

On-X[®]

CE
0459

Hjerteklapprotese

Brugsanvisning

Dansk

Inklusive opdatering til aortaklap INR 1.5–2.0

On-X[®]-aortaklap med standard suturring - REF ONXA

On-X[®]-mitralklap med standard suturring - REF ONXM

On-X[®]-aortaklap med Conform-X[®]-suturring - REF ONXAC

On-X[®]-mitralklap med Conform-X[®]-suturring - REF ONXMC

On-X[®]-aortaklap med anatomisk suturring - REF ONXAN

On-X[®]-aortaklap og forlænget holder - REF ONXAE

On-X[®]-aortaklap med Conform-X[®]-suturring og forlænget holder - REF ONXACE

On-X[®]-aortaklap med anatomisk suturring og forlænget holder - REF ONXANE



designed for life

ON-X®- HJERTEKLAPPROTESE

BRUGSANVISNING

On-X®-aortaklap med standard suturring
 On-X®-mitralklap med standard suturring
 On-X®-aortaklap med Conform-X®-suturring
 On-X®-mitralklap med Conform-X®-suturring
 On-X®-aortaklap med anatomisk suturring
 On-X®-aortaklap og forlænget holder
 On-X®-aortaklap med Conform-X®-suturring og forlænget holder
 On-X®-aortaklap med anatomisk suturring og forlænget holder

Den aktuelle udgave af alle
 brugsanvisninger til On-X LTI findes på:
<http://www.onxlti.com/ifu>

INDHOLDSFORTEGNELSE

ON-X®-HJERTEKLAPPROTESE	2
BRUGSANVISNING	4
1. BESKRIVELSE AF ENHEDEN	4
2. INDIKATIONER FOR BRUG	4
3. KONTRAINDIKATIONER	4
4. ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER	5
4.1 ADVARSLER	5
4.2 FORHOLDSREGLER	5
5. MULIGE KOMPLIKATIONER	5
6. INDIVIDUEL BEHANDLING	5
6.1 SPECIFIK PATIENTPOPULATION	5
7. PATIENTRÅDGIVNING	6
8. LEVERING	6
8.1 TILGÆNGELIGE MODELLER OG STØRRELSER	6
8.2 EMBALLAGE	6
8.3 OPBEVARING	7
8.4 TILBEHØR	7
8.5 RENGØRING OG STERILISERING AF TILBEHØR	8
9. ANVISNINGER I BRUG	8
9.1 OPLÆRING AF KIRURGEN	8
9.2 STERILISERING OG GENSTERILISERING	8
9.3 ANVISNINGER OM HÅNDTERING OG KLARGØRING	8
9.4 IMPLANTATION AF ENHEDEN	10
9.5 SUTURTEKNIKKER	11
9.6 KONTROL AF FLIGENES BEVÆGELSE OG KLAPROTATION	11
9.7 KLAPPENS RETNING	12
10. POSTOPERATIVE OPLYSNINGER	12
10.1 MR-SCANNING, KOMPATIBILITET	12
10.2 RETURVARER	13
11. PATIENTOPLYSNINGER	13
11.1 PATIENTREGISTRERING	13
11.2 PATIENTREGISTRERINGSKORT	13
11.3 BROCHURE MED PATIENTOPLYSNINGER	13
12. ANSVARSFRASKRIVELSE	13
BILAG A	14
1. KOMPLIKATIONER	14
1.1 OBSERVEREDE KOMPLIKATIONER	14
2. KLINISKE UNDERSØGELSER	14
2.1 FORSØG INDEN MARKEDSFØRING	14
2.2 FORSØG EFTER MARKEDSFØRINGEN MED ET LAVERE ANTIKOAGULATIONS MÅL	14

FIGURLISTE

Figur 1: Aorta- og mitralprofiler	4
Figur 2: Standard eller forlængede aortaklapholdere	6
Figur 3a: Sizer og replikasizer.....	7
Figur 3b: Sizer	7
Figur 5: Rotator	8
Figur 4: Instrumenthåndtag	8
Figur 6: Fligsonde	8
Figur 7a. Ydre drejelåg	9
Figur 8a. Ydre peel-off-låg	9
Figur 7b. Fjernes med trækfligen... ..	9
Figur 8b. Fjernes med trækfligen... ..	9
Figur 7c. ... eller vippes ud i det sterile felt.....	9
Figur 8c. ... eller vippes ud i det sterile felt.....	9
Figur 9. Åbning af den indvendige beholder.....	10
Figur 10. Isættelse af instrumenthåndtaget	10
Figur 11. Aortareplikasizere til kontrol af aortaklappen.....	10
Figur 12. Placering af supraannulær klap	11
Figur 13. Suturringens tværsnit	11
Figur 14. Fjernelse af klapholderen.....	11
Figur 15. Indfør klaprotatoren	12
Figur 16. Mitralklappens omdrejningsakse placeret antianatomisk	12
Figur 17. INR-fordelinger	16

DIAGRAMLISTE

Diagram 1: Patientopfølgning over tid.....	18
--	----

TABELLISTE

Tabel 1: Specifikationer for On-X-klapper (millimeter)	6
Tabel 2: Valg af sizer - uden hensyn til typen af aortaklapholder	7
Tabel 3: Hyppigheden af observerede komplikationer i forbindelse med udskiftning af aortaklapper.....	18
Tabel 4: Hyppigheden af observerede komplikationer i forbindelse med udskiftning af mitralklapper.....	19
Tabel 5: Præoperativ patientgruppe	19
Tabel 6: Patientgruppe ved operationen	20
Tabel 7: Antal implanterede og år efter klapstørrelse	21
Tabel 8: Udfald af klapeffektivitet.....	21
Tabel 9: Effektiviteten af udfaldet, hæmodynamiske resultater	22
Tabel 10: Præoperative karakteristika af test- og kontrolgrupperne for højrisiko-AVR-gruppen	23
Tabel 11: Hyppigheder af sene (postrandomiserede) lineariserede komplikationer for højrisiko-AVR-gruppen	23
Tabel 12: Non-inferioritetsanalyser.....	24
Tabel 13: Objektive analyser af ydelseskriteriet for behandlingsgruppen ..	24

BRUGSANVISNING

FORSIGTIG: Ifølge amerikansk (USA) lovgivning må denne enhed kun sælges af en læge eller efter ordination af en læge.

1. BESKRIVELSE AF ENHEDEN

On-X®-hjerteklapprotese (Figur 1) er en tofliget, mekanisk hjerteklap, der består af en orificiumring og to flige. Orificiets indløbsområde er tragtformet for at reducere turbulens, og udløbskanten består af fligskærme, der skal beskytte fligene, når de er lukkede. Fligene drejer om tapper, der er placeret i orificiumringens indvendige omkreds. I den lukkede position danner hver flig en nominel vinkel på 40° i forhold til orificiets plan. I den åbne position danner hver fligs plan en nominel vinkel på 90° i forhold til orificiets plan. Fligene bevæges i en bue på 50° til den lukkede position.

Orificiet består af grafitsubstrat, der er beklædt med On-X®-kulstof, en ren, ikke-legeret form for pyrolytisk kulstof. Fligene består af On-X®-kulstof deponeret på et grafitsubstrat, der er imprægneret med 10 vægt % wolfram for at gøre dem røntgenfaste.

Suturringen består af et polytetrafluoroætylenstof (PTFE) monteret på orificiet med holderinge i titan og et 5-0 suturmateriale. Denne form for fastgørelse af suturringen til orificiet giver mulighed for at dreje suturringen in situ under implantationen. På suturringen findes referencemærker for klappens retning.

On-X®-hjerteklapprotesen fås med 3 forskellige typer suturring på aortaklappen og 2 typer suturring på mitralklappen. Alle aortaklapper fås i størrelserne 19, 21, 23, 25 og 27/29 mm. Mitralklappen med standardsuturring fås i størrelserne 23, 25, 27/29 og 31/33 mm, mens mitralklappen med Conform-X®-suturring kun fås i størrelse 25/33.

Aortaklapper i størrelserne fra 19 mm til 25 mm er designet til en intrasupraannulær sutureringsposition, mens klapstørrelse 27/29 mm er designet til en intraannulær sutureringsposition. Alle mitralklapstørrelser er beregnet til en supraannulær sutureringsposition.

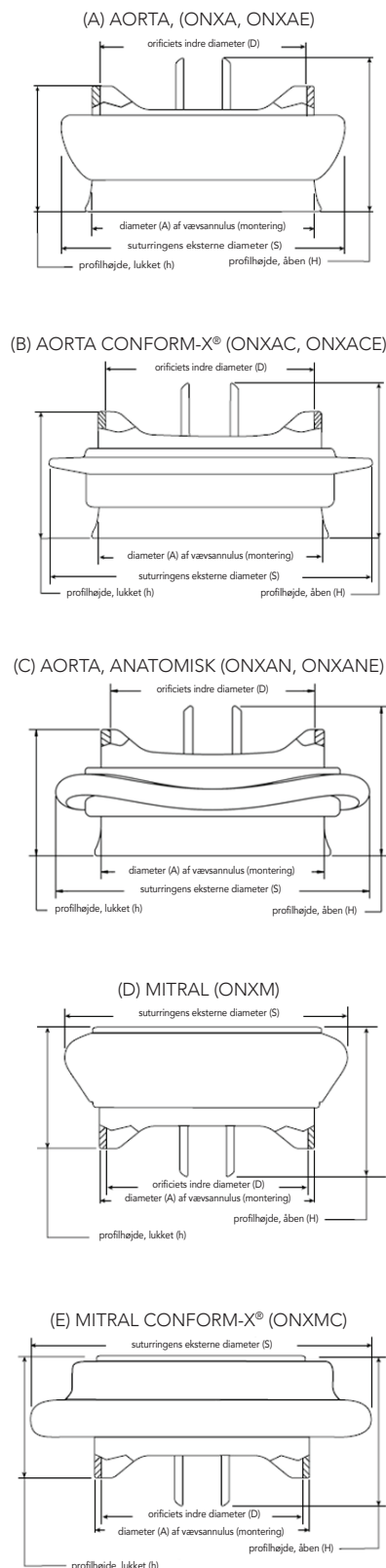
2. INDIKATIONER FOR BRUG

On-X-hjerteklapprotesen er beregnet til at erstatte syge, beskadigede eller ikke funktionelle oprindelige klapper eller klapprotoser i aorta- eller mitralpositionen.

3. KONTRAINDIKATIONER

On-X-hjerteklapprotesen er kontraindiceret til patienter, der ikke tåler antikoagulationsbehandling.

Figur 1: Aorta- og mitralprofiler
(Se de tilsvarende mål i Tabel 1)



4. ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

4.1 Advarsler

KUN TIL ENGANGSBRUG.

BRUG IKKE On-X-hjerteklapprotesen, hvis:

- protesen er blevet tabt, beskadiget eller på anden måde håndteret forkert.
- udløbsdatoen er overskredet.
- forseglingen er brudt.
- mærkaten med serienummeret ikke matcher serienummeret på beholderens etikette.

FØR IKKE et kateter, kirurgisk instrument eller en transvenøs paceelektrode gennem protesen, da dette kan medføre klapsufficiens, skade på fligene, løsrivelse af fligene og/eller indlejring af kateter/instrument/elektrode.

On-X-hjerteklapprotesen **MÅ IKKE** gensteriliseres.

4.2 Forholdsregler

Håndter kun protesen med On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X-instrumenter til hjerteklapproteser. Der må kun bruges On-XLTI-sizere til On-X-hjerteklapproteser, når der vælges klapstørrelse, da andre sizere kan medføre forkert valg af klapstørrelse.

Undgå kontakt mellem klappens kulstofoverflader og handsker/hænder eller et metallisk eller skurende instrument, da dette kan forårsage skader på klappens overflade, der ikke kan ses med det blotte øje, og som kan føre til strukturelle klapfunktionsfejl, løsrivelse af fligene, eller som kan forårsage trombedannelse.

Undgå at beskadige protesen ved at bruge for stor kraft på klaporificiet eller fligene.

5. MULIGE KOMPLIKATIONER

Komplikationer (i alfabetisk rækkefølge), der kan opstå ved brug af hjerteklapproteser omfatter, men er ikke begrænset til:

- angina
- endokarditis
- fastsiddende af protesefflige (sammenstød)
- hæmolyse
- hæmolytisk anæmi
- hæmoragi
- hjertearytmier
- hjertesvigt
- ikke-strukturel dysfunktion af protese
- indvækst på protesen
- myokardieinfarkt
- perivaskulær lækage ved protese
- protesetrombose
- regurgitation ved protese
- slagtilfælde
- strukturel dysfunktion af protese
- tromboemboli

Det er muligt, at disse komplikationer kan føre til:

- reoperation
- eksplantation
- permanent invaliditet
- død

Mekaniske hjerteklapper frembringer hørbare lyde som en del af deres normale funktion. For nogle patienter kan disse lyde være ubehagelige.

