

On-X®

CE
0459

Proteză valvulară cardiacă

Instrucțiuni de utilizare

Română

Inclusiv actualizarea INR 1.5–2.0 pentru valva aortică

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură standard - REF ONXA

Proteză valvulară mitrală On-X® cu inel de sutură standard - REF ONXM

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură Conform-X® - REF ONXAC

Proteză valvulară mitrală On-X® cu inel de sutură Conform-X® - REF ONXMC

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură anatomic - REF ONXAN

Proteză valvulară aortică On-X® și suport lung - REF ONXAE

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură Conform-X® și suport lung - REF ONXACE

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură anatomic și suport lung - REF ONXANE



designed for life

PROTEZĂ VALVULARĂ CARDIACĂ ON-X®

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură standard

Proteză valvulară mitrală On-X® cu inel de sutură standard

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură Conform-X®

Proteză valvulară mitrală On-X® cu inel de sutură Conform-X®

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură anatomic

Proteză valvulară aortică On-X® și suport lung

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură Conform-X® și suport lung

Proteză valvulară aortică On-X® cu inel de sutură anatomic și suport lung

Ediția revizuită curentă a tuturor
instrucțiunilor de utilizare a produselor
On-X LTI se află la:
<http://www.onxlti.com/ifu>

CUPRINS

PROTEZĂ VALVULARĂ CARDIACĂ ON-X	2
INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE	4
1. DESCRIEREA DISPOZITIVULUI	4
2. INDICAȚII DE UTILIZARE	4
3. CONTRAINDICAȚII	4
4. AVERTISMENTE ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE	5
4.1 AVERTISMENTE	5
4.2 MĂSURI DE PRECAUȚIE	5
5. REACȚII ADVERSE POTENȚIALE	5
6. PERSONALIZAREA TRATAMENTULUI	5
6.1 POPULAȚIA SPECIFICĂ DE PACIENȚI	5
7. CONSILIEREA PACIENȚILOR	6
8. MODUL DE PREZENTARE	6
8.1 MODELE ȘI MĂRIMI DISPONIBILE	6
8.2 AMBALAJUL	6
8.3 PĂSTRAREA	7
8.4 ACCESORIILE	7
8.5 CURĂȚAREA ȘI STERILIZAREA ACCESORIILOR	8
9. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE	8
9.1 INSTRUIREA MEDICILOR	8
9.2 STERILIZAREA ȘI RESTERILIZAREA	8
9.3 INSTRUCȚIUNI PRIVIND MÂNUIREA ȘI PREGĂTIREA	8
9.4 IMPLANTAREA DISPOZITIVULUI	10
9.5 TEHNICI DE SUTURĂ	11
9.6 EVALUAREA MIȘCĂRII HEMIDISculUI ȘI ROTIREA VALVEI	11
9.7 ORIENTAREA VALVEI	12
10. INFORMAȚII POSTOPERATORII	12
10.1 COMPATIBILITATEA CU IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (RMN)	12
10.2 RETURNAREA PRODUSELOR	13
11. INFORMAȚII DESPRE PACIENT	13
11.1 ÎNREGISTRAREA PACIENTULUI	13
11.2 FIȘA DE ÎNREGISTRARE A PACIENTULUI	13
11.3 BROȘURA INFORMATIVĂ PENTRU PACIENȚI	13
12. EXCLUDEREA GARANȚIEI	13
ANEXA A	14
1. REACȚII ADVERSE	14
1.1 REACȚII ADVERSE OBSERVATE	14
2. STUDII CLINICE	14
2.1 STUDIILE PRELIMINARE DE PIAȚĂ	14
2.2 STUDIUL DUPĂ INTRODUCEREA PE PIAȚĂ, PENTRU REDUCEREA NIVELULUI-ȚINTĂ DE ANTICOAGULANTE	14

LISTA FIGURILOR

Figura 1: Profiluri aortic și mitral.....	4
Figura 2: Suport valvă aortică standard sau lung	6
Figura 3a: Calibrator și calibrator-model.....	7
Figura 3b: Calibrator	7
Figura 5: Dispozitivul de rotire	8
Figura 4: Mânerul instrumentului	8
Figura 6: Sonda pentru hemidiscuri	8
Figura 7a. Rotiți capacul extern	9
Figura 8a. Dezlipiți capacul extern	9
Figura 7b. Scoateți cu ajutorul clapetei de tragere... ..	9
Figura 8b. Scoateți cu ajutorul clapetei de tragere.....	9
Figura 7c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril.....	9
Figura 8c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril.....	9
Figura 9. Deschiderea recipientului intern	10
Figura 10. Introducerea mânerului instrumentului	10
Figura 11. Calibratoarele-model aortice verifică valva aortică	10
Figura 12. Poziția supra-anulară a valvei	11
Figura 13. Secțiuni transversale prin inelul de sutură	11
Figura 14. Înlăturarea suportului valvei	11
Figura 15. Introducerea dispozitivului de rotire a valvei	12
Figura 16. Axa de pivotare a valvei mitrale poziționate anti-anatomic	12
Figura 17. Distribuții INR	16

LISTA DIAGRAMELOR

Diagrama 1: Monitorizarea pacienților de-a lungul timpului.....	18
---	----

LISTA TABELELOR

Tabelul 1: Specificații valvă On-X (milimetri)	6
Tabelul 2: Alegerea calibratorului - Indiferent de tipul de suport aortic	7
Tabelul 3: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea aortică.....	18
Tabelul 4: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea mitrală.....	19
Tabelul 5: Datele demografice preoperatorii ale pacienților.....	19
Tabelul 6: Datele demografice operatorii ale pacienților.....	20
Tabelul 7: Numărul de pacienți cu implant și numărul de ani după mărirea valvei .	21
Tabelul 8: Rezultatele eficacității valvei	21
Tabelul 9: Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice.....	22
Tabelul 10: Caracteristicile preoperatorii ale grupurilor de testare și de control pentru grupul AVR cu risc ridicat.....	23
Tabelul 11: Ratele reacțiilor adverse liniarizate târziu post-randomizare pentru grupul AVR cu risc ridicat.....	23
Tabelul 12: Analize de non-inferioritate.....	24
Tabelul 13: Analiza criteriilor obiective de performanță pentru grupul de tratament.....	24

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

ATENȚIE: Legislația federală din SUA nu permite vânzarea acestor dispozitive decât de către un medic sau la recomandarea unui medic.

1. DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

Proteza valvulară cardiacă On-X® (Figura 1) este o valvă cardiacă mecanică cu două hemidiscuri, care constă dintr-un suport cu orificiu și două hemidiscuri. Zona de intrare în orificiu are o deschidere evazată, proiectată pentru a reduce turbulența fluxului sanguin, iar extremitatea de ieșire constă din elemente de protecție a hemidiscurilor, proiectate pentru a le proteja când sunt în poziția închisă. Hemidiscurile se rotesc în jurul unor clapete situate pe circumferința internă a inelului orificiului. În poziția închisă, fiecare hemidisc formează un unghi nominal de 40° față de planul orificiului. În poziția deschisă, planul fiecărui hemidisc formează un unghi nominal de 90° față de planul orificiului. Hemidiscurile se deplasează pe un arc de 50° față de poziția închisă.

Inelul este compus dintr-un substrat de grafit acoperit cu carbon On-X®, o formă pură, nealiată, de carbon pirolitic. Hemidiscurile constau din carbon On-X® depus pe un substrat de grafit, care este impregnat cu tungsten 10% din greutate, pentru a oferi radioopacitate.

Inelul de sutură este construit din țesătură din politetrafluoretilenă (PTFE) montată pe orificiu cu inele de fixare din titan și cu material de sutură de 5-0. Această formă de fixare a inelului de sutură la orificiu permite rotirea inelului de sutură in situ în timpul implantării. Pe inelul de sutură se află semne de reper pentru orientarea valvei.

Proteza valvulară cardiacă On-X® este disponibilă cu 3 configurații ale inelului de sutură aortic și 2 configurații ale inelului de sutură mitral. Toate configurațiile aortice sunt disponibile în mărimile 19, 21, 23, 25 și 27/29 mm. Inelul de sutură mitral standard este disponibil în mărimile 23, 25, 27/29 și 31/33, iar inelul de sutură mitral Conform-X® este disponibil numai în mărimea 25/33.

Valvele aortice, de la mărimea 19 mm până la mărimea 25 mm, sunt proiectate pentru poziționarea intra-supra-anulară a inelului de sutură, iar valva cu mărimea 27/29 mm este proiectată pentru poziționarea intra-anulară a inelului de sutură. Toate valvele mitrale, de toate dimensiunile, sunt proiectate pentru poziția supra-anulară a inelului de sutură.

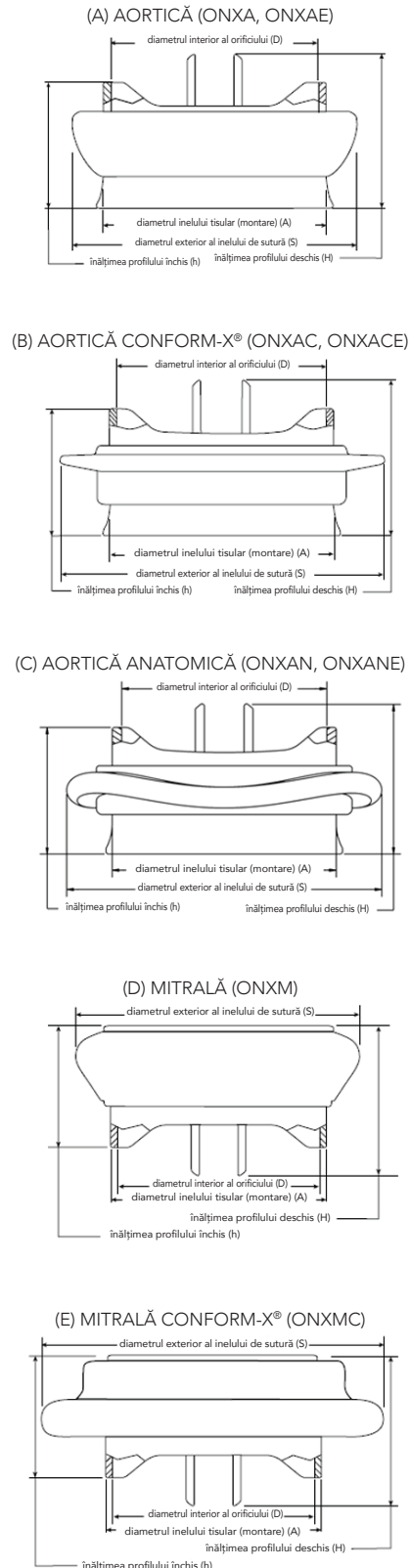
2. INDICAȚII DE UTILIZARE

Proteza valvulară cardiacă On-X este indicată pentru înlocuirea valvelor cardiace native sau protetice bolnave, deteriorate sau care funcționează defectuos, în pozițiile aortică și mitrală.

3. CONTRAINDICAȚII

Proteza valvulară cardiacă On-X este contraindicată pentru pacienții care nu tolerează terapia cu anticoagulante.

Figura 1: Profiluri aortic și mitral
(Vezi Tabelul 1 pentru dimensiunile corespunzătoare)



4. AVERTISMENTE ȘI MĂSURI DE PRECAUȚIE

4.1 Avertismente

DISPOZITIV DE UNICĂ FOLOSINȚĂ.

NU utilizați proteza valvulară cardiacă On-X dacă:

- proteza a fost scăpată, deteriorată sau nu a fost manipulată corect;
- a trecut data de expirare;
- sigiliul de securitate este rupt;
- numărul de serie de pe etichetă nu se potrivește cu numărul de serie de pe eticheta recipientului.

NU faceți să treacă prin proteză un cateter, un instrument chirurgical sau o sondă de stimulare transvenoasă, deoarece acest lucru poate cauza insuficiență valvulară, deteriorarea hemidiscurilor, dislocarea hemidiscurilor și/sau blocarea cateterului/a instrumentului/a sondei.

NU resterilizați proteza valvulară cardiacă On-X.

4.2 Măsurile de precauție

Mânuiți proteza numai cu instrumentele pentru proteze valvulare cardiace On-X produse de On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Trebuie să se folosească numai calibratoare („sizer”) pentru proteze valvulare cardiace On-X produse de On-XLTI, pentru a selecta mărimea valvei; alte calibratoare ar putea duce la o selectare greșită a valvei.

Evitați să atingeți suprafețele de carbon ale valvei cu degetele înmănușate sau cu orice instrumente metalice sau abrazive, deoarece acestea pot cauza deteriorarea suprafeței valvei, care nu poate fi văzută cu ochiul liber, ceea ce poate duce la o disfuncție structurală accelerată a valvei, la expulzarea hemidiscului, sau pot servi ca nidus pentru formarea trombilor.

Evitați deteriorarea protezei prin aplicarea unei forțe excesive asupra orificiului valvei sau asupra hemidiscurilor.

