

On-X[®]

CE
0459

Protesi Valvolare Cardiaca

Istruzioni per l'uso

Italiano

Include l'aggiornamento dell'INR della valvola aortica 1,5-2,0

Valvola aortica On-X[®] con anello di sutura standard - RIF ONXA

Valvola mitrale On-X[®] con anello di sutura standard - RIF ONXM

Valvola aortica On-X[®] con anello di sutura Conform-X[®] - RIF ONXAC

Valvola mitrale On-X[®] con anello di sutura Conform-X[®] - RIF ONXMC

Valvola aortica On-X[®] con anello di sutura anatomico - RIF ONXAN

Valvola aortica On-X[®] e sostegno esteso - RIF ONXAE

Valvola aortica On-X[®] con anello di sutura Conform-X[®] e sostegno esteso - RIF ONXACE

Valvola aortica On-X[®] con anello di sutura anatomico e sostegno esteso - RIF ONXANE

PROTESI VALVOLARE CARDIACA ON-X®

ISTRUZIONI PER L'USO

Valvola aortica On-X® con anello di sutura standard

Valvola mitrale On-X® con anello di sutura standard

Valvola aortica On-X® con anello di sutura Conform-X®

Valvola mitrale On-X® con anello di sutura Conform-X®

Valvola aortica On-X® con anello di sutura anatomico

Valvola aortica On-X® e sostegno esteso

Valvola aortica On-X® con anello di sutura Conform-X® e sostegno esteso

Valvola aortica On-X® con anello di sutura anatomico e sostegno esteso

La revisione attuale di tutte le istruzioni per l'uso On-X è reperibile su:
<http://www.onxlti.com/ifu>

SOMMARIO

PROTESI VALVOLARE CARDIACA ON-X®	2
ISTRUZIONI PER L'USO	4
1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO	4
2. INDICAZIONI PER L'USO	4
3. CONTROINDICAZIONI.....	4
4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI	5
4.1 AVVERTENZE	5
4.2 PRECAUZIONI.....	5
5. POTENZIALI EVENTI AVVERSI	5
6. INDIVIDUALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO.....	5
6.1 POPOLAZIONE SPECIFICA DI PAZIENTI	5
7. CONSULENZA AI PAZIENTI	6
8. COME SI PRESENTA	6
8.1 MODELLI E MISURE DISPONIBILI	6
8.2 CONFEZIONE.....	6
8.3 CONSERVAZIONE	7
8.4 ACCESSORI	7
8.5 PULIZIA E STERILIZZAZIONE DEGLI ACCESSORI.....	8
9. ISTRUZIONI PER L'USO	8
9.1 ADDESTRAMENTO DEL MEDICO	8
9.2 STERILIZZAZIONE E RISTERILIZZAZIONE	8
9.3 ISTRUZIONI PER LA MANIPOLAZIONE E LA PREPARAZIONE	8
9.4 IMPIANTO DEL DISPOSITIVO	10
9.5 TECNICHE DI SUTURA	11
9.6 VALUTAZIONE DEL MOVIMENTO DEI LEMBI E ROTAZIONE DELLA VALVOLA.....	11
9.7 ORIENTAMENTO DELLA VALVOLA	12
10. INFORMAZIONI POST-OPERATORIE.....	12
10.1 COMPATIBILITÀ CON L'IMAGING A RISONANZA MAGNETICA (RM)	12
10.2 RESI.....	13
11. INFORMAZIONI SUL PAZIENTE.....	13
11.1 REGISTRAZIONE DEL PAZIENTE.....	13
11.2 SCHEDA DI IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE.....	13
11.3 OPUSCOLO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE	13
12. ESCLUSIONE DI GARANZIE.....	13
APPENDICE A	14
1. EVENTI AVVERSI.....	14
1.1 EVENTI AVVERSI OSSERVATI	14
2. STUDI CLINICI	14
2.1 TRIAL PRE-COMMERCIALIZZAZIONE.....	14
2.2 TRIAL POST-COMMERCIALIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE DI TARGET INFERIORE.....	14

ELENCO DELLE IMMAGINI

Figura 1: Profili aortico e mitralico.....	4
Figura 2: Sostegni valvolari aortici standard o estesi	6
Figura 3a: Calibratore e calibratore replicatore.....	7
Figura 3b: Calibratore	7
Figura 5: Rotatore.....	8
Figura 4: Manico di supporto	8
Figura 6: Sonda dei lembi	8
Figura 7a. Svitare e rimuovere il coperchio esterno	9
Figura 8a. Staccare il coperchio esterno	9
Figura 7b. Tirare la linguetta e rimuovere... ..	9
Figura 8b. Tirare la linguetta e rimuovere... ..	9
Figura 7c. ...oppure versare il contenuto su un campo sterile	9
Figura 8c. ...oppure versare il contenuto su un campo sterile	9
Figura 9. Apertura del contenitore interno	10
Figura 10. Inserimento del manico di supporto	10
Figura 11. I calibratori replicatori aortici verificano la valvola aortica	10
Figura 12. Posizionamento sopra-anulare della valvola	11
Figura 13. Sezioni trasversali degli anelli di sutura.....	11
Figura 14. Rimozione del sostegno della valvola	11
Figura 15. Inserire il rotatore della valvola	12
Figura 16. Asse di rotazione della valvola mitralica in posizione anti-anatomica.....	12
Figura 17. Distribuzioni INR	16

ELENCO DEI GRAFICI

Grafico 1: Follow-up del paziente nel tempo.....	18
--	----

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1: Specifiche delle valvole On-X (millimetri)	6
Tabella 2: Scelta di calibratori - a prescindere dal tipo di sostegno della protesi valvolare aortica	7
Tabella 3: Percentuali di eventi avversi osservati nei casi di sostituzione aortica.....	18
Tabella 4: Percentuali di eventi avversi osservati nei casi di sostituzione mitralica	19
Tabella 5: Dati demografici pre-operatori dei pazienti.....	19
Tabella 6: Dati demografici operatori dei pazienti	20
Tabella 7: Numero di impianti e anni per dimensione valvolare	21
Tabella 8: Esiti di efficacia valvolare	21
Tabella 9: Esiti di efficacia, risultati emodinamici	22
Tabella 10: Caratteristiche preoperatorie dei gruppi di prova e di controllo per il gruppo AVR ad alto rischio	23
Tabella 11: Tassi linearizzati di eventi avversi tardivi post-randomizzazione per il gruppo AVR ad alto rischio	23
Tabella 12: Analisi di non inferiorità	24
Tabella 13: Analisi dei criteri oggettivi di performance per il gruppo di trattamento.....	24

ISTRUZIONI PER L'USO

ATTENZIONE: la legge federale statunitense limita la vendita di questo prodotto dietro prescrizione medica.

1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

La Protesi valvolare cardiaca On-X® (Figura 1) è una valvola cardiaca meccanica bicuspidale che consiste in un alloggiamento con orifizio e due lembi. L'area d'ingresso dell'orifizio presenta un'apertura svasata disegnata per ridurre le turbolenze del flusso; l'orlo di deflusso è costituito da antine ideate per proteggere i lembi quando sono chiusi. I lembi girano intorno a linguette situate entro la circonferenza interna dell'anello dell'orifizio. Quando è chiuso, ciascun lembo forma un angolo nominale di 40° rispetto al piano dell'orifizio. In posizione di apertura, il piano di ciascun lembo forma un angolo nominale di 90° rispetto al piano dell'orifizio. I lembi descrivono un arco di corsa di 50° rispetto alla posizione di chiusura.

L'orifizio è composto da un substrato di grafite rivestito di carbonio On-X®, che è un tipo di carbonio pirolitico puro non legato. I lembi sono costituiti da carbonio On-X® depositato su un substrato di grafite impregnato di tungsteno con un peso percentuale del 10% che ne determina la radiopacità.

L'anello di sutura è realizzato in tessuto di politetrafluoroetilene (PTFE) montato sull'orifizio mediante anelli di tenuta in titanio e materiale di sutura calibro 5-0. Questo tipo di fissaggio all'orifizio consente la rotazione in sede dell'anello di sutura durante il trapianto. L'anello di sutura è dotato di segni di riferimento per l'orientamento della valvola.

La Protesi valvolare cardiaca On-X® è disponibile in 3 configurazioni dell'anello di sutura aortico e 2 configurazioni dell'anello di sutura mitrale. Tutte le configurazioni aortiche sono disponibili nelle misure da 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. L'anello di sutura mitrale standard è disponibile nelle misure da 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, mentre l'anello di sutura mitrale Conform-X® è disponibile nella sola misura da 25/33 mm.

Le valvole aortiche di misura da 19 a 25 mm sono studiate per anelli di sutura in posizione intra e sopra-anulare, mentre la valvola da 27/29 mm è prevista per anelli di sutura in posizione intra-anulare. Tutte le valvole mitrali di qualsiasi misura sono previste per anelli di sutura collocati in posizione sopra-anulare.