Erklæring om risiko ved genbrug

I overensstemmelse med EU's direktiv om medicinsk udstyr, 93/42/EØF, bilag I, afsnit 13.6h skal enhedens producent oplyse om risici, der er forbundet med genbrug af engangsudstyr. Derfor gives følgende erklæring:

De implanterbare On-X-hjerteklapproteser er kun beregnet til engangsbrug. Genbrug af denne enhed. Ud over de risici, der findes på listen i afsnit 5, kan genbrug forårsage proceduremæssige komplikationer, der omfatter beskadigelse af enheden, kompromitteret biokompatibilitet af enheden samt forurening af enheden. Genbrug kan medføre infektioner, alvorlige skader eller patientens død.

6. INDIVIDUEL BEHANDLING

Antikoagulation – Der skal gives passende antikoagulations- eller antikoagulations-/antitrombocytbehandling. Valget af antikoagulations- eller antikoagulations-/antitrombocytbehandling afhænger af den enkelte patients behov samt den kliniske situation.

Patienter med en implanteret On-X-aortaklap bør over længere tid forblive på warfarin-antikoagulation for at opnå en INR (International Normalized Ratio) på 2.0 – 3.0 i de første 3 måneder efter klapudskiftningen, hvorefter INR bør reduceres til 1,5 – 2,0. Patienter med en eller flere On-X-mitralklapper bør kontinuerligt forblive på et INR på 2,5 – 3,5 efter klapudskiftningen. Desuden anbefales en daglig aspirin i en dosis fra 75 til 100 mg til patienter med en On-X-klap uanset placeringen, medmindre brugen af aspirin er kontraindiceret.

Undersøgelser viser, at stabil INR-kontrol giver de bedste kliniske resultater, og at patienterne bør monitoreres jævnlige. Det anbefales at anvende hjemmemonitorering for at opnå stabil INR-kontrol.

6.1 Specifik patientpopulation

Sikkerheden og effektiviteten af On-X-hjerteklapprotesen er ikke vurderet for følgende specifikke populationer, fordi den ikke er undersøgt i disse populationer:

- gravide patienter,
- ammende mødre,
- patienter med kronisk endokarditis,
- patienter der kræver udskiftning af pulmonal- eller trikuspidalklappen.

7. PATIENTRÅDGIVNING

- Der skal gives profylaktisk antibiotikabehandling til alle patienter med hjerteklapproteser, der får foretaget indgreb hos tandlægen eller andre procedurer, der potentielt kan medføre bakteræmi.
- Patienterne kræver antikoagulations- eller antikoagulations-/antitrombocytbehandling.
- Patienterne skal tilskyndes til at udfylde det patient-ID-kort, der følger med klappen, og altid bære det på sig.

8. LEVERING

8.1 Tilgængelige modeller og størrelser

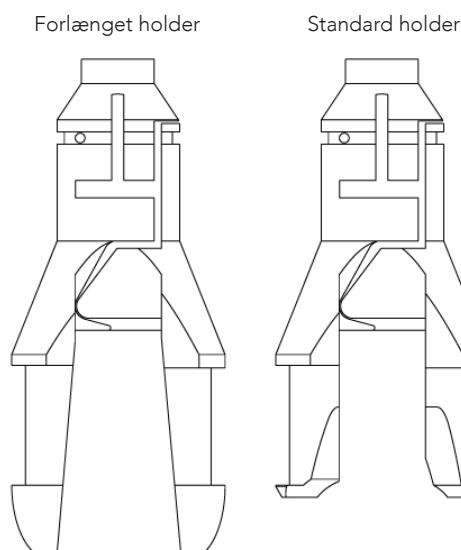
On-X-hjerteklapprotesen fås med 3 forskellige typer suturring på aortaklappen og 2 typer suturring på mitralklappen. Alle aortaklapper fås i størrelserne 19, 21, 23, 25 og 27/29 mm. Mitralklappen med standardsuturring fås i størrelserne 23, 25, 27/29 og 31/33 mm, mens mitralklappen med Conform-X-suturring kun fås i størrelse 25/33.

Aortaklapper i størrelserne fra 19 mm til 25 mm er designet til en intrasupraannulær sutureringsposition, mens klapstørrelse 27/29 mm er designet til en intraannulær sutureringsposition. Alle mitralklapstørrelser er beregnet til en supraannulær sutureringsposition.

Aortaklapper fås enten med standard eller forlænget klapholder (Figur 2).

Mål og modelspecifikationer for alle tilgængelige størrelser af On-X-hjerteklapprotesen vises i Tabel 1 og Figur 1. Symbolet SZ mm på æsken, beholderens etiketter og implantatets registreringskort henviser til diameteren af klappens vævsannulus i millimeter.

Figur 2: Standard eller forlængede aortaklapholdere



8.2 Emballage

On-X-hjerteklapprotesen leveres steril, monteret på en holder i en plastbeholder med dobbelt forsegling. Pakken indeholder følgende:

- Yderste æske
- Patientregistreringskort
- Plastbeholder til klappen
- Implantatregistreringskort
- Plastiklapholder
- Mærkat med klappens serienummer
- Brugsanvisning

Instrumenter til implantation af On-X-hjerteklapprotesen leveres separat, **IKKE-STERILE** og skal rengøres og steriliseres før brug, som angivet i afsnit 8.5.

Tabel 1: Specifikationer for On-X-klapper (millimeter)

Modelbetegnelse			Diameter af vævsannulus (montering) (A)	Orificiets indre diameter (D)	Suturringens eksterne diameter (S)	Profilhøjde (lukket) (h)	Profilhøjde (åben) (H)	Orificiets indvendige areal (mm²)
Forlænget holder	Standard holder	Størrelse/type						
ONXAE-19*	ONXA-19	19 Aorta	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21 Aorta	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23 Aorta	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25 Aorta	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29 Aorta	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19 Aorta, Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21 Aorta, Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23 Aorta, Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25 Aorta, Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29 Aorta, Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19 Aorta, anatomisk	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21 Aorta, anatomisk	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23 Aorta, anatomisk	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25 Aorta, anatomisk	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29 Aorta, anatomisk	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23 Mitral	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25 Mitral	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29 Mitral	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33 Mitral	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Mitral, Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Fås ikke på alle markeder

** Fås ikke i USA

Se Figur 1 vedrørende de målte dimensioners placering. De angivne værdier er nominelle inden for tolerancegrænsen.

8.3 Opbevaring

On-X-hjerteklappprotesen må højst opbevares i 5 år fra fremstillingsdatoen. Udløbsdatoen for On-X-hjerteklappprotesens sterilitet er angivet på etiketten på den yderste pakke. Der skal føres passende lagerkontrol, således at proteserne med den første udløbsdato implanteres først, så udløb undgås. For at beskytte klappen skal den opbevares i den ydre æske, indtil den skal anvendes. Opbevaringsmiljøet skal være rent, køligt og tørt.

8.4 Tilbehør

On-X-hjerteklappproteser er kun beregnet til brug sammen med On-XLTI On-X-instrumenter. Instrumenterne leveres separat som et sæt, der inkluderer sizere, rotatorer, et håndtag og en fligsonde. Instrumenterne kan genbruges.

FORSIGTIG: Sizere og instrumenthåndtag har metaldele, der er bøjelige. Gentagen bøjning af disse metalområder kan medføre metaltræthed og brud. For at undgå instrumentbrud under brugen skal skaftet undersøges for tegn på revner, hver gang det bøjes. Hvis der findes metaltræthedsrevner, skal sizeren og/eller instrumenthåndtaget bortskaffes og erstattes. Kontakt On-XLTI's kundeservice vedr. bestilling af nye instrumenter.

FORSIGTIG: Fligsonder og rotatorer er fleksible, men er ikke beregnet til at blive bøjet permanent.

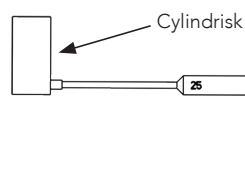
Sizer

Sizeren bruges til at måle diameteren af vævsannulus, efter at denne er klargjort til implantation. Sizeren har et bøjeligt skaft i hver ende. Sizerne til klapstørrelserne 19 mm til 25 mm er cylindriske, mens de er koniske til klapstørrelserne 27/29 mm og 31/33 mm (Figur 3a og 3b). Se Tabel 2 vedrørende valg af sizer.

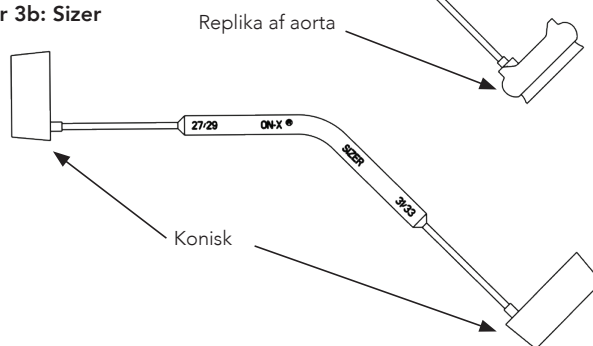
Replikasizere

Der leveres sizere med aortareplika til alle størrelser aortaklapper (Figur 3a). Det er en model af On-X-standardaortaklappens profil. De bruges efter måling til standard, Conform-X og anatomiske suturringkonfigurationer for at sikre, at aortaklappen passer, uden at koronararterierne obstrueres. Faconen af aortareplikasizere til størrelse 19 til 25 er beregnet som en model af den intrasupraannulære placering. Faconen af aortareplikasizere til størrelse 27/29 er beregnet som en model af den intraannulære placering.

Figur 3a: Sizer og replikasizer



Figur 3b: Sizer



Tabel 2: Valg af sizer - uden hensyn til typen af aortaklapholder

Størrelse	Klaptyp	Valg af sizer		Suturringens position
		Sizertype	Brug replikasizer	
19	Aorta	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
21	Aorta	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
23	Aorta	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
25	Aorta	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
27/29	Aorta	Konisk	JA	Intraannulær
19*	Aorta, Conform-X	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
21*	Aorta, Conform-X	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
23*	Aorta, Conform-X	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
25*	Aorta, Conform-X	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
27/29*	Aorta, Conform-X	Konisk	JA	Intraannulær
19*	Aorta, anatomisk	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
21*	Aorta, anatomisk	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
23*	Aorta, anatomisk	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
25*	Aorta, anatomisk	Cylindrisk	JA	Intrasupraannulær
27/29*	Aorta, anatomisk	Konisk	JA	Intraannulær
23*	Mitral	Cylindrisk	NEJ	Supraannulær
25	Mitral	Cylindrisk	NEJ	Supraannulær
27/29	Mitral	Konisk	NEJ	Supraannulær
31/33	Mitral	Konisk	NEJ	Supraannulær
25/33	Mitral, Conform-X	Cylindrisk eller konisk	NEJ	Supraannulær

* Fås ikke på alle markeder

Instrumenthåndtag

Instrumenthåndtaget (Figur 4) gør det lettere at holde klappen eller rotatoren under operationen. Instrumenthåndtaget består af et greb, et bøjelig skaft, og en spids.

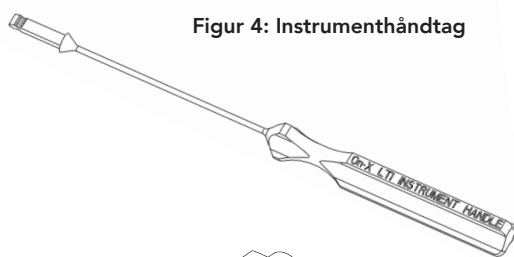
Rotator

Klaprotatoren (Figur 5) bruges til at dreje klappen in situ og kan bruges til at kontrollere fligenes bevægelighed. Rotatoren består af et plasthoved med en centralt placeret fligsonde og et fastgjort håndtag.