5. REACȚII ADVERSE POTENȚIALE

Reacțiile adverse potențial asociate cu utilizarea protezelor valvulare cardiace (în ordine alfabetică) includ următoarele, dar nu sunt limitate la acestea:

- accident vascular cerebral ischemic
- anemie hemolitică
- angină
- aritmie cardiacă
- blocarea hemidiscurilor protezei ("impingement")
- disfuncție non-structurală de proteză
- disfuncție structurală de proteză
- endocardită
- hemoliză
- hemoragie
- infarct miocardic
- insuficiență cardiacă
- pannus protetic
- regurgitare protetică
- scurgere perivalvulară protetică
- tromboembolie
- tromboza protezei

Este posibil ca aceste complicații să ducă la:

- reoperare
- explantare
- dizabilitate permanentă
- moarte

În timpul funcționării normale, protezele valvulare cardiace mecanice produc sunete audibile. Unii pacienți pot fi deranjați de aceste sunete.

Declarația privind riscurile generate de reutilizare

În conformitate cu Directiva 93/42/CEE a Consiliului privind dispozitivele medicale, anexa I, secțiunea 13.6, litera (h), producătorul dispozitivului trebuie să furnizeze informații privind riscurile asociate cu reutilizarea unui dispozitiv de unică folosință. Prin urmare se face următoarea declarație:

Valva implantată On-X este proiectată exclusiv ca dispozitiv de unică folosință. Nu reutilizați dispozitivul. Pe lângă riscurile enumerate în Secțiunea 5, reutilizarea poate cauza complicații procedurale, inclusiv deteriorarea dispozitivului, compromiterea biocompatibilității dispozitivului și contaminarea dispozitivului. Reutilizarea poate cauza infecții, leziuni grave sau moartea pacientului.

6. PERSONALIZAREA TRATAMENTULUI

Anticoagularea – Trebuie să se administreze o terapie adecvată anticoagulantă sau anticoagulantă/antiplachetară. Alegerea unei terapii anticoagulante sau anticoagulante/antiplachetare se bazează pe necesitățile specifice ale pacientului și pe situația clinică.

Pacienților cu o valvă On-X în poziție aortică trebuie să li se administreze tratament anticoagulant cu warfarină pe termen lung, pentru a se obține un Raport Internațional Normalizat (INR) de 2,0 – 3,0 în timpul primelor 3 luni după operația de înlocuire a valvei, după care INR trebuie să fie redus la 1,5 – 2,0. Pentru pacienții cu o valvă On-X în poziție mitrală sau în poziții multiple pentru valve trebuie să se mențină un INR de 2,5 – 3,5 în mod continuu, după operația de înlocuire a valvei. Pentru pacienții cu o valvă On-X în orice poziție a valvei, se recomandă să se adauge o doză zilnică de 75 - 100 mg de aspirină, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea aspirinei.

Studiile arată că un control stabil al INR oferă rezultate clinice mai bune și că pacienții trebuie monitorizați în mod regulat. Se recomandă să se utilizeze echipament de monitorizare la domiciliu, pentru a realiza un control stabil al INR.

6.1 Populația specifică de pacienți

Siguranța și eficiența protezelor valvulare cardiace On-X nu a fost stabilită pentru următoarele populații specifice, deoarece nu a fost studiată la acestea:

- paciente însărcinate;
- mame care alăptează;
- pacienți cu endocardită cronică;
- pacienții care necesită înlocuirea valvei pulmonare sau tricuspide.

7. CONSILIEREA PACIENȚILOR

- Trebuie să se administreze un tratament profilactic cu antibiotice tuturor pacienților cu proteze valvulare care sunt supuși unor proceduri stomatologice sau altor proceduri cu risc de bacteriemie.
- Pacienții necesită terapie anticoagulantă sau anticoagulantă/antiplachetară.
- Pacienții trebuie să fie încurajați să completeze Cardul de identificare al pacientului, care este furnizat împreună cu valva, și să îl poarte în permanență asupra lor.

8. MODUL DE PREZENTARE

8.1 Modele și mărimi disponibile

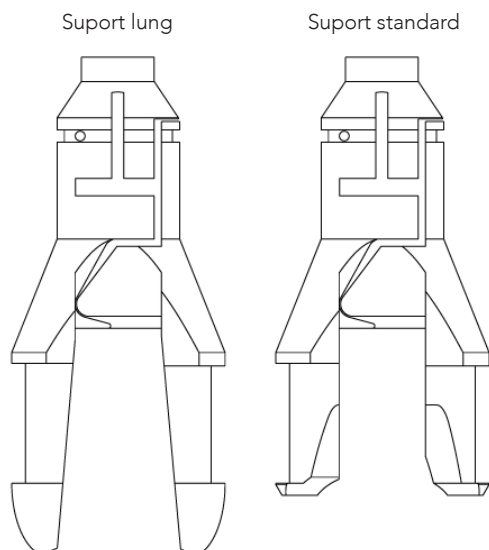
Proteza valvulară cardiacă On-X este disponibilă cu 3 configurații ale inelului de sutură aortic și 2 configurații ale inelului de sutură mitral. Toate configurațiile aortice sunt disponibile în mărimile 19, 21, 23, 25 și 27/29 mm. Inelul de sutură mitral standard este disponibil în mărimile 23, 25, 27/29 și 31/33 mm, iar inelul de sutură mitral Conform-X este disponibil numai în mărimea 25/33.

Valvele aortice, de la mărimea 19 mm până la mărimea 25 mm, sunt proiectate pentru poziționarea intra-supra-anulară a inelului de sutură, iar valva cu mărimea 27/29 mm este proiectată pentru poziționarea intra-anulară a inelului de sutură. Toate valvele mitrale, de toate dimensiunile, sunt proiectate pentru poziția supra-anulară a inelului de sutură.

Valvele aortice sunt disponibile cu suporturi de valvă standard sau lungi (Figura 2).

Specificațiile dimensionale și de model pentru toate mărimile disponibile pentru proteza valvulară cardiacă On-X sunt prezentate în tabelul 1 și în figura 1. Simbolul SZ mm de pe cutie, etichetele de pe recipient și de pe fișa de înregistrare a implantului se referă la diametrul inelului tisular al valvei în milimetri.

Figura 2: Suport valvă aortică standard sau lung



8.2 Ambalajul

Proteza valvulară cardiacă On-X este furnizată sterilă, montată pe un suport, într-un recipient de plastic cu sigilare dublă. Ambalajul constă din următoarele elemente:

- Cutia externă
- Fișa de înregistrare a pacientului
- Recipientul de plastic al valvei
- Fișa de înregistrare a implantului
- Suport de plastic pentru valvă
- Etichetă cu numărul de serie al valvei
- Instrucțiuni de utilizare

Instrumentele pentru implantarea protezei valvulare cardiace On-X sunt furnizate separat, **NESTERILE**, și trebuie să fie curățate și sterilizate înainte de utilizare, așa cum se arată în secțiunea 8.5.

Tabelul 1: Specificații valvă On-X (milimetri)

Indicator model			Diametrul inelului tisular (montare)	Diametrul interior al orificiului	Diametrul exterior al inelului de sutură	Înălțimea profilului (închis)	Înălțimea profilului (deschis)	Aria internă a orificiului
Suport lung	Suport standard	Dimensiune/Tip	(A)	(D)	(S)	(h)	(H)	(mm²)
ONXAE-19*	ONXA-19	19 Aortică	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21 Aortică	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23 Aortică	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25 Aortică	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29 Aortică	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19 Aortică Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21 Aortică Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23 Aortică Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25 Aortică Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29 Aortică Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19 Aortică anatomică	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21 Aortică anatomică	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23 Aortică anatomică	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25 Aortică anatomică	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29 Aortică anatomică	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23 Mitrală	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25 Mitrală	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29 Mitrală	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33 Mitrală	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Mitrală Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Nu este disponibil pe toate piețele ** Nu este disponibil în SUA Consultați Figura 1 pentru amplasarea dimensiunilor măsurate. Valorile indicate sunt nominale, în cadrul limitelor de toleranță.

8.3 Păstrarea

Proteza valvulară cardiacă On-X este omologată pentru o durată de păstrare maximă de 5 ani de la data fabricării. Data de expirare a sterilității pentru proteza valvulară cardiacă On-X este înregistrată pe eticheta ambalajului extern. Trebuie să se efectueze un control adecvat al inventarului, pentru ca protezele care expiră mai devreme să fie implantate cu prioritate și să se evite expirarea. Pentru a proteja valva, aceasta trebuie să fie păstrată în cutia externă până când este utilizată. Mediul de păstrare trebuie să fie curat, răcoros și uscat.

8.4 Accesorii

Proteza valvulară cardiacă On-X este proiectată pentru a fi folosită numai cu instrumentele On-X produse de On-XTLI. Instrumentele, furnizate separat, sunt livrate în set, care include calibratoare, dispozitive de rotire, un mâner pentru instrument și o sondă pentru hemidiscuri. Instrumentele sunt reutilizabile.

ATENȚIE: Calibratoarele și mânerul instrumentelor au zone metalice flexibile. Îndoirea repetată a acestor zone metalice poate duce la oboseala materialului și la fracturarea acestuia. Pentru a evita fracturarea instrumentelor în timpul utilizării, tija trebuie să fie inspectată pentru ca suprafața să nu fie fisurată, înainte și după fiecare îndoire a sa. Dacă se observă crăpături la suprafață, din cauza oboselii metalului, calibratorul și/sau mânerul instrumentului trebuie să fie aruncate și înlocuite. Contactați Serviciul clienți al On-XTLI pentru a comanda instrumente de schimb.

ATENȚIE: Sondele pentru hemidiscuri și dispozitivele de rotire sunt flexibile, dar nu trebuie să fie îndoite astfel încât să rămână permanent deformate.

Calibratorul

Calibratorul este utilizat pentru a măsura diametrul inelului tisular care rezultă după ce inelul este pregătit pentru implantare. Calibratorul are o tijă flexibilă la fiecare capăt. Calibratoarele sunt cilindrice pentru valvele de la mărimea 19 mm până la mărimea 25 mm și conice pentru valvele de mărimea 27/29 mm și 31/33 mm (Figurile 3a și 3b). Pentru a ușura alegerea calibratorului, consultați Tabelul 2.

Calibratoarele-model

Pentru toate dimensiunile de valve aortice sunt furnizate calibratoare-model aortice (Figura 3a). Acestea simulează profilul valvei aortice standard On-X. Sunt utilizate după calibrare pentru configurațiile inelului de sutură standard, Conform-X și anatomic, pentru a asigura potrivirea valvei aortice fără obstrucția arterelor coronare. Forma calibratoarelor-model aortice pentru mărimi de la 19 la 25 mm are scopul de a modela poziționarea intra-supra-anulară. Calibratorul-model aortic pentru mărimea 27/29 mm are scopul de a modela poziționarea intra-anulară.

Figura 3a: Calibrator și calibrator-model

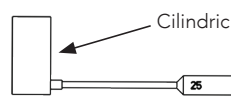
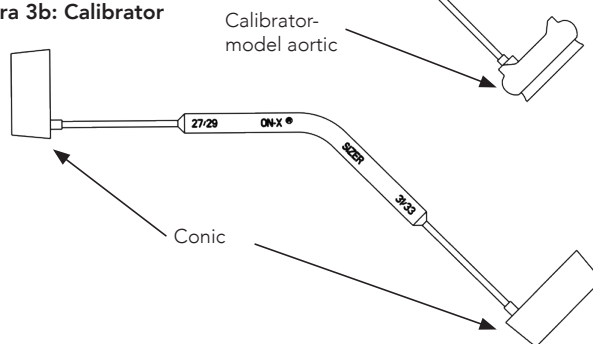


Figura 3b: Calibrator



Tabelul 2: Alegerea calibratorului - Indiferent de tipul de suport aortic

Dimensiune	Tip de valvă	Alegerea calibratorului		Poziția inelului de sutură
		Tip de calibrator	Folosii calibratorul-model	
19	Aortică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
21	Aortică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
23	Aortică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
25	Aortică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
27/29	Aortică	Conic	DA	Intra-anulară
19*	Aortică Conform-X	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
21*	Aortică Conform-X	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
23*	Aortică Conform-X	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
25*	Aortică Conform-X	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
27/29*	Aortică Conform-X	Conic	DA	Intra-anulară
19*	Aortică anatomică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
21*	Aortică anatomică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
23*	Aortică anatomică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
25*	Aortică anatomică	Cilindric	DA	Intra-supra-anulară
27/29*	Aortică anatomică	Conic	DA	Intra-anulară
23*	Mitrală	Cilindric	NU	Supra-anulară
25	Mitrală	Cilindric	NU	Supra-anulară
27/29	Mitrală	Conic	NU	Supra-anulară
31/33	Mitrală	Conic	NU	Supra-anulară
25/33	Mitrală Conform-X	Cilindric sau conic	NU	Supra-anulară

* Nu este disponibilă pe toate piețele

Mânerul instrumentului

Mânerul instrumentului (Figura 4) facilitează ținerea valvei sau a dispozitivului de rotire în timpul operației. Mânerul instrumentului este format dintr-o parte pentru apucare, o tijă care poate fi îndoită și un vârful.

Dispozitivul de rotire

Dispozitivul de rotire pentru valvă (Figura 5) este utilizat pentru reorientarea valvei *in situ* și poate fi utilizat pentru a verifica mobilitatea hemidiscurilor. Dispozitivul de rotire constă dintr-un cap de plastic cu o sondă pentru hemidisc, situată central, și un mâner atașat acestuia.

Dispozitivul de rotire poate fi folosit cu sau fără mânerul instrumentului atașat. Pentru a atașa dispozitivul de rotire de mânerul instrumentului, introduceți vârful mânerului instrumentului direct în fanta de pe capătul mânerului dispozitivului de rotire. Dispozitivul de rotire se fixează pe poziție după aplicarea unei ușoare forțe de introducere.