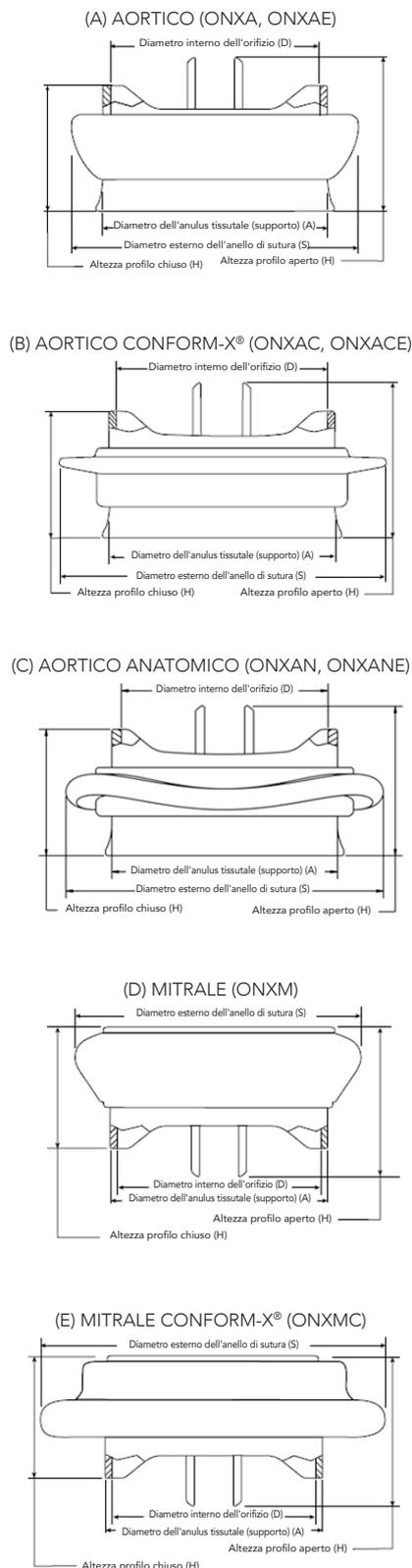
2. INDICAZIONI PER L'USO

La Protesi valvolare cardiaca On-X è indicata per la sostituzione di valvole cardiache native patologiche o di protesi valvolari cardiache danneggiate o difettose in posizione aortica e mitralica.

3. CONTROINDICAZIONI

La Protesi valvolare cardiaca On-X è controindicata per i pazienti intolleranti alla terapia anticoagulante.

Figura 1: Profili aortico e mitralico
(Vedere la Tabella 1 per le dimensioni corrispondenti)



4. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

4.1 Avvertenze

PRODOTTO MONOUSO.

NON utilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X nei seguenti casi:

- la protesi ha subito urti o danni o è stata manipolata in modo non corretto;
- la data di scadenza è stata superata;
- la chiusura anti-manomissione non è integra;
- il numero di serie sulla targhetta non corrisponde a quello sull'etichetta del contenitore.

NON far passare un catetere, strumento chirurgico o elettrocatetere transvenoso attraverso la protesi; ciò potrebbe causare insufficienza valvolare, danno ai lembi, dislocazione dei lembi e/o imprigionamento del catetere/strumento/elettrocatetere.

NON risterilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X.

4.2 Precauzioni

Maneggiare la protesi usando esclusivamente lo strumentario per protesi valvolari cardiache On-X di On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI). Per la selezione della corretta misura della valvola utilizzare esclusivamente calibratori di Protesi valvolari cardiache On-X On-XLTI; qualsiasi altro calibratore potrebbe determinare una scelta errata della valvola.

Evitare ogni contatto tra le superfici di carbonio della valvola e le mani guantate o eventuali strumenti metallici o abrasivi, poiché potrebbe provocare danni non visibili ad occhio nudo alla superficie della valvola, accelerare il malfunzionamento strutturale della valvola stessa e l'alterazione dei lembi, o costituire un nido di insorgenza di trombi venosi.

Evitare di danneggiare la protesi esercitando una forza eccessiva sull'orifizio o sui lembi della valvola.

5. POTENZIALI EVENTI AVVERSI

Tra gli eventi avversi potenzialmente associati all'utilizzo delle protesi valvolari cardiache figurano i seguenti in ordine alfabetico:

- anemia emolitica;
- angina;
- aritmia cardiaca;
- disfunzione non strutturale della protesi;
- disfunzione strutturale della protesi;
- emolisi;
- emorragia;
- endocardite;
- ictus;
- imprigionamento (impingement) dei lembi della protesi;
- infarto miocardico;
- insufficienza cardiaca;
- leak perivalvolare della protesi;
- panno della protesi;
- rigurgito protesico;

- tromboembolismo;
- trombosi protesica.

Queste complicazioni potrebbero portare ai seguenti eventi:

- rioperazione;
- espianto;
- disabilità permanente;
- morte.

Durante il normale funzionamento, le protesi valvolari cardiache meccaniche emettono suoni udibili. Ad alcuni pazienti questi suoni possono risultare sgradevoli.

Dichiarazione di rischio del riutilizzo

In conformità alla Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici, Allegato I, Sezione 13.6h, il fabbricante del dispositivo è tenuto a fornire informazioni sui rischi associati al riutilizzo dei dispositivi medici monouso. Si rilascia pertanto la seguente dichiarazione:

La Protesi valvolare cardiaca On-X impiantata è concepita per essere utilizzata una sola volta (monouso). Non riutilizzare la valvola. Oltre ai rischi elencati nella Sezione 5, il riutilizzo può essere causa di complicanze procedurali quali danno al dispositivo, compromissione della biocompatibilità e contaminazione del dispositivo. Il riutilizzo può provocare infezione, grave lesione o morte del paziente.

6. INDIVIDUALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

Terapia anticoagulante – Somministrare un'adeguata terapia anticoagulante o anticoagulante/antipiastinica. La scelta di un regime anticoagulante o anticoagulante/antipiastinico si basa sulle particolari esigenze del paziente e sulla situazione clinica.

I pazienti con valvola On-X in posizione aortica devono seguire una terapia prolungata anticoagulante con warfarin per conseguire un rapporto internazionale normalizzato (INR) entro il range di 2,0-3,0 per i primi 3 mesi successivi all'intervento di sostituzione valvolare, dopodiché l'INR dovrà essere ridotto a 1,5-2,0. I pazienti con valvola On-X in posizione mitralica o in più posizioni valvolari devono mantenere l'INR costantemente entro il range 2,5-3,5 dopo l'intervento di sostituzione valvolare. Si raccomanda inoltre l'aggiunta di una dose giornaliera di 75 - 100 mg di aspirina per i pazienti con valvola On-X in qualsiasi posizione valvolare, tranne nei casi in cui il farmaco sia controindicato.

Gli studi condotti dimostrano che un controllo stabile del valore di INR permette di ottenere risultati clinici migliori e che i pazienti devono essere regolarmente monitorati. Al fine di conseguire un controllo stabile del valore di INR si raccomanda il monitoraggio domiciliare.

6.1 Popolazione specifica di pazienti

Non sono stati effettuati studi sulla sicurezza e l'efficacia della Protesi valvolare cardiaca On-X riguardo alle popolazioni di pazienti sotto indicate; quindi non esiste alcuna conferma di sicurezza ed efficacia del prodotto per i seguenti gruppi di pazienti:

- donne in stato di gravidanza;
- donne in allattamento;
- pazienti affetti da endocardite cronica;
- pazienti che richiedono la sostituzione della valvola polmonare o tricuspide.

7. CONSULENZA AI PAZIENTI

- Tutti i pazienti con protesi valvolari che si sottopongono a procedure dentarie o ad altre procedure potenzialmente responsabili di batteriemia devono essere sottoposti ad un trattamento antibiotico profilattico.
- I pazienti richiedono una terapia anticoagulante o anticoagulante/antipiastrinica.
- I pazienti dovranno essere invitati a compilare la scheda di identificazione del paziente che accompagna la valvola e a portarla sempre con sé.

8. COME SI PRESENTA

8.1 Modelli e misure disponibili

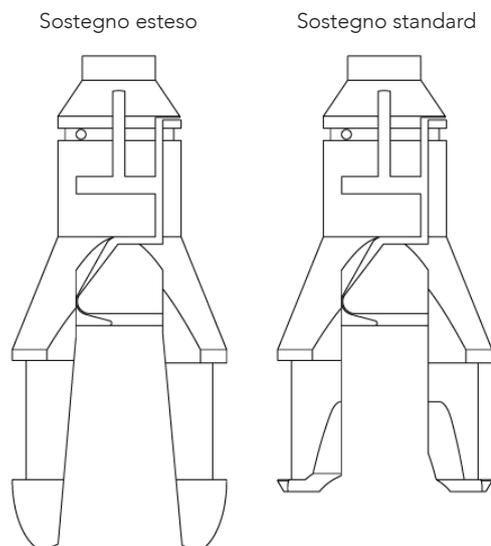
La Protesi valvolare cardiaca On-X è disponibile in 3 configurazioni dell'anello di sutura aortico e 2 configurazioni dell'anello di sutura mitrale. Tutte le configurazioni aortiche sono disponibili nelle misure da 19, 21, 23, 25 e 27/29 mm. L'anello di sutura mitrale standard è disponibile nelle misure da 23, 25, 27/29 e 31/33 mm, mentre l'anello di sutura mitrale Conform-X è disponibile nella sola misura da 25/33 mm.