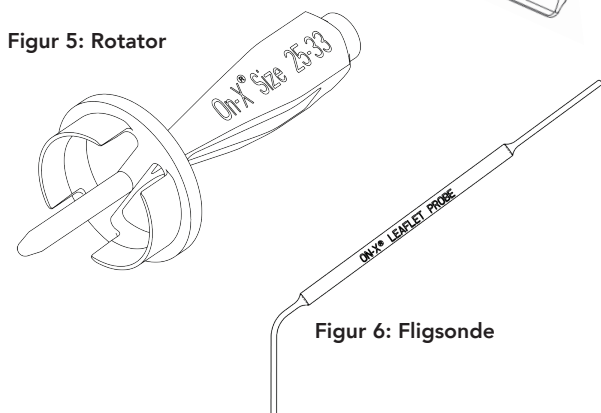
Rotatoren kan anvendes med eller uden det påsatte instrumenthåndtag. Rotatoren sættes i instrumenthåndtaget ved at sætte spidsen af instrumenthåndtaget direkte ind i hullet for enden af rotatorhåndtaget. Rotatoren klikker på plads efter et let tryk.

Fligsonde

Fligsonden (Figur 6) er en fleksibel stang med tilspidsede ender. Fligsonden kan bruges til forsigtigt at bevæge fligene for at kontrollere, at de åbner og lukker frit.



Figur 4: Instrumenthåndtag



Figur 5: Rotator

Figur 6: Fligsonde

8.5 Rengøring og sterilisering af tilbehør

Instrumenter til implantation af On-X-hjerteklapprosen leveres separat, IKKE-STERILE og skal rengøres og steriliseres før brug. Der skal anvendes standardhospitalsrengøringsprocedurer for kirurgiske instrumenter. Bemærk: metalinstrumenterne er fremstillet af titan. Plastinstrumenterne er fremstillet af polyfenylsulfon. De materialer, der er brugt til disse instrumenter, kan tåle standarddamp- og flash-dampsterilisering.

ADVARSEL: Disse instrumenter leveres IKKE sterile. De skal rengøres og steriliseres korrekt før hver brug.

ADVARSEL: Instrumenterne MÅ IKKE steriliseres med andre steriliseringsmetoder end damp. Nogle dele kan blive beskadiget, hvis der anvendes andre steriliseringsmetoder.

ADVARSEL: Rotatoren skal skilles fra håndtaget efter brug og før rengøring. Der skal bruges flere kræfter til at skille rotatoren fra håndtaget end til at samle den.

9. ANVISNINGER I BRUG

ADVARSEL: BRUG IKKE On-X-hjerteklapprosen, hvis:

- protesen er blevet tabt, beskadiget eller på anden måde håndteret forkert.
- udløbsdatoen er overskredet.
- forseglingen er brudt.
- mærkaten med serienummeret ikke matcher serienummeret på beholderens etikette.

9.1 Oplæring af kirurgen

Der kræves ingen speciel oplæring for at implantere On-X-hjerteklapprosen. Teknikkerne til implantation af denne protese er de samme som dem, der bruges til enhver implantation af mekaniske hjerteklapproseser.

9.2 Sterilisering og gensterilisering

On-X-hjerteklapprosen leveres steril. Klappen må ikke anvendes, hvis sterilitetens udløbsdato er overskredet, hvis beholderen med klappen findes beskadiget, når den fjernes fra den ydre æske, eller hvis den sterile barriere er brudt. Kontakt On-XLTI's kundeservice for at aftale returnering af klappen og modtagelse af en ny.

ADVARSEL: Hvis klappen tages ud af beholderen under operationen, men ikke anvendes, må den ikke pakkes ind og gensteriliseres. I dette tilfælde skal klappen returneres til On-XLTI. Kontakt kundeservice for at få yderligere oplysninger, før klappen returneres.

ADVARSEL: On-X-hjerteklapprosen må ikke gensteriliseres.

9.3 Anvisninger om håndtering og klargøring

FORSIGTIG: Håndter kun protesen med On-XLTI-instrumenter til On-X-hjerteklapproseser. Der må kun bruges On-XLTI-sizere til On-X-hjerteklapproseser, når der vælges klapstørrelse, da andre sizere kan medføre forkert valg af klapstørrelse.

FORSIGTIG: Undgå kontakt mellem klappens kulstofoverflader og handsker/hænder eller et metallisk eller skurende instrument, da dette kan forårsage skader på klappens overflade, der ikke kan ses med det blotte øje, og som kan føre til strukturelle klapfunktionsfejl, løsrivelse af fligene, eller som kan forårsage trombedannelse.

FORSIGTIG: Undgå at beskadige protesen ved at bruge for stor kraft på klaporificiet eller fligene.

Sygeplejersken på gulvet

1. Kontroller udløbsdatoen på den ydre æske.

ADVARSEL: Hvis udløbsdatoen er overskredet, må On-X-hjerteklapprotesen IKKE anvendes. Hvis klappen ikke er brugt, plastbeholderen er ubeskadiget, og sterilitetens udløbsdato er overskredet, skal klappen returneres til On-XLTI.

2. Tag klapbeholderen og pakkeindlæggene ud af den ydre æske. Efterse beholderen for tegn på skader.

ADVARSEL: On-X-hjerteklapprotesen MÅ IKKE anvendes, hvis protesen er tabt, beskadiget eller på anden måde håndteret forkert. Brug en anden klapprotese, hvis der findes skader, og arranger returnering med On-XLTI's kundeservice.

3. Udfyld implantatregistreringskortet så udførligt, som lokal lovgivning tillader, og send det tilbage til On-XLTI så hurtigt som muligt. Dette giver mulighed for at indføre patienten i sporingsdatabasen, hvilket kan være vigtigt for fremtidige meddelelser om klappen. Giv patientregistreringskortet til patienten, eller placer det i patientens journal.

4. Åbn den ydre beholder

Det ydre drejelågs konstruktion: Drej låget i retning mod uret, indtil det standser, og løft herefter låget af beholderen (Figur 7a).

Peel-off Tyvek®-lågets konstruktion: Grib fat om fligen i hjørnet af låget, og træk den bagud mod beholderens midte (Figur 8a). Fortsæt med at krænge låget af, indtil det er helt fjernet.

5. Sygeplejersken i steril kan tage den sterile, indre beholder ud af den ydre beholder ved forsigtigt at løfte trækfligen, der er fastgjort øverst på den indre beholder (Figur 7b eller 8b). Den indre beholder placeres på instrumentbakken. Alternativt kan den indre beholder placeres i det sterile felt ved forsigtigt at vende den ydre beholder lidt over det sterile felt (Figur 7c eller 8c), så den indre beholder kan vippes ud i det sterile felt.

Sygeplejersken i steril/kirurgen:

1. Kontroller forseglingen på den indre beholder.

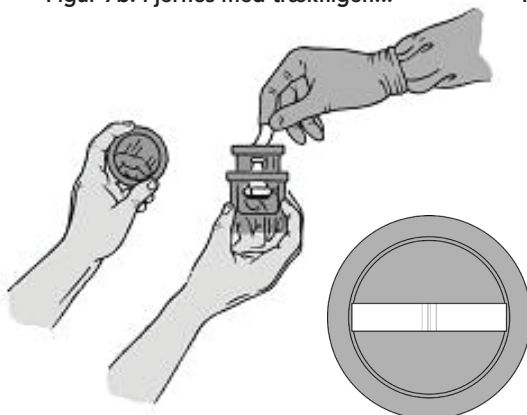
ADVARSEL: Hvis forseglingen er brudt, må On-X-hjerteklapprotesen IKKE anvendes. Hvis forseglingen er brudt, benyttes en anden klap, og returnering arrangeres med On-XLTI's kundeservice.

Drejelågets konstruktion

Figur 7a. Ydre drejelåg



Figur 7b. Fjernes med trækfligen...



Figur 7c. ... eller vippes ud i det sterile felt

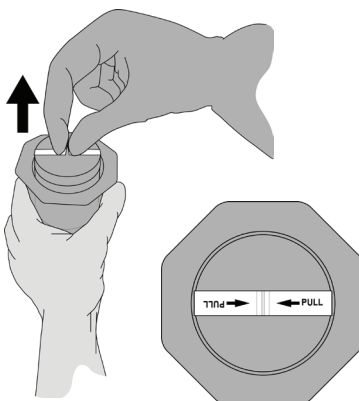


Peel-off-lågets konstruktion

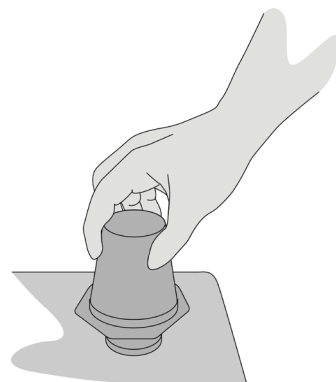
Figur 8a. Ydre peel-off-låg



Figur 8b. Fjernes med trækfligen...



Figur 8c. ... eller vippes ud i det sterile felt



2. Åbn den indre beholder ved forsigtigt at vride låget, indtil forseglingen brydes (Figur 9), og løft herefter låget af.
3. Tryk spidsen af instrumenthåndtaget ind i hullet på klapholderen, indtil den klikker på plads (Figur 10). Løft forsigtigt klappen ud af beholderen, og tag holderpladen af holderen.

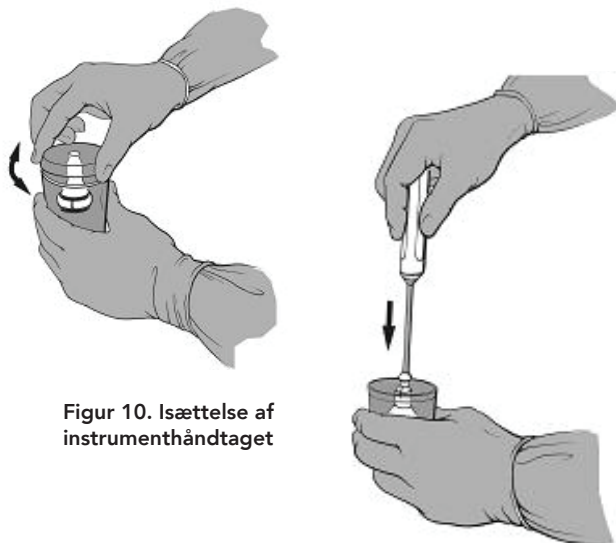
Tag forsigtigt fat i suturringen med en behandsket hånd og et let greb, og drej instrumenthåndtaget forsigtigt i begge retninger. Klappen skal kunne dreje let i suturringen. Stands rotationstesten, når retningsmærket er ud for omdrejningsaksen.

ADVARSEL: Hvis klappen ikke drejer let, må On-X-hjerteklapprotesen IKKE anvendes. Brug en anden klapprotese, og arranger returnering med On-XLTi-kundeservice.

4. Sammenlign mærkaten med serienummeret med etiketten på den ydre beholder.

ADVARSEL: Brug IKKE On-X-hjerteklapprotesen, hvis serienummermærkaten ikke matcher etiketten på beholderen. Brug en anden klapprotese, og arranger returnering med On-XLTi's kundeservice.

Figur 9. Åbning af den indvendige beholder



Figur 10. Isættelse af instrumenthåndtaget

5. Fjern serienummermærkaten ved at overskære suturen, der holder den fast på klapprotesen. Om ønsket kan mærkaten bruge til at kontrollere steriliteten vha. standardkulturteknikker, umiddelbart efter at den er fjernet.
6. Klappen er nu klar til implantation. For at lette placeringen under implantationen kan instrumenthåndtagets skaft bøjes, ved at der tages fat i begge ender af håndtaget og skaftet, hvorefter det bøjes. Undgå at tage fat i klappen.

ADVARSEL: Brug IKKE klappen som modvægt, når instrumentet bøjes. Dette kan beskadige klappen og medføre mekaniske defekter.

9.4 Implantation af enheden

ADVARSEL: Før brug skal alle tilhørende instrumenter rengøres og steriliseres i overensstemmelse med deres brugsanvisninger.

Måling af størrelse

Brug kun On-X-hjerteklapprotens sizer til måling af annulus. Sizerne er cylindriske eller koniske eller modeller af aortaklapprotesen. Se Tabel 2 vedrørende valg af sizer.

Cylindriske sizer svarer til klapstørrelser på mellem 19 og 25 mm. Koniske sizer svarer til klapstørrelser på 27/29 mm og 31/33 mm. Disse typer sizer kan bruges både til aorta- og mitralklapper.

Den korrekte klapstørrelse bestemmes af den sizer, der passer komfortabelt, men ikke sidder stramt i annulus. Når der er fundet en komfortabel tilpasning, viser identifikationen på sizeren den tilsvarende klapstørrelse. On-X-mitralprotese med Conform-X kan bruges, når en komfortabel tilpasning er på eller mellem størrelse 25 og 33.