Sonda pentru hemidiscuri

Sonda pentru hemidiscuri (Figura 6) este o tijă flexibilă cu capete conice. Sonda pentru hemidiscuri poate fi utilizată pentru a mișca ușor hemidiscurile, pentru a verifica dacă se deschid și se închid liber.

Figura 4: Mânerul instrumentului

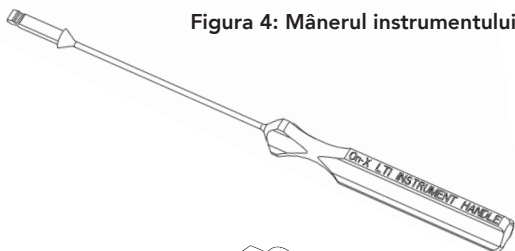


Figura 5: Dispozitivul de rotire

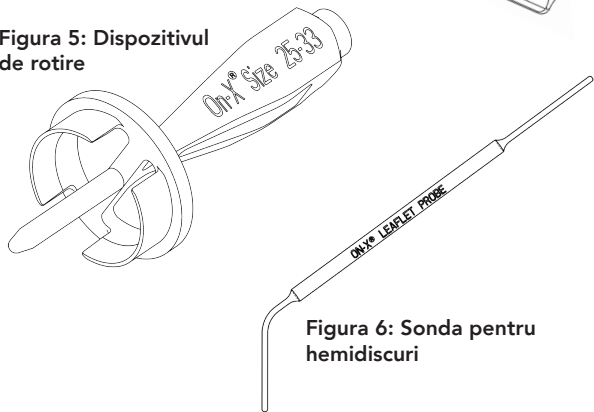


Figura 6: Sonda pentru hemidiscuri

8.5 Curățarea și sterilizarea accesoriilor

Instrumentele pentru implantarea protezei valvulare cardiace On-X sunt furnizate separat, NESTERILE, și trebuie să fie curățate și sterilizate înainte de utilizare. Trebuie să se utilizeze procedurile spitalicești standard pentru curățarea instrumentelor chirurgicale. Notă: instrumentele metalice sunt făcute din titan. Instrumentele de plastic sunt făcute din polifenilsulfonă. Materialele folosite pentru aceste instrumente pot suporta sterilizarea standard cu aburi și sterilizarea flash cu aburi.

AVERTISMENT: Aceste instrumente **NU** sunt furnizate sterile. Trebuie să fie curățate și sterilizate în mod adecvat înainte de fiecare utilizare.

AVERTISMENT: **NU** sterilizați instrumentele cu alte metode de sterilizare în afară de aburi. Utilizarea altor metode de sterilizare poate duce la deteriorarea unor elemente.

AVERTISMENT: Dispozitivul de rotire trebuie să fie scos de pe mâner după utilizare și înainte de a fi curățat. Este nevoie de o forță mai mare decât cea de la introducerea pentru a scoate dispozitivul de rotire de pe mânerul instrumentului.

9. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

AVERTISMENT: **NU** utilizați proteza valvulară cardiacă On-X dacă:

- proteza a fost scăpată, deteriorată sau nu a fost manipulată corect;
- a trecut data de expirare;
- sigiliul de securitate este rupt;
- numărul de serie de pe etichetă nu se potrivește cu numărul de serie de pe eticheta recipientului.

9.1 Instruirea medicilor

Nu este necesară o instruire specială pentru a implanta o proteză valvulară cardiacă On-X. Tehnicile pentru implantarea acestei proteze sunt similare cu cele folosite pentru orice proteză valvulară cardiacă mecanică.

9.2 Sterilizarea și resterilizarea

Proteza valvulară cardiacă On-X este furnizată sterilă. Dacă data de expirare a sterilizării a trecut sau dacă la scoaterea din cutia externă recipientul valvei este deteriorat sau dacă bariera sterilă este ruptă, nu folosiți valva. Sunați la Serviciul clienți al On-XLTl și aranjați să returnați valva și să primiți alta în locul acesteia.

AVERTISMENT: Dacă în timpul operației valva este scoasă din recipient dar nu este utilizată, nu trebuie să fie pusă la loc în recipient sau să fie resterilizată. În acest caz, valva trebuie returnată la On-XLTl. Sunați la Serviciul Clienți pentru informații, înainte de a efectua returnarea.

AVERTISMENT: Nu resterilizați proteza valvulară cardiacă On-X.

9.3 Instrucțiuni privind mânuirea și pregătirea

ATENȚIE: Mânuiți proteza numai cu instrumentele pentru proteze valvulare cardiace On-X produse de On-XLTl. Trebuie să se folosească numai calibratoare („sizer”) pentru proteze valvulare cardiace On-X produse de On-XLTl, pentru a selecta mărimea valvei; alte calibratoare ar putea duce la o selectare greșită a valvei.

ATENȚIE: Evitați să atingeți suprafețele de carbon ale valvei cu degetele înmănușate sau cu orice instrumente metalice sau abrazive, deoarece acestea pot cauza deteriorarea suprafeței valvei, care nu poate fi văzută cu ochiul liber, ceea ce poate duce la o disfuncție structurală accelerată a valvei, la expulzarea hemidiscului, sau poate servi ca nidus pentru formarea trombilor.

ATENȚIE: Evitați deteriorarea protezei prin aplicarea unei forțe excesive asupra orificiului valvei sau asupra hemidiscurilor.

Asistentul medical din sala de operație

1. Verificați data de expirare de pe cutia externă.

AVERTISMENT: NU utilizați proteza valvulară cardiacă On-X, dacă a trecut data de expirare. Dacă o valvă este neutilizată, recipientul de plastic este nedeteriorat, iar data de expirare a trecut, valva trebuie returnată la On-XLTI.

2. Scoateți recipientul valvei și prospectul din cutia externă. Verificați ca recipientul să nu fie deteriorat.

AVERTISMENT: NU utilizați proteza valvulară cardiacă On-X, dacă proteza a fost scăpată, deteriorată sau nu a fost manipulată corect. Dacă se descoperă că este deteriorată, folosiți altă valvă și aranjați să fie returnată prin Serviciul clienți al On-XLTI.

3. Completați fișa de înregistrare a implantului cât mai detaliat, în conformitate cu legislația locală, și returnați-o la On-XLTI cât de curând posibil. În acest mod, pacientul va fi introdus în baza de date de urmărire, lucru care poate fi important pentru avizele viitoare referitoare la valvă. Înmânați pacientului fișa de înregistrare a pacientului sau puneți-o în dosarul pacientului.

4. Deschideți recipientul extern

Design ambalaj cu capac extern cu răsucire: Rotiți capacul în sens antiorar până când se oprește, apoi scoateți capacul recipientului (Figura 7a).

Design ambalaj cu capac de Tyvek® cu dezlipire: Apucați colțul clapetei pentru dezlipirea capacului și trageți înapoi, spre mijlocul recipientului (Figura 8a). Continuați să dezlipiți până când capacul este înlăturat complet.

5. Asistentul medical de la blocul operator poate scoate recipientul steril intern din recipientul extern ridicând ușor clapeta de tragere fixată de partea superioară a recipientului intern (Figura 7b sau Figura 8b). După aceea, recipientul intern este pus pe tava cu instrumente. Ca alternativă, recipientul intern poate fi pus pe câmpul steril, răsturnând delicat recipientul extern la distanță mică deasupra câmpului steril (Figura 7c sau Figura 8c) și lăsând recipientul intern să alunece pe câmpul steril.

Asistentul medical de la blocul operator/Chirurgul:

1. Verificați sigiliul de securitate al recipientului intern.

AVERTISMENT: NU utilizați proteza valvulară cardiacă On-X, dacă sigiliul de securitate a fost rupt. Dacă sigiliul de securitate a fost rupt, folosiți altă valvă și aranjați să fie returnată prin Serviciul clienți On-XLTI.

Design capac cu răsucire

Figura 7a. Rotiți capacul extern



Figura 7b. Scoateți cu ajutorul clapetei de tragere...

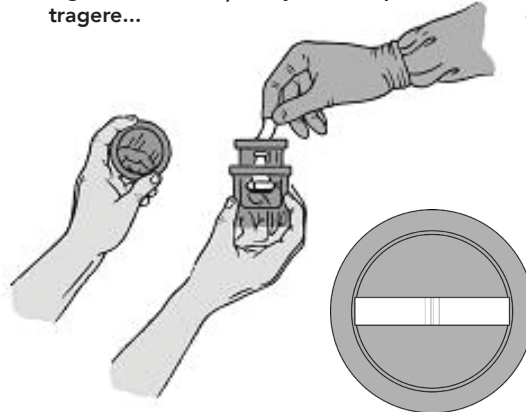


Figura 7c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril

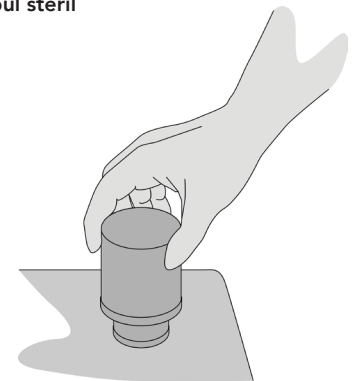
**Design capac cu dezlipire**

Figura 8a. Dezlipiți capacul extern



Figura 8b. Scoateți cu ajutorul clapetei de tragere...

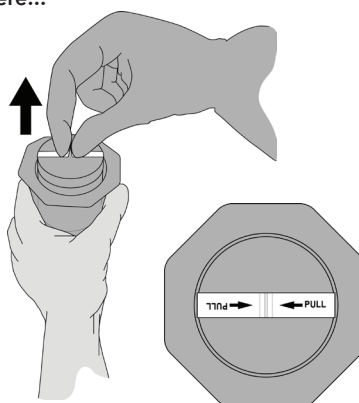
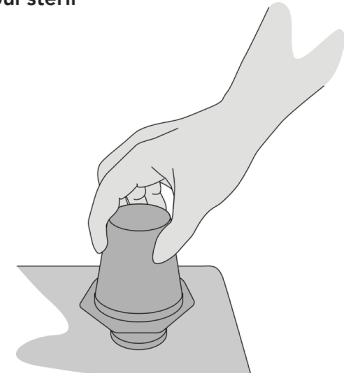


Figura 8c. ... sau răsturnați recipientul pe câmpul steril



- Deschideți recipientul intern răsucind delicat capacul pentru a rupe sigiliile de securitate (Figura 9), apoi ridicați capacul recipientului de pe bază.
- Împingeți vârful mânerului instrumentului în fanta de pe suportul valvei până când se fixează ferm pe poziție (Figura 10). Ridicați delicat valva din recipient și faceți să alunece plăcuța suportului de pe suport.

Apucați cu grijă inelul de sutură cu mâna acoperită de o mănușă chirurgicală, ținându-l delicat, și rotiți ușor mânerul instrumentului dintr-o parte în alta. Valva trebuie să se rotească ușor în inelul de sutură. Opiți testarea rotirii când un reper de orientare este aliniat cu axa de pivotare.

AVERTISMENT: NU utilizați proteza valvulară cardiacă On-X, dacă valva nu se rotește ușor. Folosiți altă valvă și aranjați să fie returnată prin Serviciul clienți al On-XLTi.

- Verificați ca numărul de serie de pe etichetă să fie același cu cel de pe recipientul extern.

AVERTISMENT: NU folosiți proteza valvulară cardiacă On-X dacă numărul de serie de pe etichetă nu se potrivește cu cel de pe eticheta recipientului. Folosiți altă valvă și aranjați să fie returnată prin Serviciul clienți al On-XLTi.

Figura 9. Deschiderea recipientului intern

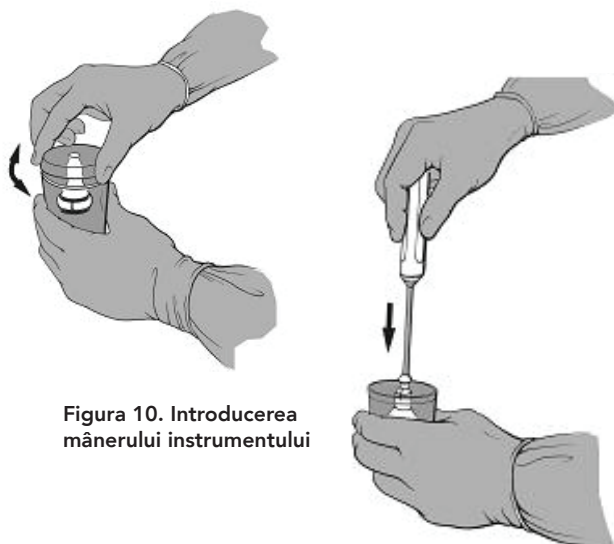


Figura 10. Introducerea mânerului instrumentului

- Înlăturați eticheta cu numărul de serie tăind firele de sutură care o fixează de valvă. Dacă doriți, puteți folosi eticheta pentru a verifica sterilitatea prin tehnici de cultură standard, imediat după înlăturarea acesteia.
- Acum valva este gata de implantare. Pentru a ușura poziționarea în timpul implantării, tija mânerului instrumentului poate fi îndoită apucând capătul mânerului și capătul tijei și îndoind-o. Evitați să apucați valva cu mâna.

AVERTISMENT: NU folosiți valva ca pârgă pentru a îndoi mânerul instrumentului. Acest lucru poate duce la deteriorarea valvei și poate cauza o defecțiune mecanică.