Le valvole aortiche di misura da 19 a 25 mm sono studiate per anelli di sutura in posizione intra e sopra-anulare, mentre la valvola da 27/29 mm è prevista per anelli di sutura in posizione intra-anulare. Tutte le valvole mitrali di qualsiasi misura sono previste per anelli di sutura collocati in posizione sopra-anulare.

Le valvole aortiche sono disponibili con portavalvola sia di tipo standard che esteso (Figura 2).

Le dimensioni e i modelli di Protesi valvolari cardiache On-X di tutte le misure disponibili sono specificati nella Tabella 1 e nella Figura 1. Il simbolo SZ mm visibile sull'astuccio, sulle etichette del contenitore e sulla scheda di registrazione dell'impianto si riferisce al diametro in millimetri dell'anulus tissutale della valvola.

Figura 2: Sostegni valvolari aortici standard o estesi



8.2 Confezione

La Protesi valvolare cardiaca On-X è fornita sterile, montata su un portavalvola, in contenitore di plastica a doppia tenuta. La confezione contiene i seguenti articoli:

- astuccio esterno;
- scheda di identificazione del paziente;
- contenitore di plastica della valvola;
- scheda di registrazione dell'impianto;
- portavalvola in plastica;
- targhetta con il numero di serie della valvola;
- istruzioni per l'uso.

Lo strumentario per l'impianto della Protesi valvolare cardiaca On-X è fornito separatamente **NON STERILE**, e deve essere pulito e sterilizzato prima dell'uso, come descritto nella sezione 8.5.

Tabella 1: Specifiche delle valvole On-X (millimetri)

Modello		Dimensione/Tipo	Diametro dell'anulus tissutale (supporto) (A)	Diametro interno dell'orifizio (D)	Diametro esterno dell'anello di sutura (S)	Altezza profilo (chiusa) (h)	Altezza profilo (aperta) (H)	Area interna dell'orifizio (mm ²)
Sostegno esteso	Sostegno standard							
ONXAE-19*	ONXA-19	19 Aortica	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21 Aortica	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23 Aortica	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25 Aortica	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29 Aortica	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19 Aortica Conform-X	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21 Aortica Conform-X	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23 Aortica Conform-X	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25 Aortica Conform-X	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29 Aortica Conform-X	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19 Aortica anatomica	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21 Aortica anatomica	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23 Aortica anatomica	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25 Aortica anatomica	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29 Aortica anatomica	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23 Mitrale	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25 Mitrale	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29 Mitrale	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33 Mitrale	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Conform-X Mitrale	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

* Non disponibile in tutti i mercati ** Non disponibile negli USA Per individuare le dimensioni misurate, fare riferimento alla Figura 1. I valori dati sono nominali entro la fascia di tolleranza.

8.3 Conservazione

Per la Protesi valvolare cardiaca On-X è prevista una durata massima di conservazione di 5 anni dalla data di fabbricazione. La data di scadenza della sterilità della Protesi valvolare cardiaca On-X è indicata sull'etichetta dell'astuccio esterno. Si raccomanda di controllare l'inventario con la dovuta assiduità in modo da favorire l'impianto di protesi con scadenze più ravvicinate ed evitare la scadenza del prodotto. Per proteggere la valvola, conservarla nel suo astuccio esterno fino al momento dell'utilizzo. L'ambiente di conservazione deve essere pulito, fresco e asciutto.

8.4 Accessori

La Protesi valvolare cardiaca On-X è progettata per essere utilizzata esclusivamente con strumenti On-X On-XLTI. Gli strumenti, forniti separatamente, fanno parte di un set che comprende calibratori, rotatori, un manico di supporto e una sonda dei lembi. Gli strumenti sono riutilizzabili.

ATTENZIONE: i calibratori e i manici di supporto sono dotati di parti metalliche pieghevoli. La ripetuta piegatura di queste parti metalliche può causare usura e frattura del metallo. Per evitare la frattura dello strumento durante l'uso, è importante esaminare lo stelo, prima e dopo ogni piegatura, per individuare eventuali screpolature sulla superficie. Se vengono rilevate screpolature sulla superficie, gettare il calibratore e/o il manico di supporto e provvedere alla sostituzione. Per ordinare parti di ricambio, rivolgersi all'assistenza clienti On-XLTI.

ATTENZIONE: le sonde dei lembi e i rotatori sono flessibili ma non sono concepiti per essere piegati in uno stato di deformazione permanente.

Calibratore

Il calibratore serve per calibrare il diametro dell'anulus tissutale ottenuto dopo la preparazione dello stesso per l'impianto. Ciascuna estremità del calibratore è munita di uno stelo pieghevole. I calibratori per le valvole da 19 a 25 mm sono di forma cilindrica e quelli per le valvole da 27/29 e 31/33 mm sono di forma conica (Figure 3a e 3b). Per facilitare la scelta dei calibratori, consultare la Tabella 2.

Calibratori replicatori

Sono disponibili calibratori replicatori aortici per valvole aortiche di tutte le misure (Figura 3a). Essi sono modellati sul profilo della valvola aortica On-X standard. Dopo essere stati opportunamente regolati, vengono utilizzati per configurazioni di anello di sutura standard, Conform-X e anatomico, per assicurare l'adeguato alloggiamento della valvola aortica senza occlusioni delle arterie coronarie. La forma dei calibratori replicatori aortici di dimensioni tra 19 e 25 è concepita in modo da modellarsi sul posizionamento intra e sopra-anulare. La forma dei calibratori replicatori aortici da 27/29 è concepita in modo da modellarsi sul posizionamento intra-anulare.

Figura 3a: Calibratore e calibratore replicatore

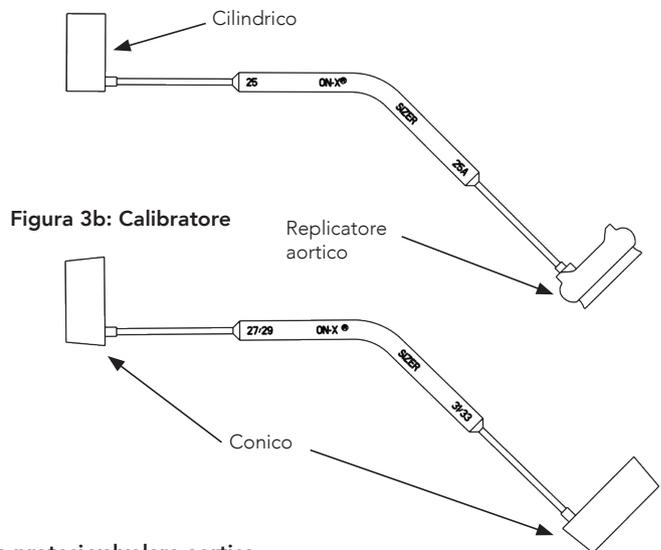


Tabella 2: Scelta di calibratori - a prescindere dal tipo di sostegno della protesi valvolare aortica

Dimensione	Tipo di valvola	Scelta del misuratore		Posizione dell'anello di sutura
		Tipo di calibratore	Uso di calibratore replicatore	
19	Aortica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
21	Aortica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
23	Aortica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
25	Aortica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
27/29	Aortica	Conico	SÍ	Intra-anulare
19*	Aortica Conform-X	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
21*	Aortica Conform-X	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
23*	Aortica Conform-X	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
25*	Aortica Conform-X	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
27/29*	Aortica Conform-X	Conico	SÍ	Intra-anulare
19*	Aortica anatomica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
21*	Aortica anatomica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
23*	Aortica anatomica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
25*	Aortica anatomica	Cilindrico	SÍ	Intra/sopra-anulare
27/29*	Aortica anatomica	Conico	SÍ	Intra-anulare
23*	Mitrale	Cilindrico	NO	Sopra-anulare
25	Mitrale	Cilindrico	NO	Sopra-anulare
27/29	Mitrale	Conico	NO	Sopra-anulare
31/33	Mitrale	Conico	NO	Sopra-anulare
25/33	Conform-X Mitrale	Cilindrico o conico	NO	Sopra-anulare

*Non disponibile in tutti i mercati.

Manico di supporto

Il manico di supporto (Figura 4) aiuta a trattenere la valvola o il rotatore durante l'intervento. Il manico di supporto è costituito da una superficie di presa, uno stelo pieghevole e una punta.