Der leveres sizer med aortareplika til alle aortaklapstørrelser. Til aortaklapper størrelse 19 til 25 mm bruges aortareplikasizerne for at kontrollere, at aortaklappen kommer til at sidde korrekt i annulus, og at koronararterierne ikke obstrueres. Aortaklapper størrelse 19 til 25 mm med standard, Conform-X eller anatomisk suturring er beregnet til at passe i annulus under implantationen, således at den blottede kulstoftragt bliver i annulus, og suturringen placeres intrasupraannulært (Figur 11).

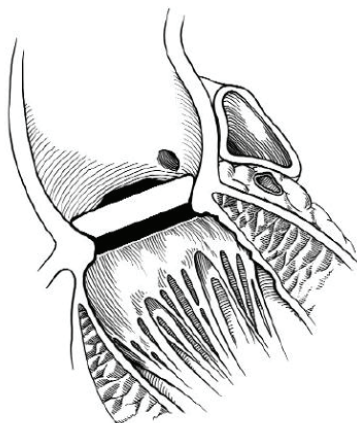
ADVARSEL: Mål IKKE suturringen til aortaklapper størrelse 19 til 25 mm, så klappen passer inde i annulus.

Aortaklapper størrelse 27/29 mm med standard, Conform-X eller anatomisk suturring er designet til intraannulær placering og har en aortareplikasizer, der passer til denne placering.

Alle mitralklapper, inklusive On-X-mitralklap med Conform-X, er beregnet til en supraannulær position (Figur 12).

FORSIGTIG: Undgå at vælge en for stor klapprotese, da dette kan føre til interferens med klapfunktionen.

Figur 11. Aortareplikasizer til kontrol af aortaklappen



9.5 Suturteknikker

Suturteknikkerne varierer i henhold til kirurgens præferencer og patientens tilstand. Aortaklappen er beregnet til implantation med vævsannulus over orificiumtragten. Kirurger er generelt enige om, at den ikke-everterede, enkeltmadrassuturteknik med eller uden kompresser giver den bedste tilpasning af klappannulus til tragtens ydre overflade.

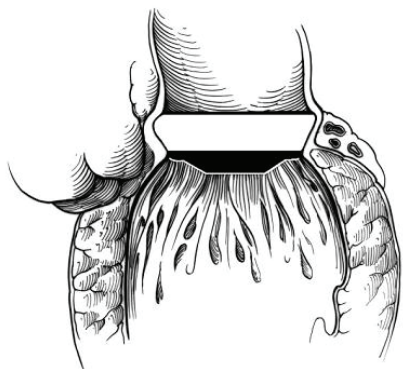
Mitralklapperne implanteres normalt med brug af everterende madrassuturer med eller uden kompresser, selv om ikke-everterede og fortløbende suturteknikker også har været anvendt med succes.

FORSIGTIG: Når klappen placeres, skal det sikres, at suturmateriale og anatomiske strukturer ikke interferer med bevægelsen af fligene. Klappens rotationskapacitet kan medvirke til at undgå tilbageværende anormal patologi, der kunne interferere med fligenes bevægelse.

Suturerne skal lægges gennem suturringens midterpunkt. På denne måde forbliver suturringen fleksibel og passer i annulus. Det forhindrer også, at suturnålen kommer i kontakt med titanringene, der ligger inde i suturringen (Figur 13). Retningsmærkerne på suturringen kan bruges som en hjælp til placering af suturerne.

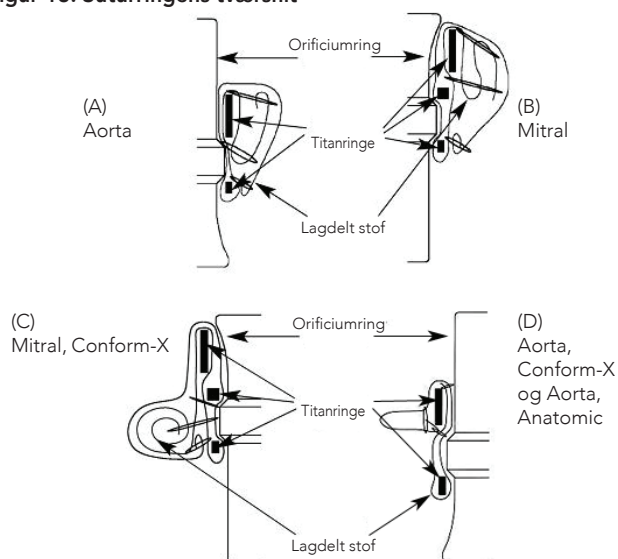
FORSIGTIG: Når den anatomiske suturring anvendes, skal suturerne ved de tre klappkommissurer svare til de tre retningsmærker på suturringen.

Figur 12. Placering af supraannulær klap



Når alle suturerne er på plads, føres klappen ind i annulus, og suturerne lukkes til. For aortaklapper foreslås det, at de første 3 knuder knyttes med lige stor afstand mellem hinanden og halvvæjs mellem kommissurerne for at stabilisere klappen i annulus. Holderen fjernes fra klappen ved forsigtigt at klippe holdesuturerne over som vist i Figur 14, hvorefter klapholderen med håndtag forsigtigt løftes ud af klappen.

Figur 13. Suturringens tværsnit



ADVARSEL: Forsøg IKKE at sætte klapholderen ind i klappen igen, efter at den er fjernet.

FORSIGTIG: Suturtrådene skal klippes korte for at undgå mulig interferens med fligenes bevægelse.

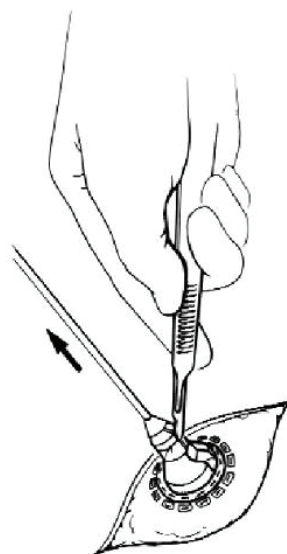
9.6 Kontrol af fligenes bevægelse og klapprotation

Afprøvning af fligenes bevægelse

Når klappen er på plads, skal fligenes bevægelse afprøves. Til afprøvning af fligenes bevægelse bruges rotatorsonden eller fligsonden til forsigtigt at bevæge fligene for at kontrollere, at de åbner og lukker frit.

ADVARSEL: Afprøv kun fligenes bevægelighed med On-XLTi On-X-fligsonden eller med fligsonden for enden af rotatoren.

Figur 14. Fjernelse af klapholderen



Rotation

Hvis fligene ikke kan bevæges frit, drejes klappen forsigtigt i en af retningerne, indtil den når en position, der ikke hindrer fligenes bevægelse.

FORSIGTIG: Forsøg ikke at dreje klappen, hvis der mødes betydelig modstand mod rotationen. Det moment, der kræves for at dreje klappen in situ, skal være ca. det samme, som det der skulle til, da rotationen blev afprøvet før implantationen. Hvis momentet nu er betydeligt større, standses rotationen. Hvis rotation er nødvendig, men ikke kan udføres, fjernes klappen.

Rotatoren kan anvendes med eller uden det påsatte instrumenthåndtag. Fastgør instrumenthåndtaget på rotatoren ved at sætte spidsen af instrumenthåndtaget ind i hullet for enden af rotatorhåndtaget, indtil det klikker på plads.

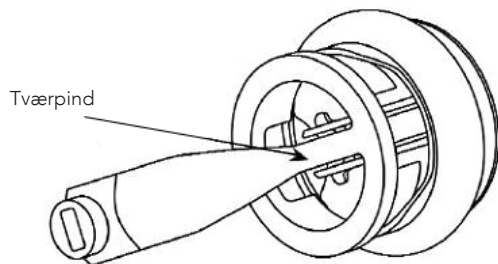
ADVARSEL: Brug kun On-XLT's On-X-rotator til at dreje klappen in situ. Brug kun den rotator, der passer til størrelsen. Brug af en forkert rotatorstørrelse kan beskadige klappen.

Med rotatorens fligsonde mellem fligene og tværpinden på linje med klappens fligomdrejningsakse, føres klapprotatoren ind i klappen, til den sidder på plads (Figur 15).

FORSIGTIG: Der bør ikke mødes modstand, når rotatoren isættes. Hvis der mødes modstand, standses der, og rotatoren tages ud og genindrettes, før det forsøges at isætte den igen.

Afprøv fligenes bevægelse igen efter rotation. Hvis der ikke kan opnås fri fligbevægelse, fjernes klappen.

Figur 15. Indfør klapprotatoren



9.7 Klappens retning

Aorta:

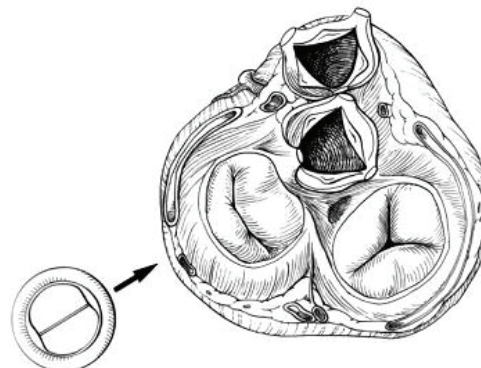
I henhold til kliniske studier findes der ingen foretrukken retning for On-X-aortaklapprotese med standard, Conform-X eller anatomisk suturring.

FORSIGTIG: Når klappen er planteret, skal det bekræftes visuelt, at der ikke ses noget, der kan interferere med koronarostiet.

Mitral:

Litteraturen antyder, at mitralklappens omdrejningsakse skal placeres antianatomisk. Se figur 16.

Figur 16. Mitralklappens omdrejningsakse placeret antianatomisk



Mitral, Standard og Conform-X

10. POSTOPERATIVE OPLYSNINGER

10.1 MR-scanning, kompatibilitet



MR Conditional:

Det fandtes, at On-X-hjerteklapprotese, Mitral Conform-X-hjerteklapprotese, størrelse 25-33*, er MR Conditional (godkendt til brug med MR under specielle betingelser) i henhold til terminologien, der er specificeret i 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 (Standard praksis for mærkning af medicinsk udstyr og andre enheders sikkerhed i MR-miljøer). ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania, USA.

Ikke-kliniske afprøvninger viste, at On-X Mitral Conform-X-hjerteklapprotesen, størrelse 25-33, er MR Conditional. En patient med denne enhed kan scannes sikkert lige efter implantationen under følgende betingelser:

Statisk magnetfelt:

- Statisk magnetfelt på 3 Tesla eller mindre
- Maks. rumlig gradient af magnetfeltet på 720 Gauss/cm eller mindre

MR-relateret opvarmning:

I ikke-kliniske forsøg producerede On-X-hjerteklapprotese, Conform-X-mitralklapprotese, str. 25-33, følgende temperaturstigning under MR-scanning, der varede 15 min (dvs. pr. pulssekvens) i et MR-system med 3 Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA):

Højeste temperaturændring +1,6 °C

Derfor indikerede MR-relaterede opvarmningsforsøg med On-X Conform-X-mitralklapprotese, str. 25-33, ved 3 Tesla, med brug af en sende-/modtage RF-kropsspole på et MR-system med en rapporteret gennemsnitlig helkrops-SAR på 2,9-W/kg (dvs. associeret med et kalorimetrimålt helkropsgennemsnit på 2,7-W/kg), at den største varmedannelse, der opstod i forbindelse med disse specifikke forhold, var lig med eller mindre end +1,6 °C.

Oplysninger om artefakter:

MR-billedkvaliteten kan kompromitteres, hvis interesseområdet er præcist det samme område eller relativt tæt på On-X Mitral Conform-X-hjerteklapprotese, str. 25-33. Derfor kan det være nødvendigt at optimere MR-billedparametrene for at kompensere for tilstedeværelsen af enheden.

*MR-resultaterne gælder for denne specifikke, store hjerteklapprotese og alle andre mindre størrelser, der er fremstillet af samme materialer.

Pulssekvens	Størrelse af signaltomrum (mm ²)	Planets orientering
T1-SE	1.090	Parallel
T1-SE	686	Vinkelret
GRE	1.478	Parallel
GRE	1.014	Vinkelret

10.2 Returvarer

Der kræves autorisation fra On-XLTI's kundeservice, før et hvilket som helst produkt returneres. Kontakt kundeservice vedrørende spørgsmål om klappen eller tilladelse til returnering.

Licens under U.S. patentnr. 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; serienr. 09/010,449 tilladt; serienr. 09/224,816 tilladt; andre tilladelser og patenter afventer.