9.4 Implantarea dispozitivului

AVERTISMENT: Toate instrumentele auxiliare trebuie să fie curățate și sterilizate înainte de utilizare, în conformitate cu instrucțiunile pentru instrumente.

Calibrarea

Pentru a calibra inelul, folosiți numai calibratoare pentru proteze valvulare cardiace On-X. Calibratoarele au capete-model cilindrice, conice și aortice. Consultați Tabelul 2 pentru a ușura alegerea calibratorului.

Calibratoarele cilindrice corespund valvelor cu mărimi de la 19 mm până la 25 mm. Calibratoarele conice corespund valvelor cu mărimi de 27/29 mm și 31/33 mm. Aceste tipuri de calibratoare pot fi utilizate atât pentru valvele aortice, cât și pentru cele mitrale.

Mărima corectă a valvei este determinată când calibratorul se potrivește confortabil, nu prea strâns, în inel. Când calibratorul se potrivește confortabil, mărima valvei corespunzătoare este indicată de un semn de identificare de pe calibrator. Se pot folosi protezele valvulare mitrale On-X Conform-X când potrivirea confortabilă este la sau între mărimile 25 și 33.

Pentru toate dimensiunile de valve aortice sunt furnizate calibratoare-model aortice. Pentru valvele cardiace cu mărimi de la 19 mm până la 25 mm, se folosesc calibratoarele-model aortice pentru a verifica dacă valva aortică poate fi poziționată corect în inel, astfel încât arterele coronariene să nu fie obstrucționate. Valvele aortice de la mărimea 19 mm până la 25 mm cu configurațiile inelului de sutură standard, Conform-X și anatomic sunt proiectate pentru a se potrivi la implantare în interiorul inelului, în așa fel încât partea evazată, expusă, de carbon să se sprijine în interiorul inelului, iar inelul de sutură să fie poziționat intra-supra-anular (Figura 11).

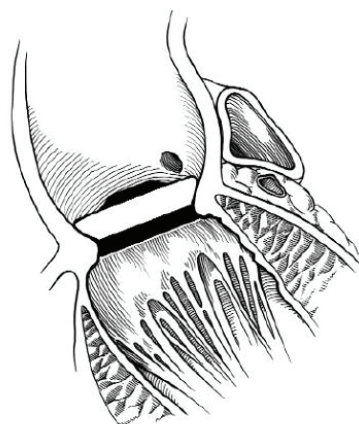
AVERTISMENT: NU calibrați inelul de sutură al valvelor aortice cu mărimea de la 19 mm la 25 mm pentru a se potrivi în interiorul inelului.

Valvele aortice cu mărimea 27/29 mm cu configurațiile inelului de sutură standard, Conform-X și anatomic sunt proiectate pentru a fi plasate în poziție intra-anulară și au un calibrator-model pentru a simula această poziționare.

Toate valvele mitrale, inclusiv proteza valvulară mitrală On-X Conform-X, sunt proiectate pentru a fi plasate în poziție supra-anulară (Figura 12).

ATENȚIE: Evitați să supradimensionați valva, deoarece acest lucru poate influența funcționarea valvei.

Figura 11. Calibratoarele-model aortice verifică valva aortică



9.5 Tehnici de sutură

Tehnicile de sutură variază în funcție de preferințele chirurgului care efectuează implantul și de starea pacientului. Valva aortică este concepută astfel încât inelul de țesut să fie cap la cap cu marginea evazată a orificiului. Chirurgii sunt în general de acord că tehnica de sutură tip saltea, întreruptă, non-eversantă, cu sau fără „pledget” (butoni), oferă cea mai bună conformare a inelului valvei la suprafața externă a marginii evazate.

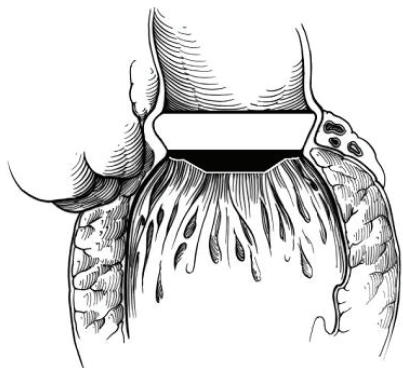
În general, valvele mitrale au fost implantate folosind o tehnică de sutură tip saltea, eversantă, cu sau fără „pledget”, deși s-au folosit cu succes și tehnici de sutură non-eversantă și continuă.

ATENȚIE: Când poziționați valva, verificați să nu existe material de sutură sau structuri anatomice care să interfereze cu mișcarea hemidiscurilor. Capacitatea de rotire a valvei poate fi utilă pentru a evita patologii reziduale anormale care ar putea interfera cu mișcarea hemidiscurilor.

Punctele de sutură trebuie să treacă prin partea de mijloc a inelului de sutură. În acest mod inelul de sutură rămâne flexibil și se adaptează la inel. De asemenea, este împiedicat contactul dintre acul de sutură și inelele de titan care se află în interiorul inelului de sutură (Figura 13). Reperele de orientare de pe inelul de sutură pot fi utilizate pentru a ajuta la poziționarea suturii.

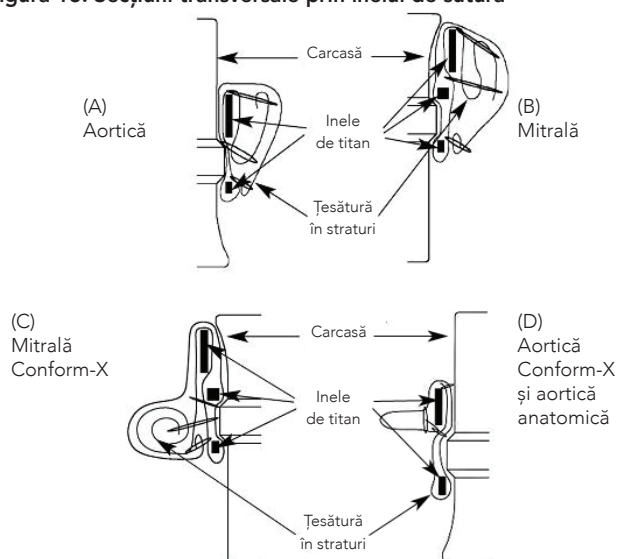
ATENȚIE: În cazul inelului de sutură anatomic, suturile la cele trei comisuri ale valvei trebuie să corespundă cu cele trei semne de reper de pe inelul de sutură.

Figura 12. Poziția supra-anulară a valvei



După ce au fost poziționate toate firele de sutură, valva este împinsă în inel, iar firele de sutură sunt legate. Pentru valvele aortice, se recomandă ca primele 3 noduri să fie legate echidistant unul față de altul și la mijlocul distanței dintre comisuri, pentru a stabili valva în inel. Suportul se desprinde de valvă prin tăierea cu grijă a suturii de fixare, așa cum se arată în Figura 14; după aceea se ridică delicat suportul din valvă, cu ajutorul mânerului.

Figura 13. Secțiuni transversale prin inelul de sutură



AVERTISMENT: NU încercați să reintroduceți suportul valvei în valvă, după ce a fost înlăturat.

ATENȚIE: Firele de sutură trebuie să fie tăiate scurt, pentru a evita eventuala interferență cu mișcarea hemidiscurilor.

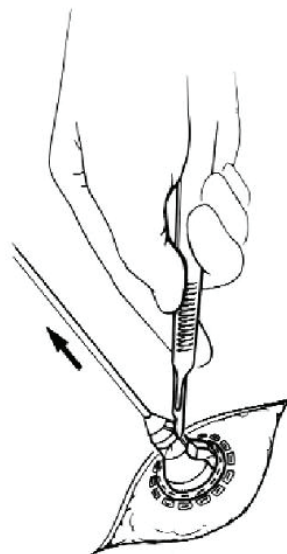
9.6 Evaluarea mișcării hemidiscului și rotirea valvei

Testarea mișcării hemidiscurilor

După ce valva este la locul ei, trebuie să fie testată mișcarea liberă a hemidiscurilor. Pentru a testa mobilitatea hemidiscurilor, folosiți sonda dispozitivului de rotire sau sonda pentru hemidiscuri, pentru a mișca delicat hemidiscurile, pentru a verifica dacă se deschid și se închid liber.

AVERTISMENT: Testați mobilitatea hemidiscurilor numai cu sonda pentru hemidiscuri On-X sau cu sonda pentru hemidiscuri aflată pe capătul dispozitivului de rotire, produse de On-XLTI.

Figura 14. Înlăturarea suportului valvei



Rotirea

Dacă hemidiscurile nu se mișcă liber, rotiți delicat valva dintr-o parte în alta, până când ajunge într-o poziție în care hemidiscurile nu mai interferează.

ATENȚIE: Nu încercați să rotiți valva dacă opune o rezistență semnificativă la rotire. Cuplul de torsiune necesar pentru a roti valva în situ ar trebui să fie aproximativ egal cu cel necesar când s-a testat rotirea înainte de implantare. Dacă este necesar un cuplu de torsiune mult mai mare pentru a efectua rotirea, întrerupeți tentativele de rotire. Dacă este necesar să se rotească valva, dar nu este posibil, înlăturați valva.

Dispozitivul de rotire poate fi folosit cu sau fără mânerul instrumentului atașat. Dacă este nevoie, atașați mânerul instrumentului la dispozitivul de rotire introducând vârful mânerului instrumentului în fanta de pe capătul mânerului dispozitivului de rotire, până când se fixează pe poziție.

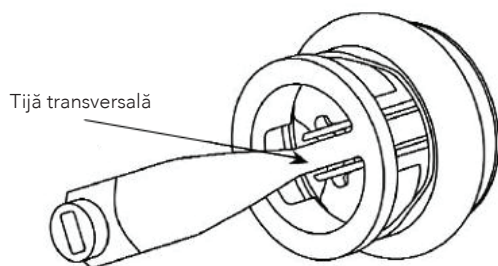
AVERTISMENT: Folosiți numai dispozitivul de rotire On-X produs de On-XLTI pentru a roti valva în situ. Folosiți numai instrumentul de rotire cu dimensiunea corespunzătoare. Folosirea unui instrument de rotire de dimensiuni greșite poate cauza deteriorarea valvei.

Când sonda pentru hemidiscuri de pe dispozitivul de rotire se află între hemidiscuri, iar tija transversală este aliniată cu axa de pivotare a hemidiscurilor valvei, introduceți cu grijă dispozitivul de rotire a valvei în valvă, până când se așază cu ușurință la locul său (Figura 15).

ATENȚIE: Când introduceți dispozitivul de rotire nu trebuie să întâlniți rezistență. Dacă întâlniți rezistență, opriți-vă, scoateți dispozitivul de rotire și realiniați-l înainte de a încerca să-l introduceți din nou.

Testați din nou mișcarea hemidiscurilor după rotire. Dacă nu se poate obține o mișcare liberă a hemidiscurilor, scoateți valva.

Figura 15. Introducerea dispozitivului de rotire a valvei



9.7 Orientarea valvei

Aortică:

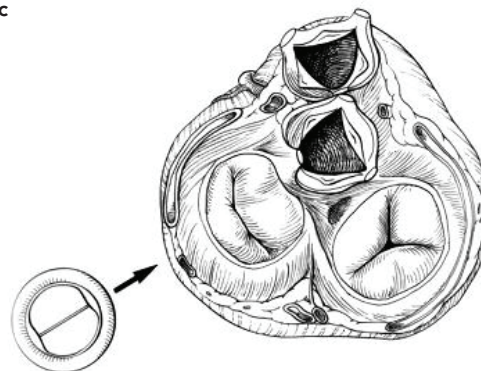
Pe baza studiilor clinice, nu există o orientare preferată pentru protezele valvulare aortice On-X cu configurațiile standard, Conform-X sau anatomică ale inelului de sutură.

ATENȚIE: După implantarea valvei, trebuie să verificați vizual că ostiile coronare nu sunt supuse unor eventuale interferențe.

Mitrală:

În literatura medicală se recomandă ca axa de pivotare a valvei mitrale să fie poziționată anti-anatomic. Consultați Figura 16.

Figura 16. Axa de pivotare a valvei mitrale poziționate anti-anatomic



Mitrală standard și Conform-X

10. INFORMAȚII POSTOPERATORII

10.1 Compatibilitatea cu imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)

Compatibilitatea RM condiționată:



S-a stabilit că protezele valvulare cardiace On-X, protezele valvulare cardiace mitrale Conform-X, mărimea 25-33*, prezintă compatibilitate RM condiționată, în conformitate cu terminologia specificată în American Society for Testing and Materials (ASTM) International, Designation: F2503-08. Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Teste ne-clinice au demonstrat că protezele valvulare cardiace mitrale On-X Conform-X, mărimea 25-33, prezintă compatibilitate RM condiționată. Un pacient cu acest dispozitiv poate fi scanat în siguranță, imediat după implantare, în următoarele condiții:

Câmp magnetic static:

- Câmp magnetic static de 3 Tesla sau mai puțin
- Câmp magnetic cu gradient spațial maxim de 720 Gauss/cm sau mai puțin

Încălzirea asociată cu RMN:

În teste ne-clinice, proteza valvulară cardiacă On-X, proteza valvulară mitrală Conform-X, mărimea 25-33, au produs următoarea creștere de temperatură în timpul unei proceduri RMN pentru o scanare de 15 min. (adică pe secvență de impulsuri) într-un sistem RM de 3 Tesla (3-Tesla/128 MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Variația de temperatură maximă +1,6 °C

În urma experimentelor legate de încălzirea asociată cu RMN pentru protezele valvulare mitrale On-X Conform-X, cu mărimile 25-33, la 3 Tesla, folosind o bobină pentru corp RF de transmisie/recepție, pe un sistem RM, s-a raportat un SAR mediu la nivelul întregului corp de 2,9-W/kg (de ex. asociat cu o valoare medie la nivelul întregului corp, măsurată prin calorimetrie, de 2,7-W/kg), indicând că cea mai mare încălzire produsă în asociație cu aceste condiții specifice a fost egală cu sau mai mică de +1,6 °C.