Rotatore

Il rotatore della valvola (Figura 5) è utilizzato per riorientare una valvola in situ e può anche essere utilizzato per verificare la mobilità dei lembi. Il rotatore è composto da una testina di plastica, una sonda di lembi situata al centro e un manico fissato.

Il rotatore può essere utilizzato con o senza il manico accessorio fissato. Per fissare il rotatore al manico di supporto, occorre inserire la punta del manico di supporto nella scanalatura sull'estremità del manico del rotatore. È sufficiente spingere con delicatezza per far sì che il rotatore scatti in posizione.

Sonda dei lembi

La sonda dei lembi (Figura 6) è costituita da un'asta flessibile con le estremità coniche. Essa consente di muovere delicatamente i lembi al fine di verificare che possano aprirsi e chiudersi liberamente.

Figura 4: Manico di supporto

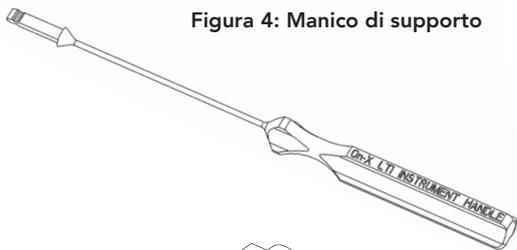


Figura 5: Rotatore

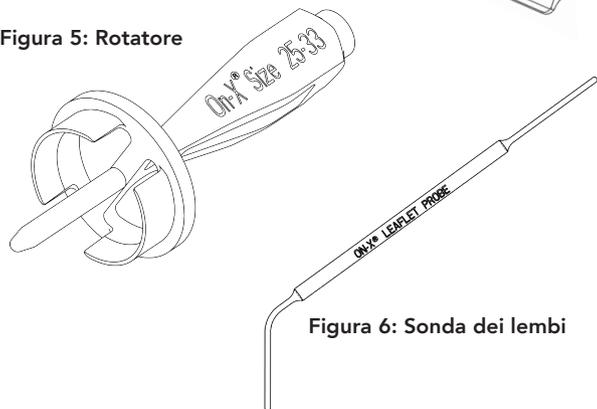


Figura 6: Sonda dei lembi

8.5 Pulizia e sterilizzazione degli accessori

Lo strumentario per l'impianto della Protesi valvolare cardiaca On-X è fornito separatamente NON STERILE e deve essere pulito e sterilizzato prima dell'uso. Tali operazioni devono essere svolte secondo le procedure ospedaliere standard per la pulizia dello strumentario chirurgico. Nota: gli strumenti metallici sono in titanio; quelli di plastica sono in polifenilsulfone. I materiali che compongono questi strumenti sono resistenti alla sterilizzazione standard e a vapore "flash".

AVVERTENZA: questi strumenti NON sono forniti sterili. Essi devono essere adeguatamente puliti e sterilizzati prima di ogni utilizzo.

AVVERTENZA: NON sterilizzare gli strumenti con metodi di sterilizzazione diversi dal vapore. L'utilizzo di altri metodi di sterilizzazione potrebbe causare danni ad alcuni elementi.

AVVERTENZA: il rotatore deve essere rimosso dal manico dopo l'uso e prima della pulizia. Per rimuovere il rotatore dal manico di supporto è necessaria una forza superiore a quella esercitata per l'inserimento.

9. ISTRUZIONI PER L'USO

AVVERTENZA: NON utilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X nei seguenti casi:

- la protesi ha subito urti o danni o è stata manipolata in modo non corretto;
- la data di scadenza è stata superata;
- la chiusura anti-manomissione non è integra;
- il numero di serie sulla targhetta non corrisponde a quello sull'etichetta del contenitore.

9.1 Addestramento del medico

L'impianto della Protesi valvolare cardiaca On-X non richiede alcun addestramento specifico. Le tecniche per l'impianto di queste protesi sono del tutto simili a quelle usate per qualsiasi tipo di protesi valvolare cardiaca meccanica.

9.2 Sterilizzazione e risterilizzazione

La Protesi valvolare cardiaca On-X è fornita sterile. Se la data di scadenza della sterilità è stata superata o se, dopo la rimozione dall'astuccio esterno, il contenitore della valvola risulta danneggiato o la barriera sterile compromessa, non utilizzare la valvola. Rivolgersi all'assistenza clienti On-XLTI per predisporre la restituzione e la sostituzione della valvola.

AVVERTENZA: se durante l'intervento chirurgico la valvola viene rimossa dal suo contenitore ma non utilizzata, non deve essere reimballata né risterilizzata. In questo caso, la valvola deve essere restituita a On-XLTI. Rivolgersi all'assistenza clienti per ottenere informazioni prima di procedere alla restituzione.

AVVERTENZA: non risterilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X.

9.3 Istruzioni per la manipolazione e la preparazione

ATTENZIONE: maneggiare la protesi usando esclusivamente lo strumentario per protesi valvolari cardiache On-X On-XLTI. Per la selezione della corretta misura di valvola utilizzare esclusivamente calibratori di Protesi valvolari cardiache On-X On-XLTI; qualsiasi altro calibratore potrebbe determinare una scelta errata della valvola.

ATTENZIONE: evitare ogni contatto tra le superfici di carbonio della valvola e le mani guantate o eventuali strumenti metallici o abrasivi, poiché potrebbe provocare danni non visibili ad occhio nudo alla superficie della valvola, accelerare il malfunzionamento strutturale della valvola stessa e l'alterazione dei lembi, o costituire un nido di insorgenza di trombi venosi.

ATTENZIONE: evitare di danneggiare la protesi esercitando una forza eccessiva sull'orifizio o sui lembi della valvola.

Infermiere di sala

1. Controllare la data di scadenza indicata sull'astuccio esterno.

AVVERTENZA: NON utilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X se la data di scadenza è stata superata. Se la valvola non è stata utilizzata e il suo contenitore in plastica è integro ma la data di scadenza è stata superata, restituire la valvola a On-XLTI.

2. Rimuovere il contenitore della valvola e gli inserti di imballo dall'astuccio esterno. Accertarsi che il contenitore sia integro.

AVVERTENZA: NON utilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X se la protesi ha subito urti o danni o è stata manipolata in modo non corretto. Nel caso si riscontrino danni, usare un'altra valvola e provvedere alla restituzione di quella inutilizzabile rivolgendosi all'assistenza clienti On-XLTI.

3. Compilare la scheda di registrazione dell'impianto con la massima completezza consentita dalle leggi vigenti e inviarla tempestivamente a On-XLTI. In tal modo il nominativo del paziente sarà inserito nel database di controllo, che potrebbe essere importante per eventuali comunicazioni future riguardanti la valvola. Consegnare la scheda di identificazione del paziente al paziente stesso o aggiungerla alla sua documentazione.

Coperchio di tipo "twist-off"

Figura 7a. Svitare e rimuovere il coperchio esterno



Figura 7b. Tirare la linguetta e rimuovere...

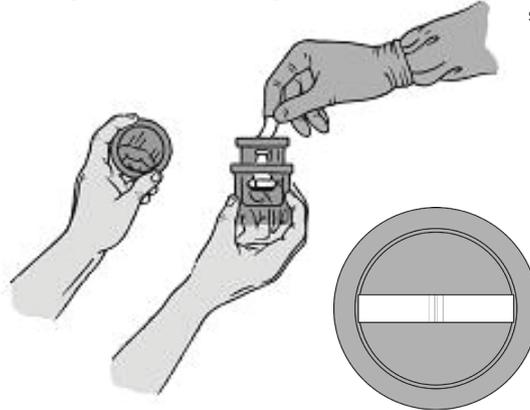


Figura 7c. ...oppure trasferire il contenuto su un campo sterile

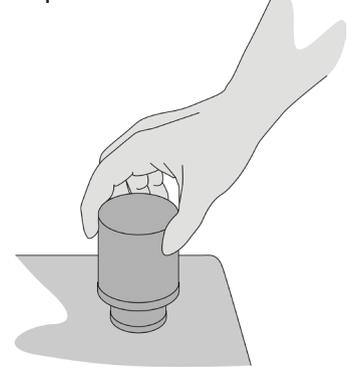
**Coperchio di tipo "peel-off"**

Figura 8a. Staccare il coperchio esterno



Figura 8b. Tirare la linguetta e rimuovere...