11. PATIENTOPLYSNINGER**11.1 Patientregistrering**

I hver pakke med klapper findes et patientregistreringskort og et implantatregistreringskort. On-XLTI beder om, at implantatregistreringskortet udfyldes med det samme, og at der sendes en kopi af det til On-XLTI's kundeservice. Ved flere klapiimplantationer udfyldes et kort for hver klap. On-XLTI bruger disse data til indberetningsformål og for at hjælpe med efterfyldning af hospitalets lager. Alle patientoplysninger er strengt fortrolige, og frigivelse af oplysninger, der kan identificere patienten, kan nægtes, hvis loven tillader det.

11.2 Patientregistreringskort

Et patientregistreringskort leveres sammen med protesen. Patienter skal anmodes om at udfylde patientkortet og bære det på sig til enhver tid.

11.3 Brochure med patientoplysninger

On-XLTI har skrevet en patientbrochure, som lægen kan vælge at give til patienten før udskrivelsen. Kopier af denne brochure fås på bestilling hos en On-XLTI-salgrepræsentant.

12. ANSVARSFRASKRIVELSE

På grund af de komplikationer, der er opregnet ovenfor, og som kan forekomme ved brugen af enhver hjerteklapprotese, samt risikoen for skader før, under og efter implantationen, der også er beskrevet tidligere, giver On-XLTI kun garanti for, at produktet lever op til On-XLTI's standardspecifikationer. On-XLTI yder ingen anden garanti vedrørende funktionen af produktet under brugen, og On-XLTI påtager sig heller intet ansvar for nogen som helst risiko vedrørende resultatet af brugen af dette produkt. Hele risikoen forbundet med brugen af produktet påhviler alene køber. On-XLTI fraskriver sig enhver anden garanti for produktet, udtrykkelig eller stiltiende, herunder men ikke begrænset til, garanti for produktets salgbarhed eller egnethed til noget bestemt formål. On-XLTI kan ikke holdes ansvarlig for nogen direkte, særlige, hændelige tab, skader eller udgifter, der følger af eller er forbundet med brugen af produktet. Ingen person har bemyndigelse til at ændre disse betingelser eller til at forpligte On-XLTI til at påtage sig noget yderligere ansvar eller yde yderligere garanti i forbindelse med brugen af produktet.

BILAG A

Kliniske oplysninger, der kræves af FDA (USA)

1. KOMPLIKATIONER

I den europæiske undersøgelse inden markedsføringen blev 184 On-X-aortaklapproteser implanteret i 184 patienter i 11 forskellige centre. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 2,2 år (fra 0 til 4,0 år) med i alt 411,8 patientår. I mitralpositionen blev der implanteret 229 klapper i 229 patienter i 16 forskellige centre. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 1,8 år (fra 0 til 4,5 år) med i alt 417,9 patientår.

For aortapatienter forekom der 7 dødsfald i løbet af undersøgelsen, og 2 af disse blev betegnet som relaterede til klapprotosen. Årsagerne til de aortaklaprelaterede dødsfald var tidlig tromboemboli (1 patient) og pludselig, uforklarlig død (1 patient). For mitralpatienter forekom der 18 dødsfald i løbet af undersøgelsen, og 3 af disse blev betegnet som relaterede til klapprotosen. Årsagerne til de mitralklaprelaterede dødsfald var tidlig ukontrolleret blødning (1 patient) og pludselig, uforklarlig død (2 patienter).

1.1 Observerede komplikationer

I den kliniske undersøgelse blev komplikationer rapporteret som vist i Tabel 3 og 4

2. KLINISKE UNDERSØGELSER

2.1 Forsøg inden markedsføring

De kliniske forsøg inden markedsføringen med On-X-hjerteklapprotosen var designet til at undersøge sikkerheden og effektiviteten af aorta- og mitralklapprotoserne. Patienter, der krævede isoleret aortaklapudskiftning, blev rekrutteret fra 1996 til 2000 af 11 centre i en international, multicenter, prospektiv, ikke-randomiseret undersøgelse med retrospektive kontroller. Patienter, der krævede isoleret mitralklapudskiftning, blev rekrutteret fra 1996 til 2001 af 16 centre i en international, multicenter, prospektiv, ikke-randomiseret undersøgelse med retrospektive kontroller.

Aortagruppen omfattede 184 patienter (121 mænd og 63 kvinder) i alderen fra 20 til 80 år (gennemsnitsalder 60,2 år). Den kumulative opfølgning var 411,8 patientår med en gennemsnitlig opfølgning på 2,2 år (SD = 0,8 år, interval = 0 til 4,0 år). Mitralgruppen omfattede 229 patienter (86 mænd og 143 kvinder) i alderen fra 21 til 78 år (gennemsnitsalder 59,2 år). Den kumulative opfølgning var 417,9 patientår med en gennemsnitlig opfølgning på 1,8 år (SD = 1,3 år, interval = 0 til 4,5 år). Tabel 5 og 6 repræsenterer præoperative og operative patientgrupper. Diagram 1 viser antallet af patienter med implantater i forhold til varigheden af opfølgningen. Tabel 7 viser implantatoplysninger efter klapstørrelse inkl. antal patienter med implantater og antallet af patientår.

Sikkerhedseffektparametre, der fandtes i studierne, var komplikationer. Der blev anvendt blodprøveanalyser til at bekræfte tilstedeværelsen eller fraværet af visse komplikationer. Sikkerhedsresultater angives i Tabel 3 og 4. Effektivitetseffektparametrene var NYHA-klassifikation og ekkokardiografiske vurderinger. NYHA- og blodprøvedata blev indsamlet inden operationen, under operationen og 3 til 6 måneder samt et år efter operationen og herefter én gang om året. Hæmodynamiske data blev indhentet ved udskrivningen og efter ét år. Tabel 8 og 9 angiver disse effektivitetsresultater.

2.2 Forsøg efter markedsføringen med et lavere antikoagulationsmål

PROACT (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial) blev designet for at evaluere, om det er sikkert og effektivt at behandle patienter implanteret med On-X-hjerteklapprotosen med en mindre aggressiv antikoagulantbehandling end aktuelt anbefalet i retningslinjerne fra ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) eller ACCP (American College of Chest Physicians) til patienter, der modtager en tofliget, mekanisk hjerteklap. Den første kohorte, der gennemførte rekrutteringen og analysen, blev anvendt til at sammenligne standardantikoagulantbehandling kontra INR-målet på 1,5 til 2,0 hos højrisikopatienter, der kræver udskiftning af aortaklappen (AVR - Aortic Valve Replacement).

Undersøgelsens design og patientudvælgelse

PROACT-undersøgelsens højrisiko-AVR-arm var et prospektivt, randomiseret, ikke-blindet, kontrolleret forsøg, der sammenligner udfaldet efter AVR med On-X-klappen. Det var et multicenter forsøg, der bestod af 36 centre i Nordamerika, hvoraf 35 centre var i USA og 1 center var i Canada. Der blev rekrutteret 425 patienter i alt i denne kohorte til AVR i patienter med høj risiko for klaptrombose og tromboemboli. Rekrutteringen begyndte i juni 2006, og for højrisiko-AVR-gruppens vedkommende lukkede den i oktober 2009. Opfølgningsdata frem til 1. september 2014 var tilgængelige til denne rapport. De primære effektparametre var hyppighederne af klaptrombose, tromboemboli, blødning, reoperation, eksplantation og dødelighed uanset årsag samt klapprelateret dødelighed jf. STS/AATS' (Society of Thoracic Surgeons/ American Association for Thoracic Surgery) retningslinjer for klapundersøgelser. Non-inferioritet mellem de 2 grupper skulle evalueres vha. kombinationen af klaptrombose, tromboemboli og blødningsfrekvens samt en ikke-inferioritetsmargin på 1,5 % (absolut). Den estimerede stikprøvestørrelse blev fastsat vha. en 1-sidet proportionstest med en type I-fejl på 0,05 og power = 80 % for at teste hypotesen om non-inferioritet.

Kriterier for inkludering af patienter

Kriterierne for at inkludere patienter var:

1. Patienter med en klinisk indikation for isoleret AVR
2. Patienter med følgende tilstande, der anbringer en patient i "højrisiko"-gruppen: kronisk atrieflimren, venstre ventrikels uddrivningsfraktion < 30 %, forstørret venstre atrium < 50 mm i diameter, spontane ekkokardiografiske kontraster i venstre atrium, vaskulære patologiske features, neurologiske komplikationer, hyperkoaguleringssevne (defineret nedenfor), aneurisme i venstre eller højre ventrikel, manglende trombocytrespons på aspirin eller clopidogrel og kvinder i østrogenstatningsbehandling.
3. Konkurrent hjertekirurgi, herunder bypass af koronararterie med graft, reparation af mitral- eller trikuspidalklap, udskiftning af ascenderende aorta og maze-proceduren var tilladt
4. Voksne patienter (mindst 18 år)

Kriterier for udelukkelse af patienter

De vigtigste kriterier for at udelukke patienter var:

1. Udskiftning af høje sides klap
2. Dobbelt klapudskiftning (aorta plus mitral)
3. Patienter med aktiv endokarditis på implantationstidspunktet
4. Tidligere bekræftet eller mistanke om tromboembolifælde eller opstået eller opløst tromboflebitis inden for det seneste år inden rekrutteringen
5. Patienter i nødstilstand

Hyperkoaguleringssevne i AVR-patienterne blev defineret vha. følgende blodprøver foretaget præoperativt og inden starten på warfarin-behandlingen: aktiveret protein C-resistens (faktor V Leiden-mutation), prothrombin-mutation, antithrombin III-aktivitet, protein C-aktivitet, protein S-aktivitet, faktor VIII-aktivitet og lav-densitets lipoprotein-kolesterol. Resistens over for aspirin eller clopidogrel i AVR-patienter var defineret ud fra resultater af kliniske laboratorietests: urin 11-dehydrothromboxan B2 (senere ændret til blodtromboxan A2) for aspirin og inhibering af P2Y12 for clopidogrel.

Randomisering til test- og kontrolgrupper

Alle patienter modtog rutine-warfarin med et mål-INR på 2,0 til 3,0 plus aspirin 81 mg dagligt i de første 3 måneder efter operationen. Randomiseringen blev foretaget 90 dage efter operationen vha. en Mersenne Twister-standardrandomiseringsalgoritme via et onlinerandomiseringsmodul.

Testgruppe: I de første 3 måneder efter operationen anvendtes warfarin med et INR-mål på 2,0 til 3,0 sammen med aspirin 81 mg/dag. Efter 3 måneder blev warfarin-dosen reduceret til et INR-mål på 1,5 til 2,0 sammen med aspirin 81 mg/dag.

Kontrolgruppe: Postoperativt blev der anvendt warfarin med et INR-mål på 2,0 til 3,0 sammen med aspirin 81 mg/dag i hele undersøgelsesperioden.

Enhver patient i testgruppen, der oplevede et tromboembolifælde, overgik til standardantikoagulationsbehandling (INR, 2,0 - 3,0 plus aspirin 81 mg/dag), selvom disse patienter forblev i testgruppen med behandling som hensigt.

Primære effektparametre

De primære effektparametre omfattede betydelige blødningstilfælde, mindre betydelige blødningstilfælde, TIA (transitorisk iskæmisk attack), klaptrombose, kombinationen af disse hændelser, reoperation, eksplantation samt dødelighed uanset årsag og klaprelateret dødelighed.

Sekundære effektparametre

De sekundære effektparametre omfattede endokarditis, hæmolyse, hæmolytisk anæmi, paravalvulær lækage, strukturel og ikke-strukturel dysfunktion, postoperativ funktionel NYHA-klasse samt ekkokardiografisk hæmodynamik (peak-gradient, middelgradient, effektivt orificiumareal og klapregurgitation).

Opfølgningsplan

Patientopfølgningen foregik ved personlige besøg på undersøgelsesstederne 3 måneder, 6 måneder og 1 år efter udskiftningen og derefter årligt i 2 til 5 og helt op til 8 år efter udskiftningen for at opnå de nødvendige 800 patientårs opfølgning, som FDA kræver. Under disse besøg blev der foretaget elektrokardiografi eller ekkokardiografi som krævet i protokollen og som klinisk indikeret. Alle patienter, der forblev i warfarin-behandling, blev fulgt via ugentlig INR-test i hjemmet via en central telefon- eller onlinedatabase. Opfølgningsperioden sluttede den 1. september 2014 og blev gennemført for 98 % af patienternes vedkommende.

INR-administration

Alle patienter modtog en INR-monitor ved randomiseringen. INR-kontrollen foregik gennem ugentlige hjemmetest, mens warfarin-doserne blev justeret af de kliniske sites for at minimere INR-variabilitet og maksimere tiden i INR-målområdet. Hjemmemonitoringens kompliance bestemtes af frekvensen af testene, der blev udført månedligt.