Informații privind artefactele:

Calitatea imaginii RM poate fi compromisă dacă zona de interes se află exact în aceeași zonă sau relativ aproape de poziția protezei valvulare mitrale On-X Conform-X, mărimea 25-33. Prin urmare, poate fi necesară optimizarea parametrilor imagisticii RM pentru a compensa prezența acestui dispozitiv.

*Rezultatele testelor RMN se aplică acestei proteze valvulare cardiace specifice, cu mărimea cea mai mare, precum și tuturor celor cu mărime mai mică, realizate din materiale similare.

Secvență de impulsuri	Mărime gol de semnal (mm ²)	Orientarea planului
T1-SE	1.090	Paralel
T1-SE	686	Perpendicular
GRE	1.478	Paralel
GRE	1.014	Perpendicular

10.2 Returnarea produselor

Pentru returnarea oricărui produs este necesară o autorizație de la Serviciul clienți al On-XLTI. Pentru orice întrebări referitoare la valvă sau pentru autorizația de returnare, vă rugăm să contactați Serviciul Clienți.

Licență acordată prin brevetele SUA cu numerele 5.308.361; 5.137.532; 5.545.216; 5.772.694; 5.641.324; 5.908.452; 5.284.676; 5.305.554; 5.328.713; 5.332.337; 5.336.259; 5.514.410; 5.677.061; 6.096.075; Nr. de serie 09/010.449 autorizat; Nr. de serie 09/224.816 autorizat; alte permise și brevete în curs de brevetare.

11. INFORMAȚII DESPRE PACIENT**11.1 Înregistrarea pacientului**

În fiecare ambalaj de valvă se află o fișă de înregistrare a pacientului și o fișă de înregistrare a implantului. On-XLTI cere ca Fișa de înregistrare a implantului să fie completată imediat, iar exemplarul de trimis prin poștă să fie expediat la Serviciul clienți al On-XLTI. În cazul implanturilor multiple de valve, vă rugăm să completați câte o fișă pentru fiecare valvă. On-XLTI va utiliza aceste date în scopul de a trimite notificări și pentru a ajuta la reprovizionarea spitalului. Toate informațiile despre pacient rămân strict confidențiale, iar comunicarea informațiilor care ar putea identifica pacientul poate fi refuzată, dacă legea permite acest lucru.

11.2 Fișa de înregistrare a pacientului

Împreună cu proteza este furnizată o fișă de înregistrare a pacientului. Pacienții trebuie să fie încurajați să completeze fișa și să o poarte în permanență asupra lor.

11.3 Broșura informativă pentru pacienți

On-XLTI a pus la dispoziție o broșură informativă pentru pacienți, pe care medicul o poate oferi pacientului înainte de externare. Această broșură este disponibilă la cerere de la reprezentantul de vânzări al On-XLTI.

12. EXCLUDEREA GARANȚIEI

Din cauza complicațiilor enumerate anterior, care pot apărea din cauza utilizării oricărei proteze valvulare, și din cauza posibilităților de deteriorare care, de asemenea, au fost menționate anterior și care ar putea surveni înainte de, în timpul sau după implantare, ON-XLTI garantează numai că produsul este conform cu specificațiile standard ale On-XLTI. On-XLTI nu oferă nicio altă garanție cu privire la funcționarea produsului utilizat și On-XLTI nu își asumă niciun fel de risc în ceea ce privește rezultatele utilizării acestui produs. Întregul risc legat de utilizarea produsului îi revine cumpărătorului. On-XLTI declină toate celelalte garanții referitoare la produs, exprese sau implicite, inclusiv, dar fără a se limita la acestea, cele legate de vandabilitatea produsului sau de conformitate pentru un anumit scop. On-XLTI nu va fi răspunzătoare pentru pierderile, daunele sau cheltuielile directe, speciale, pe cale de consecință sau accidentale legate de utilizarea produsului. Nicio persoană nu are autoritatea de a modifica aceste condiții sau de a atribui firmei ON-XLTI responsabilități sau garanții suplimentare asociate cu utilizarea produsului.

ANEXA A

Informații clinice cerute de către FDA (SUA)

1. REACȚII ADVERSE

În studiul preliminar de piață european, în total s-au implantat 184 proteze valvulare aortice On-X la 184 de pacienți din 11 centre. Monitorizarea medie a fost de 2,2 ani (interval de 0 până la 4,0 ani) cu un total de 411,8 ani-pacient. În poziție mitrală s-au implantat 229 de valve, la 229 de pacienți din 16 centre. Monitorizarea medie mitrală a fost de 1,8 ani (interval de 0 până la 4,5 ani) cu un total de 417,9 ani-pacient.

La pacienții cu implant de valvă aortică s-a produs un total de 7 decese în timpul studiului, iar 2 dintre acestea au fost caracterizate ca fiind legate de valve. Cauzele deceselor legate de valvele aortice au fost o tromboembolie precoce (1 pacient) și moarte subită, inexplicabilă (1 pacient). La pacienții cu implant de valvă mitrală s-a produs un total de 18 decese în timpul studiului, iar 3 dintre acestea au fost caracterizate ca fiind legate de valve. Cauzele deceselor legate de valvele mitrale au fost hemoragia precoce, necontrolată (1 pacient) și moarte subită, inexplicabilă (2 pacienți).

1.1 REACȚII adverse observate

Reacțiile adverse au fost raportate în studiul clinic, așa cum se arată în Tabelele 3 și 4.

2. STUDII CLINICE

2.1 Studiile preliminare de piață

Studiile clinice preliminare de piață pentru protezele valvulare cardiace On-X au fost concepute pentru a studia siguranța și eficacitatea valvei în înlocuirea valvelor aortice și mitrale. Pacienții care necesitau înlocuirea izolată a valvei cardiace aortice au fost înscrși între anii 1996 și 2000, la 11 centre, într-un studiu multi-centru internațional, prospectiv, nerandomizat, cu controale retrospective. Pacienții care necesitau înlocuirea izolată a valvei cardiace mitrale au fost înscrși între anii 1996 și 2001, la 16 centre, într-un studiu multi-centru internațional, prospectiv, nerandomizat, cu controale retrospective.

Grupul de pacienți cu implant de valvă aortică a inclus 184 de pacienți (121 bărbați, 63 femei), cu vârste cuprinse între 20 și 80 de ani (media de vârstă 60,2 ani). Monitorizarea cumulativă a fost de 411,8 ani-pacient, cu o medie a duratei monitorizării de 2,2 ani (DS = 0,8 ani, interval = de la 0 la 4,0 ani). Grupul de pacienți cu implant de valvă mitrală a inclus 229 de pacienți (86 bărbați, 143 femei), cu vârste cuprinse între 21 și 78 de ani (media de vârstă 59,2 ani). Monitorizarea cumulativă a fost de 417,9 ani-pacient, cu o medie a duratei monitorizării de 1,8 ani (DS = 1,3 ani, interval = de la 0 la 4,5 ani). În Tabelele 5 și 6 se prezintă datele demografice preoperatorii și operatorii ale pacienților. În Diagrama 1 se arată numărul de pacienți cu implant în raport cu durata monitorizării. În Tabelul 7 se prezintă informații despre implant după mărimea valvei, care includ numărul de pacienți cu implant și numărul de ani-pacient.

Endpoint-urile pentru siguranță înregistrate în studii au fost complicațiile; s-au utilizat analizele de sânge pentru a confirma absența sau prezența anumitor complicații. Rezultatele referitoare la siguranță sunt prezentate în Tabelele 3 și 4. Eficacitatea endpoint-urilor a fost stabilită conform clasificării New York Heart Association (NYHA) și evaluărilor ecocardiografice. S-au obținut date NYHA și date legate de analizele de sânge, preoperator, intra-operator și postoperator, la 3 până la 6 luni, la un an, iar după aceea o dată pe an. Datele hemodinamice au fost obținute la externare și după un an. Tabelele 8 și 9 prezintă eficacitatea acestor rezultate.

2.2 Studiul după introducerea pe piață, pentru reducerea nivelului-țintă de anticoagulate

Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial (PROACT) a fost conceput pentru a evalua dacă este sigur și eficient ca pacienții implantați cu proteze valvulare cardiace On-X să fie tratați cu un tratament anticoagulant mai puțin agresiv decât cel recomandat în prezent în liniile directoare ale American College of Cardiology (Colegiul American de Cardiologie) / American Heart Association (Asociația Americană de Cardiologie) (ACC / AHA) sau American College of Chest Physicians (Colegiului American de Patologie Toracică) (ACCP), pentru pacienții cărora li s-a implantat o proteză valvulară mecanică cu două hemidiscuri. Primul grup care a finalizat înscrierea și analiza a fost folosit pentru a compara terapia standard cu anticoagulate cu un obiectiv pentru raportul internațional normalizat (INR) de 1,5 - 2,0 la pacienții cu risc ridicat care necesită înlocuirea valvei aortice (AVR).

Conceperea studiului și selectarea pacienților

Secțiunea AVR cu risc ridicat din studiul PROACT a fost un studiu prospectiv, randomizat, în regim deschis, controlat, în cadrul căruia s-au comparat rezultatele după AVR cu valva On-X. Studiul a fost multicentru și a constat din 36 de centre din America de Nord, dintre care 35 de centre din Statele Unite ale Americii și 1 centru din Canada. În acest grup au fost recrutați 425 de pacienți în total, pentru AVR la pacienții cu risc crescut de tromboză a valvei și de tromboembolie. Recrutarea a început în iunie 2006 și a fost închisă pentru grupul AVR cu risc ridicat în octombrie 2009. Pentru acest raport a fost disponibilă monitorizarea datelor până la 1 septembrie 2014. Endpoint-urile principale au fost ratele de tromboză a valvei, tromboembolie, hemoragie, reoperare, explant și mortalitate din orice cauze și legată de valve, așa cum sunt definite în liniile directoare ale Society of Thoracic Surgeons (Societatea Chirurgilor Toracici) / American Association for Thoracic Surgery / (Asociația Americană de Chirurgie Toracică) (STS/AATS) pentru studiile despre valve. Non-inferioritatea între cele 2 grupuri urma să fie evaluată folosind o combinație între tromboza valvei, tromboembolie și rata de hemoragie și o marjă de non-inferioritate de 1,5% (absolută). Estimarea mărimii eșantionului a fost determinată folosind un test proporțional unilateral cu o eroare de tip I de 0,05 și o putere de 80%, pentru a testa ipoteza de non-inferioritate.

Criterii de includere a pacienților

Criteriile de includere a pacienților au fost următoarele:

1. Pacienți cu indicație clinică de AVR izolat.
2. Pacienți cu următoarele afecțiuni, care îi plasează în grupul de „risc ridicat”: fibrilație atrială cronică, fracția de ejeție a ventriculului stâng < 30%, atriul stâng mărit > 50 mm diametru, contrast spontan ecocardiografic în atriul stâng, caracteristici de patologie vasculară, evenimente neurologice, hipercoagulabilitate (definită mai jos), anevrism ventricular stânga sau dreapta, lipsa unui răspuns plachetar la aspirină sau clopidogrel și femeii care primesc terapie de substituție cu estrogen.
3. Au fost permise intervențiile cardiace concomitente, inclusiv grefa de bypass a arterei coronare, repararea valvei mitrale sau a celei tricuspide, înlocuirea aortei ascendente și procedura Maze.
4. Pacienți adulți (cel puțin 18 ani)

Criterii de excludere a pacienților

Criteriile fundamentale de excludere a pacienților au fost următoarele:

1. Înlocuirea valvei din partea dreaptă
2. Înlocuirea dublă a valvelor (aortică plus mitrală)
3. Pacienți cu endocardită activă în momentul implantării
4. Evenimente tromboembolice sau tromboflebite anterioare, confirmate sau suspectate, care s-au produs ori s-au resorbit în ultimul an de dinaintea înscrierii
5. Pacienți în stare de urgență

Hipercoagulabilitatea la pacienții AVR fost definită pe baza următoarelor analize hematologice efectuate preoperator și înainte de inițierea tratamentului cu warfarină: rezistența la proteina C activată (mutația factorului V Leiden), mutația protrombinică, activitatea antitrombinei III, activitatea proteinei C, activitatea proteinei S, activitatea factorului VIII și colesterol LDL (lipoproteine cu densitate mică). Rezistența la aspirină sau la clopidogrel la pacienții AVR a fost definită pe baza rezultatelor analizelor clinice de laborator: 11-dehidro-tromboxan B2 în urină (schimbat după aceea la tromboxan A2 în sânge) pentru aspirină și inhibarea P2Y12 pentru clopidogrel.

Randomizarea pentru grupurile de testare și de control

Toți pacienții au primit warfarină de rutină, cu un INR-țintă cuprins între 2,0 și 3,0, plus aspirină 81 mg pe zi, în primele 3 luni postoperator. La 90 zile postoperator, s-a efectuat randomizarea folosind un algoritm standard de randomizare Mersenne Twister, printr-un modul de randomizare on-line.