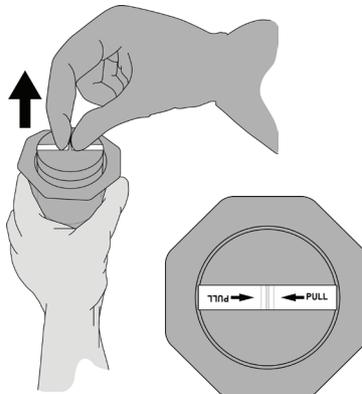
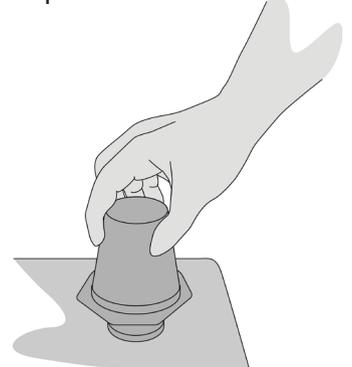


Figura 8c. ...oppure trasferire il contenuto su un campo sterile



4. Aprire il contenitore esterno.

Coperchio esterno di tipo "twist-off": aprire il contenitore esterno svitando il coperchio in senso antiorario fino al fermo, quindi sollevarlo e rimuoverlo (Figura 7a).

Coperchio in Tyvek® di tipo "peel-off": afferrare la linguetta nell'angolo del coperchio e tirare all'indietro verso il centro del contenitore (Figura 8a). Continuare fino a rimuovere completamente la membrana protettiva.

5. Ora l'infermiere strumentista può rimuovere il contenitore sterile interno dal contenitore esterno, sollevando delicatamente la linguetta fissata sulla sommità del contenitore interno (Figura 7b o 8b). A questo punto il contenitore interno può essere collocato sul vassoio portastrumenti. In alternativa, il contenitore interno può essere collocato sul campo sterile, inclinando leggermente e con cautela il contenitore esterno sul campo sterile (Figura 7c o 8c) in modo che il contenitore interno fuoriesca su di esso.

Infermiere strumentista/Chirurgo:

1. Controllare la chiusura anti-manomissione del contenitore interno.

AVVERTENZA: NON utilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X se la chiusura anti-manomissione è stata compromessa. Se la chiusura anti-manomissione è stata compromessa, usare un'altra valvola e provvedere alla restituzione di quella inutilizzabile rivolgendosi all'assistenza clienti On-XLTI.

2. Aprire il contenitore interno girando delicatamente il coperchio per rompere le chiusure anti-manomissione (Figura 9); quindi sollevare il coperchio per rimuoverlo dalla base.
3. Premere la punta del manico di supporto nella fessura del portavalvola fino a innestarla saldamente in posizione (Figura 10). Estrarre delicatamente la valvola dal contenitore e far uscire la piastra dal sostegno.

Indossando un paio di guanti, afferrare delicatamente l'anello di sutura e ruotare il manico di supporto in un senso o nell'altro. La valvola dovrebbe ruotare facilmente nell'anello di sutura. Interrompere la verifica della rotazione quando il segno di orientamento è allineato con l'asse girevole.

AVVERTENZA: NON utilizzare la Protesi valvolare cardiaca On-X se la valvola non ruota con facilità. Usare un'altra valvola e provvedere alla restituzione di quella inutilizzabile rivolgendosi all'assistenza clienti On-XLTI.

4. Verificare che la targhetta con il numero di serie corrisponda all'etichetta del contenitore esterno.

AVVERTENZA: NON usare la Protesi valvolare cardiaca On-X se il numero di serie sulla targhetta non corrisponde a quello sull'etichetta del contenitore. Usare un'altra valvola e provvedere alla restituzione della valvola inutilizzabile rivolgendosi all'assistenza clienti On-XLTI.

Figura 9. Apertura del contenitore interno

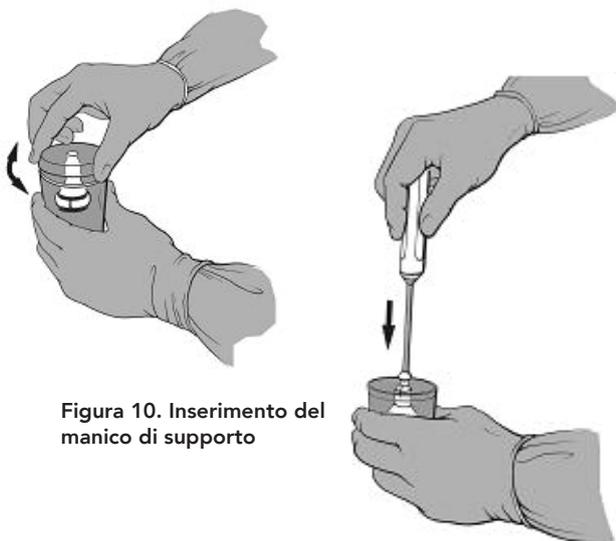


Figura 10. Inserimento del manico di supporto

5. Rimuovere la targhetta con il numero di serie tagliando la sutura che la fissa alla valvola. Eventualmente, la targhetta può essere usata per controllare la sterilità mediante tecniche di coltura standard subito dopo la sua rimozione.
6. Ora la valvola è pronta per l'impianto. Per agevolare il posizionamento durante l'impianto, lo stelo del manico di supporto può essere piegato afferrando le estremità del manico e dello stelo e quindi piegando. Evitare di afferrare la valvola.

AVVERTENZA: NON servirsi della valvola come leva per piegare il manico di supporto. Tale azione potrebbe danneggiare la valvola e causare un guasto meccanico.

9.4 Impianto del dispositivo

AVVERTENZA: tutti gli accessori devono essere puliti e sterilizzati prima dell'uso attenendosi alle istruzioni relative allo strumentario.

Calibratura

Per la calibratura dell'anulus usare solo calibratori per Protesi valvolari cardiache On-X. I calibratori contengono punte di replica cilindriche, coniche e aortiche. Consultare la Tabella 2 per aiutarsi nella selezione del calibratore.

I calibratori cilindrici corrispondono alle valvole di dimensioni comprese tra 19 mm e 25 mm. I calibratori conici corrispondono alle valvole di dimensioni 27/29 mm e 31/33 mm. Questi tipi di calibratore possono essere utilizzati sia per le valvole aortiche sia per quelle mitrali.

La misura corretta della valvola si determina quando il calibratore alloggia agevolmente e senza tensioni nell'anulus. Una volta ottenuta la posizione appropriata, la misura corrispondente della valvola è indicata da un segno di identificazione sul calibratore. Le Protesi valvolari cardiache On-X Conform-X mitrali possono essere utilizzate quando si ottiene un posizionamento agevole a/tra 25 e 33 mm.

Sono disponibili calibratori replicatori aortici per valvole aortiche di tutte le misure. Per le valvole aortiche da 19 a 25 mm i calibratori replicatori aortici sono utilizzati per verificare che la valvola aortica possa essere alloggiata nell'anulus senza occlusioni delle arterie coronarie. Le valvole aortiche di misura compresa tra 19 e 25 mm con configurazioni di anello di sutura standard, Conform-X e anatomico sono studiate per adattarsi all'interno dell'anulus durante l'impianto, in modo che la svasatura esposta di carbonio venga a trovarsi nell'anulus e l'anello di sutura in posizione intra e sopra-anulare (Figura 11).

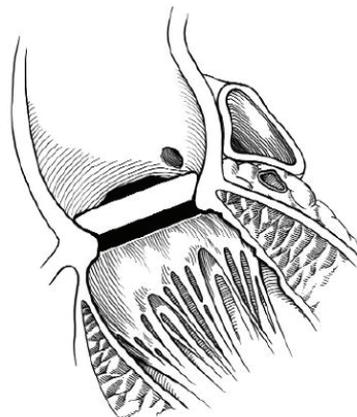
AVVERTENZA: NON calibrare l'anello di sutura della valvola aortica da 19 a 25 mm in modo che alloggi nell'anulus.

Le valvole aortiche da 27/29 mm con configurazioni di anello di sutura standard, Conform-X e anatomico sono progettate per alloggiare in posizione intra-anulare e sono provviste di calibratore replicatore adatto a tale posizionamento.

Tutte le valvole mitrali, incluse le Protesi valvolari cardiache On-X Conform-X mitrali, sono studiate per l'impianto in posizione sopra-anulare (Figura 12).

ATTENZIONE: non calibrare la valvola per eccesso; ciò potrebbe interferire con il funzionamento della valvola.

Figura 11. I calibratori replicatori aortici verificano la valvola aortica



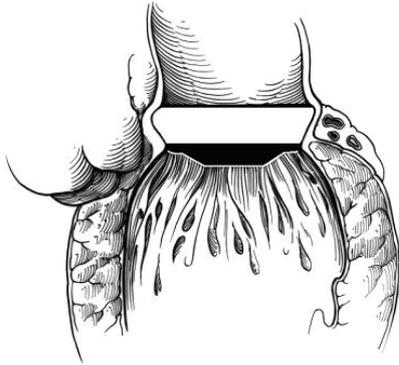
9.5 Tecniche di sutura

Le tecniche di sutura variano secondo le preferenze del chirurgo e le condizioni del paziente. La valvola aortica è studiata in modo che l'anulus tissutale sia a ridosso della svasatura dell'orifizio. Nel complesso, i chirurghi concordano nel sostenere che la tecnica di sutura da materassoio con punti interrotti non rovesciati, tamponati o meno, fornisce la migliore conformazione dell'anulus della valvola rispetto alla superficie esterna della svasatura.