Statistisk analyse

De deskriptive statistikker, herunder middel- og standardafvigelse, blev indberettet for de numeriske målingers vedkommende. Tidlige komplikationer var dem, der opstod inden randomisering, og de blev beregnet procentvist. Hyppigheden af sene (postrandomisering) lineariserede komplikationer i %/patient-år (pt-år) blev beregnet på basis af sikkerhedspopulationen og omfattede alle patienter, der havde modtaget mindst 1 dosis af forsøgsmedicinen. Kaplan-Meier-overlevelseskurver blev beregnet for tid-til-komplikation-data fra randomiseringstidspunktet til første komplikation. Analyserne blev foretaget vha. statistiksoftware fra Statistical Analysis Systems, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATER

Fra juni 2006 til oktober 2009 blev 425 rekrutteret til PROACT-forsøgets højrisiko-AVR-arm. Af disse 425 patienter blev 185 randomiseret 3 måneder efter operationen til testgruppen og 190 blev randomiseret til kontrolgruppen. Opfølgningsperioden var i gennemsnit 3,82 år frem til 1. september 2014 (878,6 pt-år for kontrolgruppen og 766,2 pt-år for testgruppen). De resterende 50 patienter blev fjernet fra forsøget inden randomiseringen af følgende grunde: død (n = 8), ekskluderet pga. komplikationer efter protokol (n = 10), andet eller intet indgreb udført (n = 14), udtræden af forsøget besluttet af patient eller læge (n = 11), ekskludering pga. protokollens kriterier (n = 3), eksplantation (n = 1) og manglende deltagelse i opfølgning (n = 3). Gennemsnitsalderen ved udskiftningen var $55,8 \pm 12,0$ år (interval 22 - 85) for kontrolgruppen og $54,1 \pm 13,0$ år (interval 20 - 83) for testgruppen ($p = 0,187$). I kontrol- og testgruppen var henholdsvis 81 % og 80 % af patienterne mænd ($p = 0,898$).

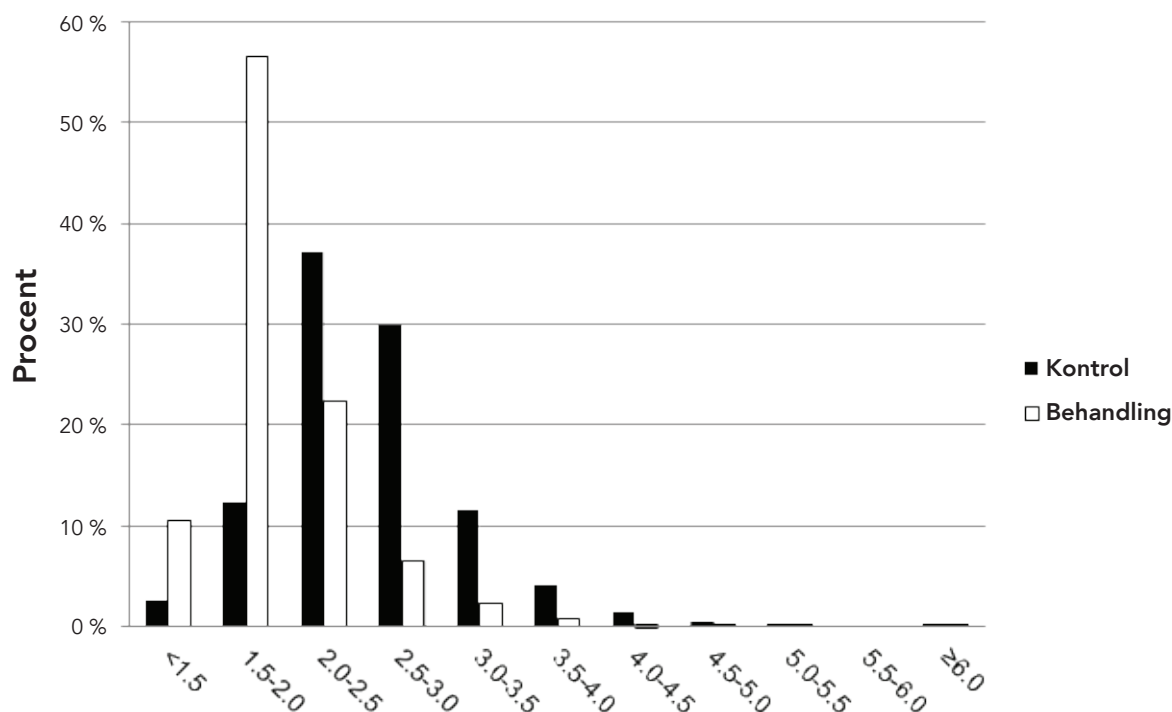
Sammenligninger mellem de 2 grupper for oprindelige patologiske klapfeatures, klaplæsion, præoperativ funktionel NYHA-klassifikation, kliniske risikofaktorer og anormale resultater af laboratorietest er anført i Tabel 10. Der blev ingen statistisk signifikante forskelle fundet.

Patienterne ansås for minimalt kompliance, hvis deres testfrekvens var mindst to gange månedligt, ca. dobbelt så hyppigt som konventionel INR-monitorering i et klinisk ambulatorium. Patienterne ansås for fuldt kompliance, hvis deres testfrekvens var 2 - 3 gange månedligt. Ideel hjemmemonitorering ville have resulteret i et gennemsnitsinterval mellem testene på 7 dage. I den aktuelle undersøgelse var gennemsnitstestintervallet 9 dage i begge grupper. Over 80 % af patienterne var minimalt kompliance med procedurerne for hjemmemonitorering, >20 % var ideelt kompliance, og 96 % af alle patienter forsøgte som minimum at foretage hjemmetesten én gang. Endelig nægtede 4 % af patienterne INR-hjemmemonitorering og blev monitoreret af egen læge ved besøg i klinikken. Middel-INR var $1,89 \pm 0,49$ (median 1,80) for testpatienterne (mål, 1,5 - 2,0) og $2,50 \pm 0,63$ (median 2,40) for kontrolpatienterne (mål, 2,0 - 3,0).

Figur 17 viser fordelingen af INR-målingerne efter gruppe og demonstrerer de nedre INR-niveauer opretholdt i testgruppen. Procentdelen af INR-målinger i målintervallet var 64,1 % for testgruppen og 70,4 % for kontrolgruppen. Testgruppens procentdel inden for intervallet svarede til kontrolgruppens på trods af det snævrere målinterval. Middel- og median-INR lå inden for målintervallet for begge grupper. Procentdelen af aflæsninger $>3,0$ eller $<1,5$ var henholdsvis 17,3 % i kontrolgruppen og 13,5 % i testgruppen.

Resultaterne af de primære effektparameterkomplikationer vises i Tabel 11. De lineariserede sene komplikationshyppigheder viste, at testgruppen oplevede lavere komplikationshyppigheder ved såvel væsentlig som mindre væsentlig blødning.

Figur 17. INR-fordelinger



Hyppigheden af trombosetilfælde mellem de 2 grupper var den samme. Forskellen i blødningstilfælde mellem de 2 grupper var mærkbar i testgruppens favør. Desuden var dødeligheden mellem de 2 grupper den samme. Hyppigheden af andre sekundære klarelaterede tilfælde, der ikke vises i Tabel 11, var alle <1 %/pt-år og den samme i de 2 grupper.

Inden randomisering døde 4 patienter inden for de første 30 dage, og yderligere 4 døde mellem dag 30 og 90. De 4 tidlige dødsfald skyldtes kardiogent shock, multiorgansvigt, biventrikulært svigt og ateroembolisk sygdom førende til nyresvigt, som opstod inden for 2 dage efter udskiftningen. De 4 dødsfald, der opstod mellem dag 30 og 90 efter udskiftningen skyldtes pludselig død af ukendt årsag, proteseendokarditis, hjerneblødning og arytmi.

Efter randomiseringen var forekomsten af pludselig død den samme for begge grupper (3 pr. gruppe). Der var 3 hjertedødsfald i kontrolgruppen og ingen i testgruppen. Klarelaterede dødsfald omfattede 2 tilfælde af hjerneblødning og 1 tilfælde af gastrointestinal blødning i kontrolgruppen og 1 tilfælde af iskæmisk anfald og 1 tilfælde af hjerneblødning i testgruppen. De resterende sene dødsfald blev af en uafhængig bedømmelseskommité bedømt til ikke at være klarelateret, og der var 7 i hver gruppe.

En kvalitativ evaluering af reoperation og eksplantationer afslørede, at typerne og årsagerne til reoperationer og eksplantationer var de samme i de 2 grupper. Inden randomiseringen var den hyppigst forekommende kirurgiske procedure genundersøgelse for perioperativ blødning, som opstod 22 gange (5,2 % af 425 patienter, eller ca. halvdelen af alle perioperative tilfælde af blødning). Nyindføring af pacemaker inden for 14 dage var den andenhyppigste procedure, som forekom i 19 patienter (4,5 % af 425 patienter). Andre tidlige procedurer var gastrointestinal blødning, proteseendokarditis, sternum-rewiring og en tidlig abort, som hver forekom én gang. Efter randomiseringen var de klarelaterede reoperationer relateret til proteseendokarditis, paravalvulær lækage, trombose, perifer trombektomi, blødning og hjertetransplantation. Generelt var hyppigheden af reoperationer efter randomiseringen 0,46 %/pt-år for kontrolgruppen og 0,91 %/pt-år for testgruppen, og eksplantationshyppigheden var 0,34 % i kontrolgruppen og 0,91 % i testgruppen. Typerne og antallet af reoperationer er ens for de to grupper.

TIA blev defineret som et neurologisk deficit, der varede ≤3 dage. Syv (7) TIA'er forekom i kontrolgruppen med en gennemsnitsvarighed på 1,6 dage, og 11 i testgruppen med en gennemsnitsvarighed på 1 dag. Disse var alle kortvarig blindhed, følelseløshed, svækkelse eller prikkende fornemmelse i patienter, hvis computertomografi eller MR-scanninger ellers ikke viste anormal cirkulation eller ny cerebral infarkt. Der opstod syv (7) iskæmiske anfald i kontrolgruppen og 6 i testgruppen. Af disse var 3 i såvel test- som kontrolgruppen forsvundet i løbet af 3 dage, men resultaterne af computertomografien og MR-scanningen var positive. Fire (4) kontrolpatienter og 2 testpatienter oplevede et permanent neurologisk deficit, og 1 testpatient døde af slagtilfælde på andendagen efter operationen. Forekomsterne af tilfælde af neurologisk tromboemboli i de 2 grupper var som vist i Tabel 11 den samme.

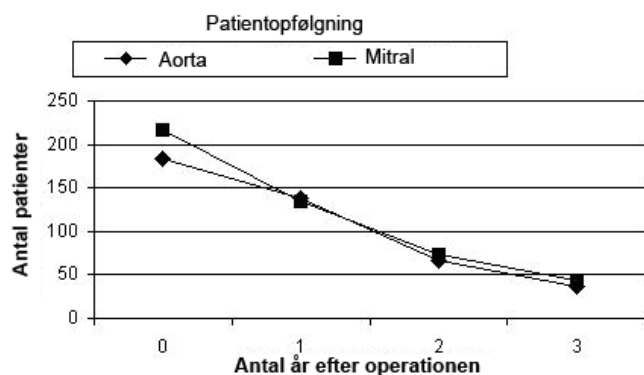
Klaptrombose var kvalitativt forskellig fra tromboemboli, idet alle 4 tilfælde af trombose opstod hos patienter, der på trods af lægens anbefaling var ophørt med at tage warfarin. Disse tilfælde blev behandlet med klapeksplantation (1 kontrol og 1 test), 1 trombektomi og 1 spontan helbredelse med genadministrationen af warfarin. Alle 4 patienter kom sig.

Af de primære effektparameterkomplikationer i kontrol- og testgruppen tilsammen var 46 betydelige tilfælde af blødning, 44 var mindre betydelige tilfælde af blødning, 13 var iskæmiske anfald og 18 var TIA'er. De betydelige blødningstilfælde blev klassificeret som 5 hjerneblødninger, 27 gastrointestinale blødninger, 3 hæmatomer, 2 næseblødninger og 9 andre blødningstilfælde. Tilfældene af hjerneblødning resulterede i 3 dødsfald og 2 permanente deficit. De iskæmiske anfald resulterede i 1 dødsfald og 6 permanente deficit. 6 patienter kom sig helt i løbet af <3 dage. Tabel 11 stratificerer blødnings- og cerebralt tilfældene i tilhørende henholdsvis kontrolgruppen og testgruppen.

