (14.3)	0	1 (14.3)
Staphylococcus hominis	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	0	1 (14.3)
Staphylococcus lugdunensis	1 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0	0
Staphylococcus sanguinus	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Other coagulase-negative staphylococci	1 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0	0
Streptococcus	15 (26.8)	5 (27.8)	10 (26.3)	3 (42.9)	7 (25.9)	0
Streptococcus gordonii	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Streptococcus anginosus	2 (3.6)	1 (5.6)	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Streptococcus intermedius	1 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0	0
Streptococcus mitis	2 (3.6)	0	2 (5.3)	2 (28.6)	0	0
Streptococcus oralis	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Streptococcus oralis / mitis	1 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0	0
Streptococcus parasanguinis	2 (3.6)	1 (5.6)	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Streptococcus sanguinis	3 (5.4)	0	3 (7.9)	1 (14.3)	2 (8.3)	0
Streptococcus viridans	1 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0	0
Other streptococci	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Abiotrophia defectiva	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Brevibacterium spp.	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0

Cardiobacterium hominis	1 (1.8)	0	1 (2.6)	1 (14.3)	0	0
Coxiella burnetti	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Enterococcus faecium	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	0	1 (14.3)
Oligella ureolytica	1 (1.8)	0	1 (2.6)	1 (14.3)	0	0
Rothia mucilanginosa	1 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0	0
Candida	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Negative blood culture	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0	1 (4.2)	0
Not available	14 (25)	1 (5.6)	13 (34.2)	1 (14.3)	8 (33.3)	4 (57.1)

IE, infective endocarditis; PVR, pulmonary valve replacement

**Table S4. Impact factors on the occurrence of IE in univariable Cox-regression**

Subgroup	All patients		Female sex		Male sex		Patients <18 years at study inclusion		Patients ≥18 years at study inclusion	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Type of PVR										
Homograft	1		1		1		1		1	
Heterograft Excl. Contegra	2.60 (0.91-7.43)	0.074	2.44 (0.15-39.06)	0.528	2.76 (0.89-8.58)	0.079	3.14 (0.89-11.15)	0.076	1.19 (0.12-11.41)	0.883
Contegra	5.62 (2.42-13.07)	<0.001	13.55 (1.69-108.48)	0.014	4.25 (1.65-10.91)	0.003	5.12 (1.75-14.97)	0.003	8.06 (1.63-39.98)	0.011
Melody	7.81 (3.20-19.05)	<0.001	22.90 (2.78-188.30)	0.004	5.01 (1.79-14.01)	0.002	6.05 (1.89-19.40)	0.002	12.05 (3.00-48.32)	<0.001
PVR size (mm) *	0.97 (0.89-1.04)	0.371	0.95 (0.82-1.11)	0.545	0.96 (0.88-1.06)	0.417	1.02 (0.93-1.12)	0.610	0.85 (0.65-1.11)	0.233
Sex										
Female	1		-		-		1		1	
Male	1.95 (1.10-3.44)	0.022	-		-		2.03 (1.02-4.04)	0.044	1.57 (0.54-4.51)	0.407
Number of previous PVR	1.63 (1.23-2.17)	<0.001	1.41 (0.82-2.40)	0.214	1.71 (1.22-2.39)	0.002	1.71 (1.21-2.42)	0.002	1.39 (0.79-2.45)	0.255
Age at study inclusion, yrs	0.99 (0.97-1.02)	0.569	1.01 (0.97-1.05)	0.586	0.99 (0.96-1.02)	0.450	-		-	
<18	1		1		1		-		-	
≥18	0.63 (0.86-2.89)	0.139	0.81 (0.46-3.35)	0.674	0.62 (0.75-3.53)	0.222	-		-	

IE, infective endocarditis; PVR, pulmonary valve replacement; n.a., not applicable; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.\*PVR size was known in 1247/1598 PVR

Table S5. Sex and age-specific impact factors on the occurrence of IE in multivariable Cox-regression

	Female sex*		Male sex		Patients <18 years at study inclusion		Patients ≥18 years at study inclusion*	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
All types of PVR								
Type of PVR								
Homograft	1		1		1		1	
Heterograft excluding Contegra	2.18 (0.14-35.12)	0.584	2.51 (0.80-7.87)	0.116	2.92 (0.82-10.37)	0.098	1.23 (0.13-11.89)	0.858
Contegra	24.39 (2.84-209.54)	0.004	4.55 (1.71-12.15)	0.003	5.54 (1.89-16.23)	0.002	8.13 (1.64-40.33)	0.010
Melody	24.30 (2.71-217.64)	0.004	3.22 (1.08-9.62)	0.036	3.60 (1.08-12.05)	0.038	16.30 (3.37-78.80)	<0.001
Sex								
Female	-		-		1		1	
Male	-		-		1.90 (0.95-3.80)	0.069	1.67 (0.57-4.85)	0.350
Number of previous PVR	1.10 (0.58-2.07)	0.773	1.61 (1.11-2.36)	0.013	1.70 (1.16-2.48)	0.006	0.76 (0.34-1.73)	0.517
Age at study inclusion, yrs	1.05 (1.01-1.09)	0.025	1.00 (0.98-1.04)	0.662	-			
Subgroup with Contegra or Melody								
Type of PVR								
Contegra	1		1		1		1	
Melody	1.09 (0.29-4.13)	0.904	0.97 (0.33-2.83)	0.952	0.90 (0.35-2.31)	0.822	2.01 (0.39-10.35)	0.404
Sex								
Female	-		-		1		1	
Male	-		-		1.23 (0.59-2.56)	0.586	1.98 (0.55-7.10)	0.297
Number of previous PVR	1.20 (0.64-2.27)	0.565	1.49 (0.90-2.48)	0.126	1.54 (0.97-2.45)	0.068	0.98 (0.43-2.22)	0.952
Age at study inclusion, yrs	1.04 (0.98-1.09)	0.178	1.01 (0.98-1.05)	0.524	-		-	