L'impianto delle valvole mitrali avviene generalmente utilizzando la tecnica di sutura da materassoio con punti rovesciati, tamponati o meno, benché anche le tecniche di sutura con punti non rovesciati e continui abbiano riscontrato risultati soddisfacenti.

ATTENZIONE: nel posizionare la valvola, assicurarsi che il materiale di sutura o le strutture anatomiche non interferiscano con il movimento dei lembi. La capacità di rotazione della valvola può essere utile per evitare anomalie patologiche residue che potrebbero interferire con il movimento dei lembi.

Figura 12. Posizionamento sopra-anulare della valvola

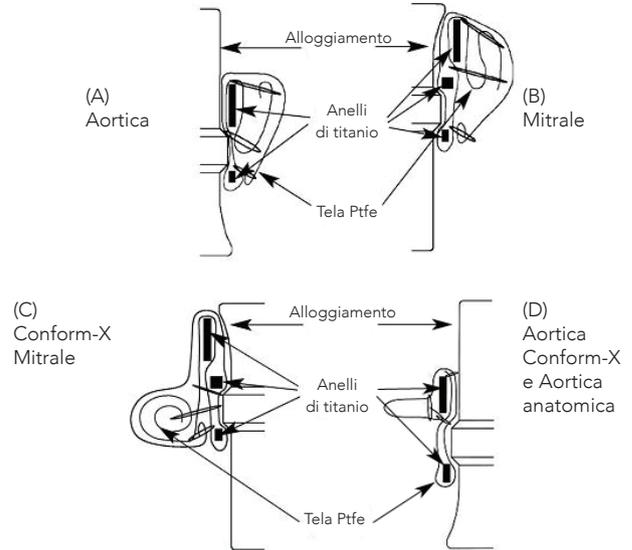


I punti di sutura dovrebbero passare attraverso il punto centrale dell'anello di sutura. In tal modo, l'anello di sutura si mantiene flessibile e può conformarsi all'anulus. Inoltre si evita il contatto tra l'ago di sutura e gli anelli di titanio all'interno dell'anello di sutura (Figura 13). I segni di orientamento sull'anello di sutura possono servire ad agevolare il posizionamento della sutura.

ATTENZIONE: nel caso dell'anello di sutura anatomico, le suture delle tre commessure della valvola devono corrispondere ai tre segni di orientamento sull'anello di sutura stesso.

Quando tutte le suture sono in posizione, la valvola avanza entrando nell'anulus e le suture si stabilizzano. Per le valvole aortiche, si consiglia di legare i primi 3 nodi ad uguale distanza uno dall'altro e nel punto intermedio tra le commessure per stabilizzare la valvola nell'anulus. Per rimuovere il sostegno dalla valvola, tagliare con attenzione la sutura di tenuta come illustrato nella Figura 14, quindi sollevare delicatamente il portavalvola per il manico estraendolo dalla valvola.

Figura 13. Sezioni trasversali degli anelli di sutura



AVVERTENZA: NON tentare di reinserire il portavalvola nella valvola dopo che è stato rimosso.

ATTENZIONE: i fili di sutura devono essere tagliati corti per evitare qualsiasi interferenza con il movimento dei lembi.

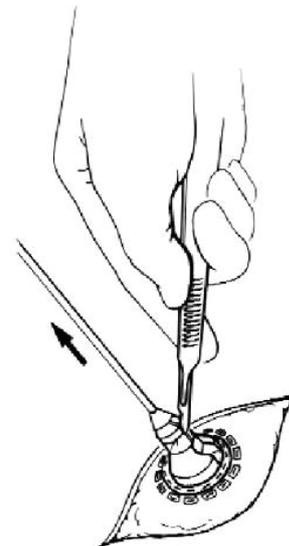
9.6 Valutazione del movimento dei lembi e rotazione della valvola

Verifica del movimento dei lembi

Una volta che la valvola è in posizione, è necessario verificare il libero movimento dei lembi. Per verificare la mobilità dei lembi, muoverli delicatamente utilizzando la sonda del rotatore o la sonda dei lembi per controllare che siano liberi di aprirsi e chiudersi.

AVVERTENZA: verificare la mobilità dei lembi utilizzando esclusivamente la sonda dei lembi On-X On-XLTI o la sonda dei lembi all'estremità del rotatore.

Figura 14. Rimozione del sostegno della valvola



Rotazione

Qualora i lembi non si muovessero liberamente, ruotare delicatamente la valvola in un senso o nell'altro fino a farle raggiungere una posizione in cui i lembi non interferiscano.

ATTENZIONE: non tentare di ruotare la valvola se si incontra una notevole resistenza alla rotazione. La forza di torsione necessaria per ruotare la valvola in sede dovrebbe essere equivalente a quella necessaria per verificare la rotazione prima dell'impianto. Se occorre una forza di torsione considerevolmente superiore, interrompere i tentativi di rotazione. Se la rotazione è necessaria ma non fattibile, rimuovere la valvola.

Il rotatore può essere utilizzato con o senza il manico accessorio fissato. Se necessario, fissare il manico di supporto al rotatore inserendo la punta del manico stesso nella fessura situata all'estremità del manico del rotatore fino a innestarlo in posizione.

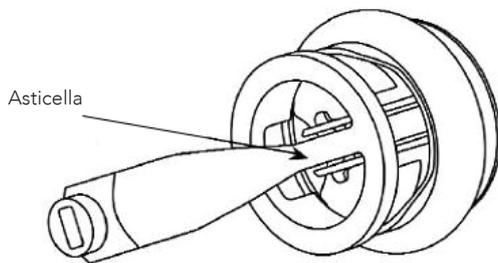
AVVERTENZA: per ruotare la valvola in sede utilizzare esclusivamente il rotatore On-X On-XLTI. Utilizzare esclusivamente il rotatore della misura corrispondente alla valvola. L'uso di un rotatore di misura sbagliata potrebbe arrecare danno alla valvola.

Con la sonda dei lembi del rotatore posta tra i lembi, e l'asticella allineata con l'asse girevole della valvola, inserire con cautela il rotatore della valvola nella valvola stessa fino ad ottenerne la completa stabilità (Figura 15).

ATTENZIONE: durante l'inserimento del rotatore non dovrebbe essere riscontrata alcuna resistenza. In caso di resistenza, interrompere l'operazione, rimuovere e riallineare il rotatore prima di tentarne il reinserimento.

Verificare nuovamente il movimento dei lembi dopo la rotazione. Se non si ottiene il libero movimento dei lembi, rimuovere la valvola.

Figura 15. Inserire il rotatore della valvola



9.7 Orientamento della valvola

Aortica:

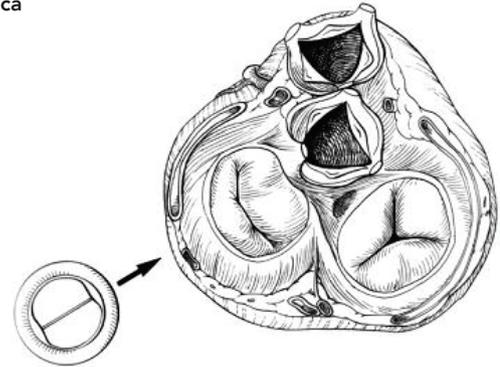
Sulla base degli studi clinici condotti, non esiste un orientamento preferenziale per le Protesi valvolari cardiache aortiche On-X con configurazioni dell'anello di sutura standard, Conform-X o anatomico.

ATTENZIONE: una volta che la valvola è stata impiantata, è necessario confermare visivamente che gli osti coronari non siano soggetti a interferenza.

Mitrale:

La letteratura medica suggerisce di posizionare l'asse girevole della valvola mitrale in modo anti-anatomico. Fare riferimento alla Figura 16.

Figura 16. Asse di rotazione della valvola mitralica in posizione anti-anatomica



Mitrale standard e Conform-X

10. INFORMAZIONI POST-OPERATORIE

10.1 Compatibilità con l'imaging a risonanza magnetica (RM)

Compatibilità condizionata alla RM: 

È stata determinata la compatibilità condizionata alla RM della Protesi valvolare cardiaca On-X, Protesi valvolare cardiaca Conform-X mitrale, misura 25-33*, conformemente alla terminologia specificata nell'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.

Alcuni test non clinici hanno dimostrato che la Protesi valvolare cardiaca On-X Conform-X mitrale, misura 25-33, è a compatibilità condizionata alla RM. I pazienti portatori di questo dispositivo possono essere sottoposti a scansione senza alcun rischio immediatamente dopo l'impianto, alle seguenti condizioni:

Campo magnetico statico:

- campo magnetico statico pari o inferiore a 3 tesla;
- gradiente spaziale massimo del campo magnetico pari o inferiore a 720 Gauss/cm.