For at teste undersøgelsens hypoteser, blev der udført analyser af non-inferioritet, som vises i Tabel 12. Disse analyser fastslår, at testgruppen er non-inferior til kontrolgruppen med en non-inferioritetsmargin på 1,5 %. Desuden krævede protokollen sammenligninger med OPC (Objective Performance Criteria), som vises i Tabel 13. Undersøgelsen blev anset for vellykket, hvis hyppigheden af OPC-komplicationer var mindre end to gange den tilsvarende OPC, som fremgår af tabellen.

Diagram 1: Patientopfølgning over tid

Aortapatienter implanteret N = 184,
Kumulativ opfølgning = 411,8 patientår
Mitralpatienter implanteret N = 229,
Kumulativ opfølgning = 417,9 patientår



Fulgte patienter, Nf	Udskrivning	1 år efter operationen	2 år efter operationen	3 år efter operationen	
	Aorta	184	138	66	37
	Mitral	216	134	74	44

Tabel 3: Hyppigheden af observerede komplikationer i forbindelse med udskiftning af aortaklapper¹

Alle implantatpatienter, N = 184, kumulativ opfølgning = 411,8 patientår

Komplikation	Tidlige hændelser		Sene hændelser ²		Fravær af hændelser ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-år	1 år efter operationen (n=138)	3 år efter operationen (n=37)
Dødelighed (alle)	4	2,2 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	96,0 % [1,5]
Dødelighed (klaprelateret)	1	0,5 %	1	0,2 %	99,4 % [0,5]	98,8 % [0,9]
Endokarditis	0	0,0 %	2	0,5 %	99,4 % [0,6]	98,9 % [0,8]
Eksplantation	1	0,5 %	2	0,5 %	98,4 % [0,9]	97,8 % [1,1]
Hæmolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hæmoragi (alle)	1	0,5 %	3	0,7 %	99,4 % [0,5]	97,3 % [1,4]
Hæmoragi (betydelig)	1	0,5 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Perivavulær lækage (alle)	4	2,2 %	3	0,7 %	96,7 % [1,3]	96,7 % [1,3]
Perivavulær lækage (betydelig)	1	0,5 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Ikke strukturel dysfunktion af klapprotesen	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Reoperation (klaprelateret)	2	1,1 %	3	0,7 %	97,8 % [1,1]	97,2 % [1,2]
Strukturel dysfunktion af klapprotesen	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboemboli	1	0,5 %	7	1,7 %	97,8 % [1,1]	93,9 % [2,5]
Trombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Bemærkninger:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbelte klapimplantationer.
2. Sene hændelser beregnes som lineariserede hyppigheder baseret på det samlede antal patientår.
3. Fravær af hændelser blev beregnet på basis af Kaplan-Meier-metoden. SE = Middelfvigelse.
4. n = antallet af patienter i hver kategori, N = samlet antal patienter i undersøgelsen.
5. Blodprøveundersøgelser på et kernelaboratorium fandt, at klappen danner en fuldt kompenseret hæmolyse på lavt niveau, hvilket viste sig ved en stigning i SLDH, med et gennemsnit inden for normalområdet, et fald i haptoglobin til under det normale hos 69 % af patienter med aortaklapudskiftning (AVR) og 65 % af patienter med mitralklapudskiftning efter 1 år og alle andre analyserede parametre inden for normalområdet.
6. Brugen af antikoagulationsmidler blev rapporteret. Målet var en INR-værdi på 2,5 til 3,5 hos AVR-patienter og på 3,0 til 4,5 hos MVR-patienter.

Tabel 4: Hyppigheden af observerede komplikationer i forbindelse med udskiftning af mitralklapper¹

Alle implantatpatienter, N = 229, kumulativ opfølgning = 417,9 patientår

Komplikation	Tidlige hændelser		Sene hændelser ²		Fravær af hændelser ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-år	1 år efter operationen (n=134)	3 år efter operationen (n=44)
Dødelighed (alle)	9	3,9 %	9	2,2 %	95,4 % [1,4]	89,2 % [2,7]
Dødelighed (klaprelateret)	1	0,4 %	2	0,5 %	99,5 % [0,5]	97,2 % [1,7]
Endokarditis	0	0,0 %	3	0,7 %	99,0 % [0,7]	99,0 % [0,7]
Eksplantation	1	0,4 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	98,0 % [1,0]
Hæmolyse⁵	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Hæmoragi ⁶ (alle)	4	1,8 %	6	1,4 %	96,4 % [1,3]	94,4 % [2,0]
Hæmoragi (betydelig)	4	1,8 %	2	0,5 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Perivavulær lækage (alle)	2	0,9 %	3	0,7 %	98,0 % [1,0]	97,1 % [1,2]
Perivavulær lækage (betydelig)	1	0,4 %	1	0,2 %	99,4 % [0,6]	99,4 % [0,6]
Ikke strukturel dysfunktion af klapprotesen	0	0,0 %	1	0,2 %	100,0 % [0]	99,1 % [0,9]
Reoperation (klaprelateret)	3	1,3 %	5	1,2 %	97,0 % [1,2]	97,0 % [1,2]
Strukturel dysfunktion af klapprotesen	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]
Tromboemboli	2	0,9 %	7	1,7 %	97,0 % [1,2]	96,3 % [1,4]
Trombose	0	0,0 %	0	0,0 %	100,0 % [0]	100,0 % [0]

Bemærkninger:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbelte klapimplantationer.
2. Sene hændelser beregnes som lineariserede hyppigheder baseret på det samlede antal patientår.
3. Fravær af hændelser blev beregnet på basis af Kaplan-Meier-metoden. SE = Middelfvigelse
4. n = antallet af patienter i hver kategori, N = samlet antal patienter i undersøgelsen.
5. Blodprøveundersøgelser på et kernelaboratorium fandt, at klappen danner en fuldt kompenseret hæmolyse på lavt niveau, hvilket viste sig ved en stigning i SLDH med et gennemsnit inden for normalområdet, et fald i haptoglobin til under det normale hos 69 % af aortaklappatienterne og 65 % af mitralklappatienterne efter 1 år med alle andre analyserede parametre inden for normalområdet.
6. Brugen af antikoagulationsmidler blev rapporteret. Målet var en INR-værdi på 2,5 til 3,5 hos AVR-patienter og på 3,0 til 4,5 hos MVR-patienter.

Tabel 5: Præoperativ patientgruppe**Præoperativ aortapatientgruppe**Alle implanterede patienter, N = 184,
Kumulativ opfølgning = 411,8 patientår

Patientkarakteristika		N	% (n/N) ¹
Alder ved implantationen i år		60,2 ± 8,4	
Køn:	• Mænd	121	65,8 %
	• Kvinder	63	34,2 %
NYHA-klassifikation:	• I	9	4,9 %
	• II	91	49,5 %
	• III	79	42,9 %
	• IV	5	2,7 %
	• Ukendt	0	0,0 %
Klavlæsion:	• Stenose	86	46,7 %
	• Insufficiens	39	21,2 %
	• Blandet	59	32,1 %
	• Andet	0	0 %

Bemærkninger: 1. n = antallet af patienter i hver kategori, N = samlet antal patienter i undersøgelsen.

Præoperativ mitralpatientgruppeAlle implanterede patienter, N = 229,
Kumulativ opfølgning = 417,9 patientår

Patientkarakteristika		N	% (n/N) ¹
Alder ved implantationen i år		59,2 ± 10,6	
Køn:	• Mænd	86	37,6 %
	• Kvinder	143	62,4 %
NYHA-klassifikation:	• I	5	2,2 %
	• II	68	29,7 %
	• III	134	58,5 %
	• IV	18	7,9 %
	• Ukendt	4	1,7 %
Klavlæsion:	• Stenose	29	12,7 %
	• Insufficiens	111	48,5 %
	• Blandet	87	38,0 %
	• Andet	2	0,9 %

Bemærkninger: 1. n = antallet af patienter i hver kategori, N = samlet antal patienter i undersøgelsen.

Tabel 6: Patientgruppe ved operationen¹**Aortapatientgruppe ved operationen**

Alle implanterede patienter, N = 184,
Kumulativ opfølgning = 411,8 patientår

Variabel	Kategori ¹	n	% (n/N) ²
Ætiologi ³	Kalcificeret	92	50,0 %
	Degenerativ	51	27,7 %
	Rheumatisk	24	13,0 %
	Medfødt	18	9,8 %
	Endokarditis	8	4,4 %
	Dysfunktion af klapprotosen	0	0,0 %
	Andet	6	3,3 %
Samtidige procedurer ³	Ingen	141	76,7 %
	Bypass af koronararterie med graft	21	11,4 %
	Myotomi	10	5,4 %
	Reparation af mitralklappen	5	2,7 %
	Reparation eller udskiftning af aortaklappen	4	2,2 %
	Trikuspidalklapreparation	1	0,5 %
	Muskelbro	1	0,5 %
	Udskiftning af trikuspidalklappen	0	0,0 %
	Eksplantation af annuloplastikring	0	0,0 %
	Maze-procedure	0	0,0 %
	Aflukning af atrievedhæng	0	0,0 %
	Reparation af ventrikulaneurisme	0	0,0 %
	Andet	0	0,0 %
Forudeksisterende tilstande ³	Systemisk hypertension	90	48,9 %
	Hyperlipidæmi	83	45,1 %
	Angina	42	22,8 %
	Sygdom i koronararterierne	42	22,8 %
	Diabetes mellitus	33	17,9 %
	Atriearytmier	25	13,6 %
	Dysfunktion af venstre ventrikel	23	12,5 %
	Højresidig herteinsufficiens	22	12,0 %
	Myokardieinfarkt	12	6,5 %
	Cerebrovaskulært tilfælde	10	5,4 %
	Sygdom i karotisarterierne	7	3,8 %
	Endokarditis	4	2,2 %
	Kardiomyopati	3	1,6 %
	Pacemakerimplantation	2	1,1 %
	Bypass af koronararterie med graft	1	0,5 %
	Tidligere udskiftning af aortaklappen	1	0,5 %
	Tidligere udskiftning af mitralklappen	0	0,0 %
	Andet	27	14,8 %
Klapstørrelse	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 %

Bemærkninger:

- Sorteret efter hyppighed af tilfælde, bortset fra klapstørrelse.
- n = antallet af patienter i hver kategori, N = samlet antal patienter i undersøgelsen.
- Kan være mere end én patient.

Mitralpatientgruppe ved operationen

Alle implanterede patienter, N = 229,
Kumulativ opfølgning = 417,9 patientår

Variabel	Kategori ¹	N	% (n/N) ²
Ætiologi ³	Rheumatisk	86	37,6 %
	Degenerativ	62	27,1 %
	Kalcificeret	36	15,7 %
	Endokarditis	16	7,0 %
	Dysfunktion af klapprotosen	6	2,6 %
	Medfødt	4	1,8 %
	Andet	38	16,6 %
Samtidige procedurer ³	Ingen	130	56,8 %
	Bypass af koronararterie med graft	44	19,2 %
	Trikuspidalklapreparation	22	9,6 %
	Aflukning af atrievedhæng	12	5,2 %
	Reparation af mitralklappen	12	5,2 %
	Maze-procedure	12	5,2 %
	Aflukning af septumdefekt	8	3,5 %
	Reparation af ventrikulaneurisme	3	1,3 %
	Muskeldannelse	2	0,9 %
	Udskiftning af trikuspidalklappen	1	0,4 %
	Eksplantation af annuloplastikring	1	0,4 %
Forudeksisterende tilstande ³	Atriearytmier	137	59,3 %
	Pulmonær hypertension	108	46,8 %
	Systemisk hypertension	88	38,1 %
	Hyperlipidæmi	88	38,1 %
	Højresidig herteinsufficiens	80	34,6 %
	Andet	77	33,3 %
	Sygdom i koronararterierne	67	29,0 %
	Cigaretrygere	64	27,7 %
	Dysfunktion af venstre ventrikel	47	20,4 %
	Cerebrovaskulært tilfælde	43	18,6 %
	Diabetes mellitus	40	17,3 %
	Angina	38	16,4 %
	Myokardieinfarkt	30	13,0 %
	Hyperthyroidisme	27	11,7 %
	Kronisk obstruktiv lungesygdom	25	10,8 %
	Endokarditis	18	7,8 %
	Gastrointestinalt ulcus	18	7,8 %
	Kronisk nyresvigt	13	5,6 %
	Sygdom i karotisarterierne	12	5,2 %
	Bypass af koronararterie med graft	10	4,4 %
Klapstørrelse	Cancer	10	4,4 %
	Tidligere udskiftning af mitralklappen	9	3,9 %
	Kardiomyopati	8	3,5 %
	Pacemakerimplantation	6	2,6 %
	25 mm	33	14,4 %
	27/29 mm	131	57,2 %
	31/33 mm	65	28,4 %