Grupul de testare: Pentru primele 3 luni postoperator, s-a folosită warfarină la un INR-țintă de 2,0 - 3,0 cu 81 mg/zi de aspirină. După 3 luni, doza de warfarină a fost redusă la un INR-țintă cuprins între 1,5 și 2,0, cu 81 mg/zi de aspirină.

Grupul de control: Pe perioada studiului s-a folosit postoperator warfarină la un INR-țintă de 2,0 - 3,0 cu 81 mg/zi de aspirină.

Pacienții din grupul de testare care au suferit un eveniment de tromboembolie au fost trecuți pe terapie standard cu anticoagulante (INR 2,0 - 3,0 plus 81 mg/zi aspirină), deși acești pacienți au rămas în grupul de testare datorită intenției de tratament.

Endpoint-uri principale

Endpoint-urile principale au inclus evenimente hemoragice majore, evenimente hemoragice minore, accident ischemic tranzitoriu (AIT), accident vascular cerebral ischemic, tromboembolie periferică, tromboza valvei, o combinație a acestor evenimente, reoperare, explant și mortalitate din orice cauze și legată de valve.

Endpoint-uri secundare

Endpoint-urile secundare au inclus endocardita, hemoliza, anemia hemolitică, scurgerile paravalvulare, disfuncții structurale și nestructurale, clasificarea funcțională New York Heart Association postoperatorie și hemodinamica ecocardiografică (gradientul de vârf, gradientul mediu, aria orificiului efectiv și regurgitarea valvulară).

Programul de monitorizare

Pacienții au fost monitorizați prin vizite în persoană la centrele de studiu, la 3 luni, 6 luni și 1 an după intervenția chirurgicală, apoi anual, timp de 2 până la 5 ani, ajungându-se până la 8 ani postoperator, pentru a se putea acumula necesarul de 800 de ani-pacient de monitorizare impus de FDA. În timpul acestor vizite s-a efectuat electrocardiografie sau ecocardiografie, în conformitate cu protocolul și cu indicațiile clinice. Toți pacienții cărora li s-a administrat terapie cu warfarină au fost monitorizați folosindu-se testarea săptămânală a INR la domiciliu, printr-o linie telefonică centrală sau printr-o bază de date online. Perioada de urmărire a durat până la 1 septembrie 2014 și a fost finalizată pentru 98% dintre pacienți.

Managementul INR

În cadrul randomizării, toți pacienții au primit un monitor pentru INR la domiciliu. Controlul INR a fost menținut utilizând testarea săptămânală la domiciliu, cu ajustarea dozelor de warfarină efectuată de către centrele clinice, pentru a reduce la minim variabilitatea INR și pentru a maximiza timpul în intervalul INR-țintă. Respectarea monitorizării la domiciliu a fost determinată prin frecvența testelor efectuate lunar.

Analiza statistică

Statisticile descriptive, inclusiv media și deviația standard, au fost raportate pentru măsurile numerice. Reacțiile adverse timpurii au fost cele care s-au produs înainte de randomizare și au fost calculate ca procente. Ratele reacțiilor adverse liniarizate târzii (post-randomizare), în %/ani-pacient (ani-pac.), au fost calculate pe baza populației de siguranță, inclusiv toți pacienții care au primit cel puțin 1 doză din medicamentul de studiu. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier din tabel au fost calculate pentru datele privind timpul până la eveniment, de la punctul de randomizare până la primul eveniment. Analizele au fost efectuate folosind software-ul de statistică Statistical Analysis Systems, versiunea 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

REZULTATE

Din iunie 2006 până în octombrie 2009, 425 de pacienți au fost înscrși în secțiunea AVR cu risc ridicat din studiul PROACT. Dintre acești 425 de pacienți, 185 au fost înregistrați în mod randomizat, după 3 luni postoperator, în grupul de testare, iar 190 au fost înregistrați în mod randomizat în grupul de control. Perioada de monitorizare a fost, în medie, de 3,82 ani, până la 1 septembrie 2014 (878,6 ani-pac. pentru grupul de control și 766,2 ani-pac. pentru grupul de testare). Cei 50 de pacienți rămași au fost înlăturați din studiu înainte de randomizare, din următoarele motive: deces ($n = 8$), excluderea din cauza reacțiilor adverse, în conformitate cu protocolul ($n = 10$), intervenții chirurgicale diferite sau neefectuarea acestora ($n = 14$), retragerea din cauza pacientului sau a medicului ($n = 11$), excludere conform criteriilor protocolului ($n = 3$), explant ($n = 1$) și neefectuarea monitorizării ($n = 3$). Vârsta medie în momentul operației a fost de $55,8 \pm 12,0$ ani (intervalul 22-85) pentru grupul de control și $54,1 \pm 13,0$ ani (intervalul 20-83) pentru grupul de testare ($p = 0,187$). În grupurile de control și de testare, 81% și respectiv 80% dintre pacienți au fost bărbați ($p = 0,898$).

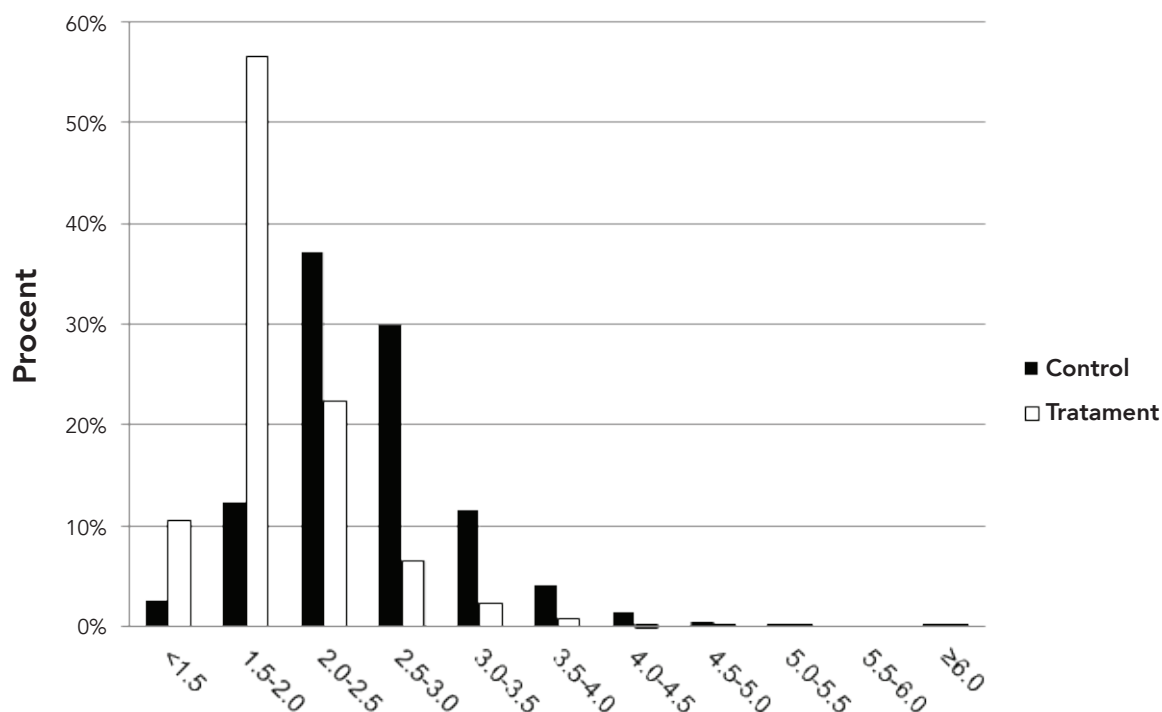
Comparațiile între cele 2 grupuri în ceea ce privește caracteristicile patologice ale valvelor native, leziunile valvelor, clasificarea funcțională New York Heart Association preoperatorie, factorii de risc clinic și rezultatele anormale ale testelor de laborator sunt prezentate în tabelul 10. Nu au fost găsite diferențe statistice semnificative.

Pacienții au fost considerați conformi în grad minim dacă frecvența lor de testare a fost de cel puțin două ori pe lună, aproximativ de două ori mai frecvent decât monitorizarea INR convențională într-un cabinet medical ambulator. Pacienții au fost considerați conformi în totalitate dacă frecvența lor de testare a fost de 2 - 3 ori lunar. Monitorizarea ideală la domiciliu ar fi condus la un interval mediu între teste de 7 zile. În studiul de față, intervalul mediu dintre teste a fost de 9 zile în ambele grupuri. Peste 80% dintre pacienți au fost conformi în grad minim cu procedurile de monitorizare la domiciliu, > 20% au fost conformi în mod ideal, iar 96% dintre toți pacienții au încercat cel puțin o dată să efectueze testarea la domiciliu. 4% dintre pacienți au refuzat total monitorizarea INR la domiciliu și au fost monitorizați de către medicii lor locali, în cadrul vizitelor la clinică. INR mediu a fost de $1,89 \pm 0,49$ (mediană 1,80) pentru pacienții din grupul de testare (țintă 1,5 - 2,0) și de $2,50 \pm 0,63$ (mediană 2,40) pentru pacienții din grupul de control (țintă 2,0 - 3,0).

În figura 17 se prezintă distribuția măsurătorilor INR după grup, indicând nivelurile inferioare INR menținute în grupul de testare. Procentul de măsurători INR în intervalul-țintă a fost de 64,1% pentru grupul de testare și 70,4% pentru grupul de control. Procentul situat în cadrul intervalului, pentru grupul de testare, a fost similar cu cel al grupului de control, în ciuda intervalului-țintă mai îngust. Media și mediana INR s-au situat în cadrul intervalului-țintă pentru ambele grupuri. Procentul de rezultate > 3,0 sau < 1,5 a fost de 17,3% în grupul de control și respectiv 13,5% în grupul de testare.

Rezultatele evenimentelor pentru endpoint-urile principale sunt prezentate în tabelul 11. Ratele evenimentelor liniarizate târzii au arătat că grupul de testare a prezentat rate mai mici ale evenimentelor atât pentru hemoragiile majore cât și pentru cele minore.

Figura 17. Distribuții INR



Ratele evenimentelor trombotice pentru cele 2 grupuri au fost similare. Diferența dintre evenimentele hemoragice din cele 2 grupuri a fost clar în favoarea grupului de testare. De asemenea, ratele de mortalitate pentru cele 2 grupuri au fost similare; ratele pentru alte evenimente secundare legate de valve, care nu sunt prezentate în tabelul 11, au fost toate < 1% ani-pac. și au fost, de asemenea, similare pentru cele 2 grupuri.

Înainte de randomizare, 4 pacienți au murit în primele 30 de zile și alți 4 au murit între 30 și 90 de zile. Cele 4 decese timpurii au fost cauzate de șoc cardiogen, insuficiență multiplă de organe, insuficiență biventriculară și ateroembolism care a condus la insuficiență renală; toate s-au produs în termen de 2 zile de la operație. Cele 4 decese care au survenit între 30 și 90 de zile postoperator au fost moarte subită din cauze necunoscute, endocardită protetică, hemoragie cerebrală și aritmie.

După randomizare, incidența morții subite a fost similară în ambele grupuri (câte 3 în fiecare grup). În grupul de control au survenit 3 decese cardiace, iar în grupul de testare niciunul. Decesele legate de valve au inclus 2 evenimente de hemoragie cerebrală și 1 eveniment de hemoragie gastrointestinală în grupul de control și 1 accident vascular cerebral ischemic și 1 eveniment de hemoragie cerebrală în grupul de testare. Prin evaluare independentă, s-a stabilit că restul deceselor târzii nu au fost legate de valvă; au survenit câte 7 în fiecare grup.

O evaluare calitativă a reoperărilor și a explanturilor a arătat că tipurile și cauzele reoperărilor și ale explanturilor au fost similare pentru cele 2 grupuri. Înainte de randomizare, procedura chirurgicală cea mai comună a fost reexplorarea pentru hemoragie perioperatorie, care a fost efectuată de 22 de ori (5,2% din 425 pacienți, sau aproximativ jumătate dintre toate evenimentele de hemoragie perioperatorie). Introducerea unui nou stimulator cardiac în termen de 14 zile a fost a doua procedură cea mai frecventă și a fost efectuată la 19 pacienți (4,5% din 425 de pacienți). Alte proceduri timpurii au fost efectuate pentru hemoragii gastrointestinale, endocardită protetică, refacere sternală și o sarcină ascunsă; fiecare a fost efectuată o singură dată. După randomizare, reoperările legate de valve au fost legate de endocardită protetică, scurgeri paravalvulare, tromboză, trombectomie periferică, hemoragii și transplant de inimă. În general, rata de reoperare post-randomizare a fost de 0,46%/ani-pac. pentru grupul de control și 0,91%/ani-pac. pentru grupul de testare, iar rata explanturilor a fost de 0,34% în grupul de control și de 0,91% în grupul de testare. Tipurile și numărul de reoperări și explanturi sunt similare pentru grupuri.