Riscaldamento legato alla RM:

In test non clinici, la Protesi valvolare cardiaca On-X, Protesi valvolare cardiaca Conform-X mitrale, misura 25-33, ha determinato il seguente aumento di temperatura durante una scansione di RM della durata di 15 minuti (cioè per sequenza di impulsi) effettuata con un sistema di RM da 3 tesla (3 tesla/128 mHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Variazione massima della temperatura +1,6 °C

Pertanto, gli esperimenti relativi al riscaldamento legato alla RM per la Protesi valvolare cardiaca On-X Conform-X mitrale, misura 25-33, eseguiti a 3 tesla, utilizzando una bobina corpo trasmettente/ricevente a RF con un valore SAR medio per il corpo intero pari a 2,9 W/kg riportato per il sistema RM (ossia associato a un valore medio per il corpo intero misurato mediante calorimetria pari a 2,7 W/kg) hanno indicato che la massima entità di riscaldamento verificatasi in relazione a queste condizioni specifiche era equivalente o inferiore a +1,6 °C.

Informazioni sugli artefatti:

La qualità delle immagini RM può risultare compromessa se la regione di interesse si trova esattamente nella stessa area o è relativamente vicina alla posizione della Protesi valvolare cardiaca On-X Conform-X mitrale, misura 25-33. Potrebbe pertanto essere necessario ottimizzare i parametri di imaging della RM per compensare la presenza di tale dispositivo.

*I risultati della RM si riferiscono a questa protesi valvolare cardiaca più grande e a tutte le misure inferiori realizzate in materiali simili.

Sequenza di impulsi	Dimensione dell'assenza di segnale (mm ²)	Orientamento del piano
T1-SE	1.090	Parallelo
T1-SE	686	Perpendicolare
GRE	1.478	Parallelo
GRE	1.014	Perpendicolare

10.2 Resi

Per riconsegnare qualsiasi prodotto è necessario ottenere prima un'autorizzazione dall'assistenza clienti On-XLTI. Si prega di contattare l'assistenza clienti per qualsiasi domanda concernente la valvola o per ottenere l'autorizzazione alla restituzione.

Licenza concessa con i brevetti statunitensi n. 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; n. di serie 09/010,449 concesso; n. di serie 09/224,816 concesso; altri permessi e brevetti in corso di registrazione.

11. INFORMAZIONI SUL PAZIENTE**11.1 Registrazione del paziente**

Ogni confezione di valvole contiene una Scheda di identificazione del paziente e una Scheda di registrazione dell'impianto. On-XLTI richiede che la Scheda di registrazione dell'impianto sia compilata immediatamente e che ne sia inviata una copia per posta all'assistenza clienti On-XLTI. Nel caso di impianti di più valvole, si richiede la compilazione di una scheda per ciascuna valvola. On-XLTI utilizzerà questi dati a scopi di notifica e per aiutare nella ricostituzione delle scorte dell'ospedale. Le informazioni dei pazienti sono conservate nella più stretta riservatezza e la divulgazione di informazioni che potrebbero favorire l'identificazione del paziente può essere negata in virtù delle norme vigenti.

11.2 Scheda di identificazione del paziente

La protesi è accompagnata da una Scheda di identificazione del paziente. Si raccomanda di invitare i pazienti a compilare tale documento e a portarlo sempre con sé.

11.3 Opuscolo informativo per il paziente

On-XLTI ha realizzato un opuscolo informativo che il medico può consegnare al paziente prima di dimmetterlo dall'ospedale. Per ottenere delle copie di questo opuscolo, rivolgersi al rappresentante di vendita On-XLTI.

12. ESCLUSIONE DI GARANZIE

A causa delle complicanze esposte in precedenza che potrebbero derivare dall'uso di protesi valvolari cardiache e della possibilità di riportare danni, anch'essi menzionati in precedenza, prima, durante o dopo l'impianto, On-XLTI garantisce esclusivamente che il prodotto corrisponde alle specifiche standard di On-XLTI. On-XLTI non offre altre garanzie concernenti il funzionamento del prodotto in uso, e On-XLTI non si assume alcun rischio riguardo ai risultati conseguenti all'uso di questo prodotto. I rischi connessi all'utilizzo del prodotto restano interamente a carico dell'acquirente. On-XLTI rinuncia a tutte le altre garanzie espresse oppure implicite rispetto al prodotto, includendo, ma non limitandosi a, quelle concernenti la commerciabilità o l'applicabilità del prodotto ad uno scopo particolare. On-XLTI non sarà perseguibile per perdite, danni o spese dirette, speciali, consequenziali o accidentali riguardanti l'uso del prodotto. Nessuna persona ha l'autorità di modificare tali condizioni o di vincolare On-XLTI a qualsiasi ulteriore responsabilità o garanzia in relazione all'uso di questo prodotto.

APPENDICE A

Informazioni cliniche richieste dall'FDA (USA)

1. EVENTI AVVERSI

Durante lo studio europeo pre-commercializzazione sono state impiantate complessivamente 184 protesi valvolari cardiache On-X aortiche in 184 pazienti presso 11 centri. Il follow-up medio è stato di 2,2 anni (range da 0 a 4 anni) per un totale di 411,8 anni-paziente. Nella posizione mitralica sono state impiantate 229 valvole in 229 pazienti presso 16 centri. Il follow-up mitrale medio è stato di 1,8 anni (range da 0 a 4,5 anni) per un totale di 417,9 anni-paziente.

Fra i pazienti aortici si sono complessivamente verificati 7 decessi nel corso dello studio, 2 dei quali attribuiti a eventi valvolari. Le cause dei decessi per eventi valvolari aortici sono state tromboembolismo precoce (1 paziente) e morte improvvisa e inspiegabile (1 paziente). Fra i pazienti mitralici si sono complessivamente verificati 18 decessi nel corso dello studio, 3 dei quali attribuiti a eventi valvolari. Le cause dei decessi per eventi valvolari mitralici sono state sanguinamento incontrollato precoce (1 paziente) e morte improvvisa e inspiegabile (2 pazienti).

1.1 Eventi avversi osservati

Gli eventi avversi sono stati riportati nello studio clinico come indicato nelle Tabelle 3 e 4.

2. STUDI CLINICI

2.1 Trial pre-commercializzazione

I trial clinici pre-commercializzazione sulle Protesi valvolari cardiache On-X sono stati concepiti per studiare la sicurezza e l'efficacia della valvola in sostituzione della valvola aortica e mitralica. I pazienti che necessitavano di sostituzione isolata della valvola aortica sono stati arruolati in uno studio internazionale prospettico multicentrico non randomizzato con controlli retrospettivi presso 11 centri dal 1996 al 2000. I pazienti che necessitavano di sostituzione isolata della valvola mitralica sono stati arruolati in uno studio internazionale prospettico multicentrico non randomizzato con controlli retrospettivi presso 16 centri dal 1996 al 2001.

La coorte aortica includeva 184 pazienti (121 uomini, 63 donne) di età compresa tra 20 e 80 anni (età media 60,2 anni). Il follow-up cumulativo è stato di 411,8 anni-paziente con un follow-up medio di 2,2 anni (DS = 0,8 anni, range = 0-4 anni). La coorte mitralica includeva 229 pazienti (86 uomini, 143 donne) di età compresa tra 21 e 78 anni (età media 59,2 anni). Il follow-up cumulativo è stato di 417,9 anni-paziente con un follow-up medio di 1,8 anni (DS = 1,3 anni, range = 0-4,5 anni). Le Tabelle 5 e 6 presentano i dati demografici preoperatori e operatori dei pazienti. Il Grafico 1 rappresenta il numero di pazienti impiantati rispetto alla durata del follow-up. La Tabella 7 presenta le informazioni relative agli impianti in base alla dimensione della valvola, inclusi il numero dei pazienti impiantati e il numero di anni-paziente.

Gli endpoint di sicurezza individuati negli studi sono costituiti dalle complicazioni; la presenza o l'assenza di determinate complicazioni sono state confermate attraverso le analisi del sangue. I risultati riguardanti la sicurezza sono riportati nelle Tabelle 3 e 4. Gli endpoint di efficacia sono rappresentati dalle valutazioni secondo la classificazione NYHA (New York Heart Association) e dalle valutazioni ecocardiografiche. I dati NYHA e le analisi del sangue sono stati ottenuti in fase preoperatoria, intraoperatoria e postoperatoria a 3-6 mesi, a 1 anno e, successivamente, annualmente. I dati emodinamici sono stati ottenuti alla dimissione e a distanza di un anno. Le Tabelle 8 e 9 presentano questi risultati relativi all'efficacia.