Tabel 7: Antal implanterede og år efter klapstørrelse

Antal patienter med implanteret aortaklap og antal patientår efter klapstørrelse

Alle implanterede patienter, N = 184,
Kumulativ opfølgning = 411,8 patientår

	Antal efter klapstørrelse					I alt
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Antal implantatpatienter	17	35	70	38	24	184
Antal patientår	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Antal patienter med implanteret mitralklap og antal patientår efter klapstørrelse

Alle implanterede patienter, N = 229,
Kumulativ opfølgning = 417,9 patientår

	Antal efter klapstørrelse				I alt
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Antal implantatpatienter	33	131	65		229
Antal patientår	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabel 8: Udfald af klap effektivitet

Udfald af aortaeffektivitet, funktionel NYHA-klassifikation¹

Alle implanterede patienter, N = 184,
Kumulativ opfølgning = 411,8 patientår

NYHA-klasse	Præoperativ vurdering (Nd = 184)		Postoperative vurderinger					
			1 år (10-14 måneder) (Nf = 138 Nd = 129) ²		2 år (22-26 måneder) (Nf = 66 Nd = 66)		3 år (34-38 måneder) (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
Ubestemt ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Mangler ⁵	0	Ikke relevant	9	Ikke relevant	0	Ikke relevant	1	Ikke relevant

Bemærkninger:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbelte klapimplantationer.
2. Nf = antallet af fulgte patienter (kopieret fra Figur 2); Nd = antallet af patienter, for hvilke der blev indsamlet NYHA-data (inkluderer ikke manglede).
3. n = antallet af patienter i hver kategori.
4. Ubestemt betyder, at data blev indsamlet, men der kunne ikke bestemmes en klasse under undersøgelsen.
5. Mangler henviser til forskellen mellem det fulgte antal patienter Nf og antallet af patienter, for hvilke der blev indsamlet NYHA-data Nd.

Udfald af mitraleffektivitet, funktionel NYHA-klassifikation¹

Alle implanterede patienter, N = 229,
Kumulativ opfølgning = 417,9 patientår

NYHA-klasse	Præoperativ vurdering (Nd = 229)		Postoperative vurderinger					
			1 år (10-14 måneder) (Nf = 134 Nd = 127) ²		2 år (22-26 måneder) (Nf = 74 Nd = 69)		3 år (34-38 måneder) (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
Ubestemt ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Mangler ⁵	0	Ikke relevant	7	Ikke relevant	5	Ikke relevant	2	Ikke relevant

Bemærkninger:

1. Data inkluderer ikke resultater fra dobbelte klapimplantationer.
2. Nf = antallet af fulgte patienter (kopieret fra Figur 2); Nd = antallet af patienter, for hvilke der blev indsamlet NYHA-data (inkluderer ikke manglede).
3. n = antallet af patienter i hver kategori.
4. Ubestemt betyder, at data blev indsamlet, men der kunne ikke bestemmes en klasse under undersøgelsen.
5. Mangler henviser til forskellen mellem det fulgte antal patienter Nf og antallet af patienter, for hvilke der blev indsamlet NYHA-data Nd.

Tabel 9: Effektiviteten af udfaldet, hæmodynamiske resultater

Effektiviteten af udfaldet, aorta, hæmodynamiske resultater¹

Alle implanterede patienter, N = 184,
Kumulativ opfølgning = 411,8 patientår

Hæmodynamisk parameter	Resultater efter klapstørrelse									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Lige efter operationen (< 30 dage), N _i ² = 184										
Middelgradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Gennemsnit ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min., maks.	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	
•Gennemsnit ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min., maks.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Regurgitation 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	0,0 %	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 %
•Ikke tilgængelig	1	4,6 %	1	2,5 %	2	2,8 %	0	0,0 %	2	8,3 %
1 år efter operationen, N _i = 138										
Middelgradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Gennemsnit ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min., maks.	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	
•Gennemsnit ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min., maks.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Regurgitation	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 %
•Ikke tilgængelig	1	6,2 %	1	3,6 %	1	1,7 %	0	0,0 %	0	0,0 %
> 1 år efter operationen, N _i = 103 (i alt 2 års (66) og 3 års (37) opfølgning)										
Middelgradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Gennemsnit ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min., maks.	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	
•Gennemsnit ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min., maks.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Regurgitation	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 %
•Ikke tilgængelig	1	5,0 %	3	8,1 %	1	1,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Bemærkninger:

- Der blev udført hæmodynamiske evalueringer med brug af transthorakal ekkokardiografi (TTE) og i visse tilfælde transøsofageal ekkokardiografi (TEE). Data inkluderer resultater fra dobbelte klapimplantationer.
- N_i = antallet af fulgte patienter (reproduceret fra Figur 2).
- Middelgradienten repræsenterer trykfaldet målt over klappen i mmHg.
- N_d = antallet af patienter, fra hvilke der blev indsamlet hæmodynamiske data.
- EOA = effektivt orificiumareal målt i cm².
- Regurgitationen repræsenterer klappens tilbagesstrømning af blod pga. normal og perivaskulær lækage. 0 = ingen, 1+ = mild, 2+ = moderat, 3+ = moderat/alvorlig, 4+ = alvorlig.
- n = antallet af patienter i hver kategori.

Effektiviteten af udfaldet, mitral, hæmodynamiske resultater¹

Alle implanterede patienter, N = 229,
Kumulativ opfølgning = 417,9 patientår

Hæmodynamisk parameter	Resultater efter klapstørrelse						
		25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Lige efter operationen (< 30 dage), N _i ² = 216							
Middelgradient ³		N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Gennemsnit ± SD		4,3 ± 1,3		4,3 ± 1,6		4,5 ± 2,2	
•Min., maks.		1,7, 7,5		1,2, 10,0		1,0, 11,7	
EOA ⁵		N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•Gennemsnit ± SD		2,4 ± 0,8		2,2 ± 0,6		2,2 ± 0,8	
•Min., maks.		0,9, 4,2		1,0, 4,3		0,8, 4,4	
Regurgitation 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 %
•Ikke tilgængelig		4	14,3 %	6	5,8 %	0	0,0 %
1 år efter operationen, N _i = 134							
Middelgradient		N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Gennemsnit ± SD		3,7 ± 2,0		4,4 ± 1,8		4,0 ± 1,5	
•Min., maks.		1,7, 7,5		1,7, 10,0		2,0, 7,1	
EOA		N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•Gennemsnit ± SD		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6		2,1 ± 0,6	
•Min., maks.		1,2, 3,1		0,9, 4,0		1,4, 4,3	
Regurgitation		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 %
•Ikke tilgængelig		0	0,0 %	1	1,5 %	0	0,0 %

Tabel 10: Præoperative karakteristika af test- og kontrolgrupperne for højrisiko-AVR-gruppen

Klasse/test	Test (n=185)	Kontrol (n=190)	P-værdi
Klappatologiske resultater (etiologi)			
Rheumatisk	3 (2)	3 (2)	0,71
Kalcificeret	121 (65)	130 (68)	0,61
Medfødt	69 (37)	72 (38)	0,93
Endokarditis	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativ/myxomatøs	31 (17)	32 (17)	0,89
Klapprotesens			
dysfunktion	8 (4)	9 (5)	0,79
Klaplæsion			0,24
Stenose	95 (51)	97 (51)	
Regurgitation	46 (25)	34 (18)	
Blandet	39 (21)	54 (28)	
NYHA-klasse			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Ukendt	16 (9)	14 (7)	
Kliniske risikofaktorer			
Atrieflimren	3 (2)	11 (6)	0,06
Uddrivningsfraktion < 30 %	9 (5)	7 (4)	0,75
Østrogenbehandling	4 (2)	2 (1)	0,66
Venstre atriums diameter > 50 mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Neurologiske hændelser	6 (3)	9 (5)	0,63
Spontane			
ekkokardiografiske kontraster	0 (0)	2 (1)	0,46
Ventrikulaneurisme	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Anomale laboratorietests			
AT-III-aktivitet	28 (15)	24 (13)	0,58
Faktor VIII-aktivitet	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Faktor V Leiden-mutation	5 (3)	3 (2)	0,71
Protein C-aktivitet	9 (5)	9 (5)	0,88
Protrombinmutation	4 (2)	3 (2)	0,96
Protein S-aktivitet	3 (2)	3 (2)	0,68
P2Y12-inhibering	42 (23)	52 (27)	0,35
Urintromboxane	84 (45)	69 (36)	0,09

Data præsenteret som n (%). Insidensfrekvenser efter sygdomsetiologi og sammenligning af test- og kontrolgrupper vha. en chi-i-anden-test af signifikans (inkl. Yates' korrektion for kontinuitet ved lave stikprøvestørrelser). AVR (Aortic valve replacement), NYHA (New York Heart Association), T-III, antithrombin III. Alle p-værdier er tests af proportionerne undtagen distributioner af klaplæsionen og NYHA-klassen, som er chi-i-anden-tests af distributioner.

Tabel 11: Hyppigheder af sene (postrandomiserede) lineariserede komplikationer for højrisiko-AVR-gruppen

Hændelse	Kontrol (pt-år=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Test (pt-år=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Hyppighed (%/pt-år)	N	Hyppighed (%/pt-år)
Betydelig blødning	34	3,87	12	1,57
Hjerneblødning	4	0,46	1	0,13
Mindre betydelig blødning	35	3,98	9	1,17
Blødning i alt	69	7,85	21	2,74
Iskæmisk anfald	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
Neurologisk hændelse TE	14	1,59	17	2,22
Perifer TE	1	0,11	4	0,52
TE i alt	15	1,70	21	2,74
Klaptrombose	2	0,23	2	0,26
Betydelig blødning, TE og klaptrombose	51	5,80	35	4,57
Kombinerede primære effektparametre	86	9,79	44	5,74
Pludselig død	3	0,34	3	0,39
Klaprelateret død	3	0,34	2	0,26
Dødelighed i alt	16	1,82	12	1,57

TE = Tromboembolisme; Kombineret primær effektparameter = Kombination af blødning i alt, neurologisk hændelse TE, perifer TE og klaptrombose

Tabel 12: Non-inferioritetsanalyser

Komplikationer fra kategorier	Antal komplikationer, kontrol	Hyppighed (%/pt-år)	Antal komplikationer, behandling	Hyppighed (%/pt-år)	Forskel (behandling-kontrol)	95 % CI af forskellen [1]	Indikator for non-inferioritet (1,5 % MI) [2]
Patientår i alt	878,6		766,2				
Kombinerede primære effektparametre	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Non-inferior
Betydelig blødning, TE og klaptrombose	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45, -0,98	Non-inferior

Kombineret primær effektparameter = Kombination af blødning i alt, neurologisk hændelse TE, perifer TE og klaptrombose, TE = Tromboemboli, CI = Konfidensinterval, MI = Inferioritetsmargin [1] CL-værdier beregnes vha. Poisson-distribution, test. [2] Non-inferioritet beregnes under behandlingsfrekvensens nulhypotese - Kontrol $\leq 1,5$ %. I overensstemmelse med FDA-retningslinjerne fra marts 2010 konkluderes ikke-inferioritet, hvis den øvre grænse for det tosidede konfidensinterval er mindre end 1,5 %

Tabel 13: Objektive analyser af ydelseskriteriet for behandlingsgruppen

Komplikationer fra kategorier	Antal komplikationer	Hyppighed (%/pt-år)	Ensidet øvre grænse på 95 % CI	FDA OPC-hyppighed (2* OPC-hyppighed)	P-værdi [1]
Patientår i alt	766,2				
Tromboemboli	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Klaptrombose	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Betydelig og mindre betydelig blødning	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Betydelig blødning	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Konfidensinterval

[1] CI-værdierne beregnes vha. Poisson-distribution af Poisson-regressionen med en offset log samlet opfølgningstid.

P-værdier repræsenterer tests af behandlingshyppighedens nulhypotese $\geq 2X$ FDA OPC-hyppighed vha. 1993-værdier.



On-X Life Technologies, Inc.

1300 East Anderson Lane, Bldg. B Austin, Texas 78752 USA.

TLF.: +1 (512) 339-8000 FAX: +1 (512) 339-3636

WEBSTED: www.onxlti.com E-MAIL: onx@onxlti.com



CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey, GU3 1LR, United Kingdom



Fugtig varme (damp)