IE, infective endocarditis; PVR, pulmonary valve replacement; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

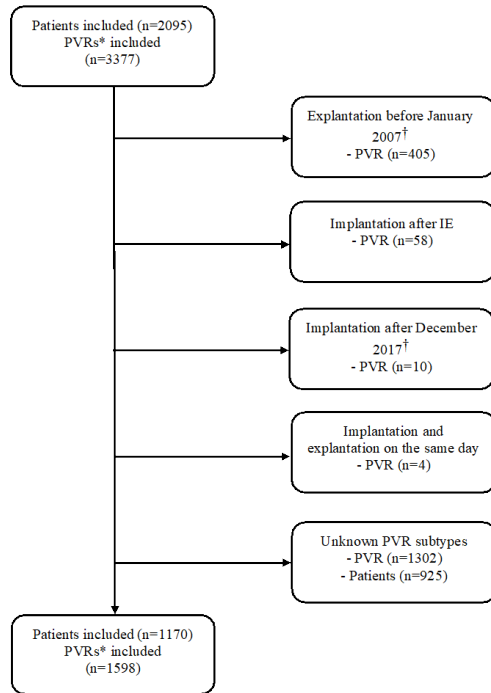
\*For female sex (17 IE) and for patients ≥ 18 years (14 IE) the model was with four covariables potentially overspecified.

**Table S6. Characteristics of patients with IE after PVR according to sex and age at study inclusion**

	Total	Sex		Age at study inclusion, y	
		Males	Females	<18	≥18
Patients with IE, N					
Total	56	39	17	42	14
Melody	18	11	7	11	7
SPVR	38	28	10	31	7
Heterograft excluding Contegra	7	6	1	6	1
Contegra	24	16	8	21	3
Homograft	7	6	1	4	3
Number of previous PVR*					
Total	0 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-2)	0.5 (0-1)
Melody	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)
Heterograft excluding Contegra	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-0)	1 (0-2)	0 (0-0)
Contegra	0 (0-1)	0.5 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)
Homograft	0 (0-2)	0 (0-2.5)	0 (0-0)	1 (0-3.5)	0 (0-0)
Patient-Years of Follow-Up					
Total†	274	188	86	209	65
PPVI‡					
Melody‡	73	37	36	47	26
SPVR‡	134	89	45	110	24
Heterograft‡ excluding Contegra	46	37	9	37	9
Contegra	75	44	31	72	3
Homograft‡	13	8	5	1	12

\*Median (interquartile range), †calculated based on the number of patients, ‡ calculated based on the number of PVR.

Figure S1. Study flow chart.



Study design for the recruitment of patients with PVR in the National Register for Congenital Heart Defects, Berlin, Germany. \*Number of PVR in the patients. †Cases of pulmonary-valve-related IE were recorded during the period of January 1st, 2007 until December 31st, 2017. PVR, pulmonary valve replacement; IE, infective endocarditis; CHD, congenital heart defect.

## **Curriculum vitae**

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







## Publikationsliste

Publikationen von Clara Stammnitz (Stand September 2022)

Anzahl	1
Davon Erst- oder Letztautorenschaft	1
Summe Impact Faktoren	5,501
Durchschnittliche Impact Faktoren	5,501

1. **Stammnitz C**, Huscher D, Bauer UMM, Urban A, Nordmeyer J, Schubert S, Photiadis J, Berger F, Klaassen S, German Competence Network for Congenital Heart Defects I.

Nationwide Registry-Based Analysis of Infective Endocarditis Risk After Pulmonary Valve Replacement.

J Am Heart Assoc. 2022;11(5):e022231.

IF: 5,501

## Danksagung

Ein besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Sabine Klaassen für ihre große Unterstützung und freundliche Betreuung als Doktormutter meiner Arbeit. Ich danke ihr für die Vergabe des interessanten Dissertationsthemas, für die stets unmittelbare Hilfe bei Fragen und Problemen und die wertvollen Anregungen. Insbesondere möchte ich ihr danken für die außergewöhnlich gute Betreuung und ihre Hilfe und Geduld in jeder Phase dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich Frau Dr. med. Ulrike Bauer danken für die Möglichkeit, die im Kompetenznetz für angeborene Herzfehler mühsam zusammen getragenen Daten für diese Arbeit nutzen zu dürfen. Vielen Dank an alle Mitarbeiter:innen des Kompetenznetzes für ihre Vorarbeit und tatkräftige Unterstützung während der Datenerhebung.

Ganz besonders möchte ich Frau Dr. Dörte Huscher danken, welche ich zur Unterstützung bei der statistischen Auswertung kontaktierte, welche mich jedoch im Verlauf nicht nur in der Aufarbeitung der Daten und den statistischen Analysen unterstützte, sondern die gesamte Arbeit bis zur Veröffentlichung begleitete. Ich möchte ihr danken für ihre großartige Unterstützung und ihre stets motivierenden Worte.

Von ganzem Herzen danke ich insbesondere meinen Freund:innen, meiner Familie und meinem Partner für ihre liebevolle und uneingeschränkte Unterstützung, die zahlreichen Ermutigungen und wertvollen Ratschläge. Ohne sie wäre der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.