AIT a fost definit ca un deficit neurologic cu o durată ≤ 3 zile. În grupul de control s-au produs șapte (7) AIT, cu o durată medie de 1,6 zile, iar în grupul de testare au fost 11, cu o durată medie de 1 zi. Acestea au fost: orbire de scurtă durată, amorțeală, slăbiciune sau furnicături, la pacienții ale căror scanări de tomografie computerizată sau de imagistică prin rezonanță magnetică nu au arătat nicio anomalie a circulației sau niciun infarct cerebral nou. În grupul de control s-au produs șapte (7) accidente vasculare cerebrale ischemice, iar în grupul de testare 6. Dintre acestea, câte 3 în fiecare grup - de control și de testare - s-a rezolvat în termen de 3 zile, dar rezultatele de la imagistica prin tomografie computerizată și rezonanță magnetică au fost pozitive. Patru (4) pacienți din grupul de control și 2 pacienți din grupul de testare au suferit un deficit neurologic permanent, iar 1 pacient din grupul de testare a murit în urma unui accident vascular cerebral în a doua zi postoperator. Incidența evenimentelor de tromboembolie neurologică în cele 2 grupuri a fost similară, după cum se arată în Tabelul 11.

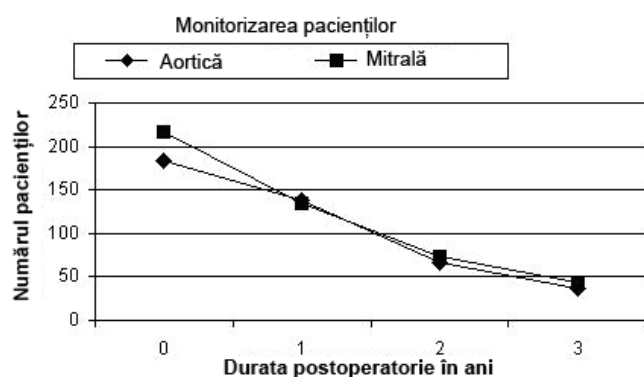
Tromboza valvei a fost diferită calitativ față de tromboembolie prin faptul că toate cele 4 evenimente de tromboză a valvei au survenit la pacienții care au încetat să mai ia warfarină, împotriva sfatului medicului. Aceste cazuri au fost rezolvate prin explantarea valvei (1 în grupul de control și 1 în grupul de testare), 1 trombectomie și 1 rezolvare spontană prin readministrarea de warfarină. Toți cei 4 pacienți și-au revenit.

Dintre evenimentele pentru endpoint-urile principale, combinate pentru grupul de control și grupul de testare, 46 au fost evenimente hemoragice majore, 44 au fost evenimente hemoragice minore, 13 au fost accidente vasculare cerebrale ischemice, iar 18 au fost AIT. Evenimentele hemoragice majore au fost clasificate în continuare în 5 evenimente de hemoragie cerebrală, 27 evenimente de hemoragie gastrointestinală, 3 hematoame, 2 sângerări nazale și alte 9 evenimente hemoragice. Evenimentele hemoragice cerebrale au dus la 3 decese și la 2 deficite permanente. Accidentele vasculare cerebrale ischemice au dus la 1 deces și la 6 deficite permanente; 6 pacienți și-au revenit complet în < 3 zile. Tabelul 11 clasifică evenimentele de hemoragie și evenimentele cerebrale în cele din grupul de control și cele din grupul de testare.

Pentru a testa ipotezele studiului, s-au efectuat analize de non-inferioritate, care sunt prezentate în tabelul 12. Aceste analize stabilesc că grupul de testare este non-inferior față de grupul de control, cu o marjă aplicată de non-inferioritate de 1,5%. Protocolul a impus, de asemenea, comparațiile cu criteriile obiective de performanță (COP), care sunt prezentate în tabelul 13. S-a considerat că studiul a avut succes dacă ratele evenimentelor COP au fost mai mici decât dublul COP corespunzătoare, care pot fi văzute în tabel.

Diagrama 1: Monitorizarea pacienților de-a lungul timpului

Pacienți cu implant aortic N = 184,
 Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient
 Pacienți cu implant mitral N = 229,
 Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient



Pacienți monitorizați, Nf	Externare	1 an postoperator	2 ani postoperator	3 ani postoperator
Aortică	184	138	66	37
Mitrală	216	134	74	44

Tabelul 3: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea aortică¹

Toți pacienții cu implant, N = 184, Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

Complicații	Evenimente precoce		Evenimente târzii ²		Lipsa de evenimente ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/ani-pac.	1 an postoperator (n=138)	3 ani postoperator (n=37)
Mortalitate (total)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalitate (legată de valvă)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocardită	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Explant	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemoliză⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemoragie ⁶ (total)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Hemoragie (majoră)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Scurgere perivalvulară (total)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Scurgere perivalvulară (majoră)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Disfuncție non-structurală de valvă	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Reoperare (legată de valvă)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Disfuncție structurală de valvă	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolie	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Tromboză	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Note:

1. Datele nu includ rezultatele de la înlocuirile duble de valve.
2. Evenimentele târzii sunt calculate ca rate liniarizate în funcție de totalul de ani-pacient.
3. Lipsa evenimentelor a fost calculată pe baza metodei Kaplan-Meier. SE = Eroare standard.
4. n = număr de pacienți din fiecare categorie; N = numărul total de pacienți din studiu.
5. Analize de sânge efectuate la un laborator de bază au stabilit că valva creează un nivel scăzut de hemoliză total compensată, caracterizată de o creștere a nivelului de lactat dehidrogenază din ser (SLDH) cu o medie situată în limite normale, o scădere a nivelului de haptoglobină sub nivelul normal la 69% dintre pacienții cu înlocuire de valvă aortică (AVR) și la 65 % dintre pacienții cu înlocuire de valvă mitrală (MVR) la 1 an, iar ceilalți analiți se situează în intervalul normal.
6. Au fost raportați agenții anticoagulanți utilizați. Raportul internațional normalizat țintă a fost de 2,5 până la 3,5 pentru pacienții cu AVR și de la 3,0 până la 4,5 pentru pacienții cu MVR.

Tabelul 4: Ratele reacțiilor adverse observate pentru înlocuirea mitrală¹

Toți pacienții cu implant, N = 229, Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

Complicații	Evenimente precoce		Evenimente târzii ²		Lipsa de evenimente ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/ani-pac.	1 an postoperator (n=134)	3 ani postoperator (n=44)
Mortalitate (total)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalitate (legată de valvă)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocardită	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Explant	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemoliză⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Hemoragie ⁶ (total)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Hemoragie (majoră)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Scurgere perivalvulară (total)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Scurgere perivalvulară (majoră)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Disfuncție non-structurală de valvă	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Reoperare (legată de valvă)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Disfuncție structurală de valvă	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolie	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Tromboză	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Note:

1. Datele nu includ rezultatele de la înlocuirile duble de valve.
2. Evenimentele târzii sunt calculate ca rate liniarizate în funcție de totalul de ani-pacient.
3. Lipsa evenimentelor a fost calculată pe baza metodei Kaplan-Meier. SE = Eroare standard.
4. n = număr de pacienți din fiecare categorie; N = numărul total de pacienți din studiu.
5. Analize de sânge efectuate la un laborator de bază au stabilit că valva creează un nivel scăzut de hemoliză total compensată, caracterizată de o creștere a nivelului de lactat dehidrogenază din ser (SLDH) cu o medie situată în limite normale, o scădere a nivelului de haptoglobină sub nivelul normal la 69% dintre pacienții cu înlocuire de valvă aortică (AVR) și la 65 % dintre pacienții cu înlocuire de valvă mitrală (MVR) la 1 an, iar ceilalți analiți se situează în intervalul normal.
6. Au fost raportați agenții anticoagulanți utilizați. Raportul internațional normalizat țintă a fost de 2,5 până la 3,5 pentru pacienții cu AVR și de la 3,0 până la 4,5 pentru pacienții cu MVR.

Tabelul 5: Datele demografice preoperatorii ale pacienților**Datele demografice preoperatorii ale pacienților aortici**

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

Caracteristicile pacientului		N	% (n/N) ¹
Vârsta la implantare în ani		60,2 ± 8,4	
Sex:	• Masculin	121	65,8%
	• Feminin	63	34,2%
Clasificare NYHA:	• I	9	4,9%
	• II	91	49,5%
	• III	79	42,9%
	• IV	5	2,7%
	• Necunoscut	0	0,0%
Leziune valvulară:	• Stenoză	86	46,7%
	• Insuficiență	39	21,2%
	• Mixtă	59	32,1%
	• Altele	0	0%

Note: 1. n = număr de pacienți din fiecare categorie; N = numărul total de pacienți din studiu.

Datele demografice preoperatorii ale pacienților mitrali

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

Caracteristicile pacientului		N	% (n/N) ¹
Vârsta la implantare în ani		59,2 ± 10,6	
Sex:	• Masculin	86	37,6%
	• Feminin	143	62,4%
Clasificare NYHA:	• I	5	2,2%
	• II	68	29,7%
	• III	134	58,5%
	• IV	18	7,9%
	• Necunoscut	4	1,7%
Leziune valvulară:	• Stenoză	29	12,7%
	• Insuficiență	111	48,5%
	• Mixtă	87	38,0%
	• Altele	2	0,9%

Note: 1. n = număr de pacienți din fiecare categorie; N = numărul total de pacienți din studiu.

Tabelul 6: Datele demografice operatorii ale pacienților¹**Datele demografice operatorii ale pacienților aortici**

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

Variabilă	Categorie ¹	n	% (n/N) ²
Etiologie ³	Calcifiere	92	50,0%
	Degenerativă	51	27,7%
	Reumatică	24	13,0%
	Congenitală	18	9,8%
	Endocardită	8	4,4%
	Disfuncție structurală de proteză	0	0,0%
	Altele	6	3,3%
Proceduri concomitente ³	Niciuna	141	76,7%
	Operație de bypass aorto-coronarian	21	11,4%
	Miotomie	10	5,4%
	Repararea valvei mitrale	5	2,7%
	Repararea sau înlocuirea valvei aortice	4	2,2%
	Repararea valvei tricuspide	1	0,5%
	Punte musculară	1	0,5%
	Înlocuirea valvei tricuspide	0	0,0%
	Explant inel anuloplastie	0	0,0%
	Procedura Maze	0	0,0%
	Închiderea apendicelui atrial	0	0,0%
	Reparare anevrism ventricular	0	0,0%
	Altele	0	0,0%
Condiții preexistente ³	Hipertensiune sistemică	90	48,9%
	Hiperlipidemie	83	45,1%
	Angină	42	22,8%
	Boala arterelor coronare	42	22,8%
	Diabet zaharat	33	17,9%
	Aritmii atriale	25	13,6%
	Disfuncție ventriculară stânga	23	12,5%
	Insuficiență cardiacă congestivă	22	12,0%
	Infarct miocardic	12	6,5%
	Accident cerebrovascular	10	5,4%
	Boala arterei carotide	7	3,8%
	Endocardită	4	2,2%
	Cardiomiopatie	3	1,6%
	Implantare stimulator cardiac	2	1,1%
	Operație de bypass aorto-coronarian	1	0,5%
	Înlocuirea anterioară a unei valve aortice	1	0,5%
	Înlocuirea anterioară a unei valve mitrale	0	0,0%
	Altele	27	14,8%
Mărimea valvei	19 mm	17	9,2%
	21 mm	35	19,0%
	23 mm	70	38,0%
	25 mm	38	20,6%
	27/29 mm	24	13,0%

Note:

1. Ordonate după frecvența apariției, cu excepția măririi valvei.
2. n = număr de pacienți din fiecare categorie; N = numărul total de pacienți din studiu.
3. Pot fi mai mult de una per pacient.

Datele demografice operatorii ale pacienților mitrali

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

Variabilă	Categorie ¹	N	% (n/N) ²
Etiologie ³	Reumatică	86	37,6%
	Degenerativă	62	27,1%
	Calcifiere	36	15,7%
	Endocardită	16	7,0%
	Disfuncție structurală de proteză	6	2,6%
	Congenitală	4	1,8%
	Altele	38	16,6%
Proceduri concomitente ³	Niciuna	130	56,8%
	Operație de bypass aorto-coronarian	44	19,2%
	Repararea valvei tricuspide	22	9,6%
	Închiderea apendicelui atrial	12	5,2%
	Repararea valvei mitrale	12	5,2%
	Procedura Maze	12	5,2%
	Închidere defect septal	8	3,5%
	Reparare anevrism ventricular	3	1,3%
	Muscularizare	2	0,9%
	Înlocuirea valvei tricuspide	1	0,4%
	Explant inel anuloplastie	1	0,4%
Condiții preexistente ³	Aritmii atriale	137	59,3%
	Hipertensiune pulmonară	108	46,8%
	Hipertensiune sistemică	88	38,1%
	Hiperlipidemie	88	38,1%
	Insuficiență cardiacă congestivă	80	34,6%
	Altele	77	33,3%
	Boala arterelor coronare	67	29,0%
	Fumător de țigări	64	27,7%
	Disfuncție ventriculară stânga	47	20,4%
	Accident cerebrovascular	43	18,6%
	Diabet zaharat	40	17,3%
	Angină	38	16,4%
	Infarct miocardic	30	13,0%
	Hipertiroidism	27	11,7%
	Boală pulmonară obstructivă cronică	25	10,8%
	Endocardită	18	7,8%
	Ulcer gastrointestinal	18	7,8%
	Insuficiență renală cronică	13	5,6%
	Boala arterei carotide	12	5,2%
	Operație de bypass aorto-coronarian	10	4,4%
Mărimea valvei	Cancer	10	4,4%
	Înlocuirea anterioară a unei valve mitrale	9	3,9%
	Cardiomiopatie	8	3,5%
	Implantare stimulator cardiac	6	2,6%
	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Tabelul 7: Numărul de pacienți cu implant și numărul de ani, după mărimea valvei

Numărul de pacienți cu implant aortic și numărul de ani-pacient, după mărimea valvei

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

	Rezultate după mărimea valvei					Total
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Număr de pacienți cu implant	17	35	70	38	24	184
Număr de ani-pacient	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Numărul de pacienți cu implant mitral și numărul de ani-pacient după mărimea valvei

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

	Rezultate după mărimea valvei				Total
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Număr de pacienți cu implant	33	131	65		229
Număr de ani-pacient	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabelul 8: Rezultatele eficacității valvei

Rezultatele eficacității pentru valvă aortică, Clasificare funcțională New York Heart Association (NYHA)¹

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

Clasă NYHA	Evaluare preoperatorie (Nd = 184)		Evaluări postoperatorii					
			1 an (10-14 luni) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 ani (22-26 luni) (Nf = 66, Nd = 66)		3 ani (34-38 luni) (Nf = 37, Nd = 36)	
	N ³	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)
I	9	4,9	83	64,3	48	72,7	20	55,6
II	91	49,5	35	27,1	12	18,2	10	27,8
III	79	42,9	4	3,1	6	9,1	4	11,1
IV	5	2,7	0	0	0	0	0	0
Nedeterminat ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Lipsă ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

Note:

1. Datele nu includ rezultatele de la înlocuirile duble de valve.
2. Nf = număr de pacienți monitorizați (reprodus din Figura 2); Nd = număr de pacienți pentru care s-au colectat date NYHA (nu sunt incluși cei cu date lipsă).
3. n = număr de pacienți în fiecare categorie.
4. Nedeterminat înseamnă că s-au colectat datele, dar nu s-a putut determina Clasa în timpul examinării.
5. Lipsă se referă la diferența dintre numărul de pacienți monitorizați, Nf, și numărul de pacienți pentru care s-au colectat datele NYHA, Nd.

Rezultatele eficacității pentru valvă mitrală, Clasificare funcțională New York Heart Association (NYHA)¹

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

Clasă NYHA	Evaluare preoperatorie (Nd = 229)		Evaluări postoperatorii					
			1 an (10-14 luni) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 ani (22-26 luni) (Nf = 74, Nd = 69)		3 ani (34-38 luni) (Nf = 44, Nd = 42)	
	n ³	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)	n	% (n/Nd)	N	% (n/Nd)
I	5	2,2	85	66,9	35	50,7	14	33,3
II	68	29,7	29	22,8	24	34,8	22	52,4
III	134	58,5	5	3,9	5	7,2	6	14,3
IV	18	7,9	0	0	1	1,4	0	0
Nedeterminat ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Lipsă ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

Note:

1. Datele nu includ rezultatele de la înlocuirile duble de valve.
2. Nf = număr de pacienți monitorizați (reprodus din Figura 2); Nd = număr de pacienți pentru care s-au colectat date NYHA (nu sunt incluși cei cu date lipsă).
3. n = număr de pacienți în fiecare categorie.
4. Nedeterminat înseamnă că s-au colectat datele, dar nu s-a putut determina Clasa în timpul examinării.
5. Lipsă se referă la diferența dintre numărul de pacienți monitorizați, Nf, și numărul de pacienți pentru care s-au colectat datele NYHA, Nd.

Tabelul 9: Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice

Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice valvă aortică¹

Toți pacienții cu implant, N = 184,

Monitorizare cumulativă = 411,8 ani-pacient

Parametru hemodinamic	Rezultate după mărirea valvei									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Postoperator precoce (< 30 zile), N _f ² = 184										
Gradient mediu ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Medie ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min, max	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Medie ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min, max	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitare ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40,9%	14	35,0%	31	43,1%	19	50,0%	9	37,5%
•1-2+	12	54,6%	25	62,5%	37	51,4%	19	50,0%	13	54,2%
•3+	0	10,0%	0	0,0%	2	2,8%	0	0,0%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Indisponibilă	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 an postoperator, N _f = 138										
Gradient mediu	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Medie ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min, max	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Medie ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min, max	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitare	N _d = 16		N _d = 28		N _d = 60		N _d = 30		N _d = 21	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	4	25,0%	6	21,4%	24	40,0%	12	40,0%	5	23,8%
•1-2+	11	68,8%	21	75,0%	33	55,0%	16	53,3%	15	71,4%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	2	3,3%	2	6,7%	1	4,8%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Indisponibilă	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 an postoperator, N _f = 103 (total monitorizare 2 ani (66) și 3 ani (37))										
Gradient mediu	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Medie ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min, max	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Medie ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min, max	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitare	N _d = 20		N _d = 37		N _d = 68		N _d = 36		N _d = 25	
	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	5	25,0%	9	24,3%	27	39,7%	17	47,2%	7	28,0%
•1-2+	12	60,0%	25	67,6%	37	54,4%	16	44,4%	17	68,0%
•3+	2	10,0%	0	0,0%	3	4,4%	2	5,6%	1	4,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,8%	0	0,0%
•Indisponibilă	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Note:

1. Evaluările hemodinamice au fost efectuate folosindu-se ecocardiografia transtoracică (ETT) și, în unele cazuri, ecocardiografia transesofagiană (ETE). Datele nu includ rezultatele de la înlocuirile duble de valve.
2. N_f = numărul de pacienți urmăriti (reprodus din Figura 2).
3. Gradientul mediu reprezintă diferența de presiune măsurată prin valvă, în mm Hg.
4. N_d = numărul de pacienți pentru care s-au strâns date hemodinamice.
5. EOA = aria efectivă a orificiului măsurată în cm².
6. Regurgitarea reprezintă refluxul valvular al sângelui din cauza scurgerilor normale și scurgerilor perivalvulare; 0 = niciunul, 1+ = slabă, 2+ = moderată, 3+ = moderată/severă, 4+ = severă.
7. n = număr de pacienți în fiecare categorie.

Rezultatele eficacității, rezultate hemodinamice valvă mitrală¹

Toți pacienții cu implant, N = 229,

Monitorizare cumulativă = 417,9 ani-pacient

Parametru hemodinamic	Rezultate după mărirea valvei						
		25 mm	27/29 mm	31/33 mm			
Postoperator precoce (< 30 zile), N _f ² = 216							
Gradient mediu ³		N _d = 31	N _d = 117	N _d = 59			
•Medie ± SD		4,3 ± 1,3	4,3 ± 1,6	4,5 ± 2,2			
•Min, max		1,7, 7,5	1,2, 10,0	1,0, 11,7			
EOA ⁵		N _d = 25	N _d = 97	N _d = 53			
•Medie ± SD		2,4 ± 0,8	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,8			
•Min, max		0,9, 4,2	1,0, 4,3	0,8, 4,4			
Regurgitare ⁶		N _d = 28	N _d = 104	N _d = 56			
		n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0		20	71,4%	73	70,2%	40	71,4%
•1-2+		4	14,3%	25	24,0%	16	28,6%
•3+		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•4+		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Indisponibilă		4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 an postoperator, N _f = 134							
Gradient mediu		N _d = 18	N _d = 79	N _d = 30			
•Medie ± SD		3,7 ± 2,0	4,4 ± 1,8	4,0 ± 1,5			
•Min, max		1,7, 7,5	1,7, 10,0	2,0, 7,1			
EOA		N _d = 15	N _d = 70	N _d = 28			
•Medie ± SD		2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6			
•Min, max		1,2, 3,1	0,9, 4,0	1,4, 4,3			
Regurgitare		N _d = 15	N _d = 66	N _d = 29			
		n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)
•0		11	73,3%	53	80,3%	23	79,3%
•1-2+		3	20,0%	11	16,7%	6	20,7%
•3+		1	6,7%	1	1,5%	0	0,0%
•4+		0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Indisponibilă		0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabelul 10: Caracteristicile preoperatorii ale grupurilor de testare și de control pentru grupul AVR cu risc ridicat

Clasă/test	Testare (n=185)	Control (n=190)	Valoare P
Rezultate patologice valve (etiologie)			
Reumatică	3 (2)	3 (2)	0,71
Calcifiere	121 (65)	130 (68)	0,61
Congenitală	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocardită	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativă/Mixomatoasă	31 (17)	32 (17)	0,89
Disfuncție			
proteză valvulară	8 (4)	9 (5)	0,79
Leziune valvulară			0,24
Stenoză	95 (51)	97 (51)	
Regurgitare	46 (25)	34 (18)	
Mixtă	39 (21)	54 (28)	
Clasă NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Necunoscută	16 (9)	14 (7)	
Factori de risc clinic			
Fibrilație atrială	3 (2)	11 (6)	0,06
Fracție de ejeție < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Terapie cu estrogeni	4 (2)	2 (1)	0,66
Diametru atrial stâng > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Evenimente neurologice	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrast spontan			
ecocardiografic	0 (0)	2 (1)	0,46
Anevrism ventricular	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Analize de laborator anormale			
Activitatea AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Activitatea factorului VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutația factorului V Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Activitatea proteinei C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutația protrombinică	4 (2)	3 (2)	0,96
Activitatea proteinei S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inhibarea P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Tromboxan în urină	84 (45)	69 (36)	0,09

Date prezentate ca n (%). Ratele de incidență după etiologia bolii și compararea grupului de testare cu cel de control folosind un test chi pătrat semnificativ (inclusiv corecția Yates de continuitate pentru eșantioane de dimensiuni mici). AVR, înlocuirea valvei aortice; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombina III. Toate valorile p sunt teste pentru proporții, cu excepția leziunilor valvelor și a distribuțiilor clasei NYHA, care sunt teste chi-pătrat pentru distribuții.

Tabelul 11: Ratele reacțiilor adverse liniarizate târzii post-randomizare pentru grupul AVR cu risc ridicat

Eveniment	Control (ani-pac.=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Testare (ani-pac.=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Rată (%/ani-pac.)	N	Rată (%/ani-pac.)
Hemoragie majoră	34	3,87	12	1,57
Hemoragie cerebrală	4	0,46	1	0,13
Hemoragie minoră	35	3,98	9	1,17
<i>Hemoragie totală</i>	<i>69</i>	<i>7,85</i>	<i>21</i>	<i>2,74</i>
Accident vascular cerebral ischemic	7	0,80	6	0,78
AIT	7	0,80	11	1,44
<i>Eveniment neurologic TE</i>	<i>14</i>	<i>1,59</i>	<i>17</i>	<i>2,22</i>
TE periferică	1	0,11	4	0,52
<i>TE totală</i>	<i>15</i>	<i>1,70</i>	<i>21</i>	<i>2,74</i>
Tromboza valvei	2	0,23	2	0,26
<i>Hemoragie majoră, TE și tromboza valvei</i>	<i>51</i>	<i>5,80</i>	<i>35</i>	<i>4,57</i>
<i>Combinatii endpoint principal</i>	<i>86</i>	<i>9,79</i>	<i>44</i>	<i>5,74</i>
Moarte subită	3	0,34	3	0,39
Deces legat de valvă	3	0,34	2	0,26
Mortalitate totală	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembolie; Combinatii endpoint principal = Combinație între hemoragii totale, eveniment neurologic TE, TE periferică și tromboza valvei

Tabelul 12: Analize de non-inferioritate

Complicații după categorii	Număr evenimente - Control	Rată (%/ani-pac.)	Număr evenimente - Tratament	Rată (%/ani-pac.)	Diferență (Tratament-Control)	95% CI din Diferență [1]	Indicator de non-inferioritate (1,5% MI) [2]
Total ani-pacient	878,6		766,2				
Combinatii endpoint principal	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77 -1,32	Non-Inferior
Hemoragie majoră, TE, tromboza valvei	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Non-Inferior

Combinatii endpoint principal = Combinație între hemoragii totale, eveniment neurologic TE, TE periferică și tromboza valvei; TE = Tromboembolie; CI = Interval de încredere (Confidence Interval); MI = Marjă de inferioritate [1] Valorile CI sunt calculate folosind testul de distribuție Poisson. [2] Non-inferioritatea este calculată cu ipoteza nulă pentru Rată tratament - control $\leq 1,5\%$. În conformitate cu FDA Guidance din martie 2010, se ajunge la concluzia de non-inferioritate dacă limita superioară a intervalului de încredere bilateral este mai mică de 1,5%

Tabelul 13: Analiza criteriilor obiective de performanță pentru grupul de tratament

Complicații după categorii	Număr evenimente	Rată (%/ani-pac.)	Limită superioară unilaterală de 95% CI	Rată OPC FDA (Rată OPC 2*)	Valoare P [1]
Total ani-pacient	766,2				
Tromboembolie	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	< 0,001
Tromboza valvei	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Hemoragie majoră sau minoră	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	< 0,001
Hemoragie majoră	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Interval de încredere

[1] Valorile CI sunt calculate folosind distribuția Poisson, regresia Poisson, cu un timp total de monitorizare decalat.

Valorile P reprezintă teste pe ipoteza nulă de Rată tratament $\geq$ Rata 2X FDA OPC folosind valorile din 1993.



On-X Life Technologies, Inc.

1300 East Anderson Lane, Bldg. B Austin, Texas 78752 U.S.A.

TEL.: (512) 339-8000 FAX: (512) 339-3636

WEB: www.onxlti.com EMAIL: onx@onxlti.com



CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey, GU3 1LR, United Kingdom



Căldură umedă (abur)