2.2 Trial post-commercializzazione della terapia anticoagulante di target inferiore

Il trial clinico randomizzato prospettico sulla terapia anticoagulante On-X (Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial, PROACT) è stato concepito per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento dei pazienti portatori di Protesi valvolare cardiaca On-X con una terapia anticoagulante meno aggressiva rispetto a quella attualmente raccomandata nelle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) o dell'American College of Chest Physicians (ACCP) per i pazienti sottoposti a impianto di protesi valvolare meccanica bicuspidale. La prima coorte a completare l'arruolamento e l'analisi è stata utilizzata per comparare la terapia anticoagulante standard rispetto all'obiettivo di conseguire un rapporto internazionale normalizzato (INR) nel range 1,5-2,0 nei pazienti ad alto rischio necessitanti di sostituzione della valvola aortica (AVR).

Disegno dello studio e selezione dei pazienti

Il braccio AVR ad alto rischio dello studio PROACT costituiva un trial prospettico randomizzato controllato, non in cieco, volto a confrontare gli esiti in seguito all'AVR con la valvola On-X. Questo studio multicentrico è stato condotto presso 36 centri nel Nord America, 35 dei quali negli USA e 1 in Canada. Sono stati complessivamente arruolati in questa coorte 425 pazienti per lo studio dell'AVR in pazienti ad alto rischio di trombosi valvolare e tromboembolismo. L'arruolamento è iniziato nel mese di giugno 2006 ed è stato concluso per il gruppo dell'AVR ad alto rischio nell'ottobre 2009. Ai fini di questa relazione sono stati resi disponibili i dati di follow-up fino al 1° settembre 2014. Gli endpoint primari erano costituiti dalle percentuali di trombosi valvolare, tromboembolismo, sanguinamento, rioperazione, espianto e mortalità per qualsiasi causa o correlata ad eventi valvolari, come definiti nelle linee guida della Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) per gli studi sulle valvole. La non inferiorità tra i due gruppi doveva essere valutata utilizzando il criterio composito di trombosi valvolare, tromboembolismo e frequenza di sanguinamento, con un margine di non inferiorità dell'1,5% (assoluto). La stima della dimensione del campione è stata determinata in base a un test unilaterale per la proporzione con un errore di tipo I pari a 0,05 e una potenza dell'80% per il test delle ipotesi di non inferiorità.

Criteria di inclusione dei pazienti

Sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione dei pazienti:

1. Pazienti con indicazione clinica di AVR isolata.
2. Pazienti con le seguenti condizioni che li pongono nel gruppo ad alto rischio: fibrillazione atriale cronica, frazione di eiezione ventricolare sinistra < 30%, atrio sinistro dilatato > 50 mm di diametro, contrasti ecocardiografici spontanei nell'atrio sinistro, caratteristiche vascolari patologiche, eventi neurologici, ipercoagulabilità (definita sotto), aneurisma ventricolare sinistro o destro, assenza di risposta piastrinica all'aspirina o al clopidogrel, pazienti di sesso femminile in terapia estrogenica sostitutiva.
3. Intervento chirurgico cardiaco concomitante, inclusi innesto di bypass aorto-coronarico, riparazione della valvola mitralica o tricuspide, sostituzione dell'aorta ascendente e procedura Maze.
4. Soggetti adulti (almeno 18 anni di età).

Criteria di esclusione dei pazienti

Sono stati adottati i seguenti criteri chiave di esclusione dei pazienti:

1. Sostituzione valvolare destra.
2. Sostituzione valvolare doppia (aortica e mitralica).
3. Pazienti con endocardite attiva al momento dell'impianto.
4. Precedente evento trombotico o tromboflebite confermati o sospettati, verificatisi o risolti nell'anno precedente l'arruolamento.
5. Pazienti in condizione di emergenza.

L'ipercoagulabilità nei pazienti AVR è stata definita dai seguenti esami ematici eseguiti in fase preoperatoria e prima dell'inizio della terapia con warfarin: resistenza alla proteina C attivata (mutazione del fattore V di Leiden), mutazione della protrombina, attività dell'antitrombina III, attività della proteina C, attività della proteina S, attività del fattore VIII e colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità). La resistenza all'aspirina o al clopidogrel nei pazienti AVR è stata definita in base ai risultati dei seguenti test di laboratorio: 11-deidro-trombossano B2 nelle urine (successivamente sostituito dal trombossano A2 nel sangue) per l'aspirina, e inibizione del P2Y12 per il clopidogrel.

Randomizzazione dei gruppi di prova e di controllo

A tutti i pazienti sono stati somministrati di routine warfarin con INR target di 2,0-3,0 più aspirina alla dose giornaliera di 81 mg nei primi 3 mesi successivi all'intervento. A 90 giorni dall'intervento è stata effettuata la randomizzazione con un algoritmo di randomizzazione Mersenne Twister standard mediante un apposito modulo di randomizzazione on-line.

Gruppo di prova: per i primi 3 mesi successivi all'intervento sono stati somministrati warfarin con INR target di 2,0-3,0 e aspirina alla dose giornaliera di 81 mg. Dopo 3 mesi, la dose di warfarin è stata ridotta a un INR target di 1,5-2,0 con aspirina alla dose giornaliera di 81 mg.

Gruppo di controllo: in fase postoperatoria, sono stati somministrati warfarin con INR target di 2,0-3,0 e aspirina alla dose giornaliera di 81 mg per l'intera durata dello studio.

I pazienti del gruppo di prova che hanno avuto un evento di tromboembolismo sono stati incrociati (metodo cross-over) e hanno ricevuto la terapia anticoagulante standard (INR nel range 2,0-3,0 più aspirina alla dose giornaliera di 81 mg) pur rimanendo nel gruppo di prova secondo il principio dell'intenzione al trattamento.

Endpoint primari

Gli endpoint primari includevano eventi di sanguinamento maggiore, eventi di sanguinamento minore, attacco ischemico transitorio (TIA), ictus ischemico, tromboembolismo periferico, trombosi valvolare, il composito di questi eventi, rioperazione, espianto e mortalità per qualsiasi causa e correlata ad eventi valvolari.

Endpoint secondari

Gli endpoint secondari includevano endocardite, emolisi, anemia emolitica, leak paravalvolare, disfunzione strutturale e non strutturale, classe funzionale NYHA (New York Heart Association) postoperatoria e parametri emodinamici ecocardiografici (gradiente di picco, gradiente medio, area valvolare effettiva e rigurgito valvolare).

Pianificazione del follow-up

I pazienti sono stati seguiti con visite di controllo di persona presso i centri dello studio a 3 mesi, 6 mesi e 1 anno di distanza dall'intervento, e successivamente una volta all'anno per 2-5 anni e fino a 8 anni post-intervento per ottenere i necessari 800 anni-paziente di follow-up prescritti dall'FDA. Durante queste visite, i pazienti sono stati sottoposti a elettrocardiografia o ecocardiografia secondo quanto richiesto dal protocollo e in base alle indicazioni cliniche. Tutti i pazienti mantenuti in terapia con warfarin sono stati seguiti mediante il monitoraggio domiciliare settimanale dell'INR attraverso un database centrale telefonico o online. Il periodo di follow-up è arrivato fino al 1° settembre 2014 ed è stato completato per il 98% dei pazienti.

Gestione dell'INR

A tutti i pazienti è stato consegnato un dispositivo di monitoraggio domiciliare dell'INR al momento della randomizzazione. Il controllo dell'INR è stato condotto mediante test domiciliari settimanali, con aggiustamenti della dose di warfarin effettuati presso i centri clinici per ridurre al minimo la variabilità dell'INR e massimizzare la permanenza nel range di INR target. La conformità ai requisiti di monitoraggio domiciliare è stata determinata in base alla frequenza dei test condotti mensilmente.

Analisi statistica

Le statistiche descrittive, incluso deviazione media e standard, sono state riportate per le misure numeriche. Gli eventi avversi precoci sono quelli che si sono verificati prima della randomizzazione e sono stati calcolati come percentuale. I valori percentuali linearizzati degli eventi avversi tardivi (post-randomizzazione) in %/anni-paziente (anni-pz.) sono stati calcolati in base alla popolazione di sicurezza includendo tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier sono state calcolate per i dati tempo all'evento, dal momento della randomizzazione al verificarsi del primo evento. Le analisi sono state condotte con il software statistico SAS (Statistical Analysis Systems) versione 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RISULTATI

Dal giugno 2006 all'ottobre 2009, sono stati arruolati 425 pazienti nel braccio AVR ad alto rischio dello studio PROACT. Di questi 425 pazienti, 185 sono stati randomizzati nel gruppo di prova a 3 mesi post-intervento e 190 nel gruppo di controllo. Il periodo di follow-up medio è stato di 3,82 anni fino al 1° settembre 2014 (878,6 anni-pz. per il gruppo di controllo e 766,2 anni-pz. per il gruppo di prova). I rimanenti 50 pazienti sono stati esclusi dal trial prima della randomizzazione per le seguenti ragioni: morte (n = 8), esclusione per evento avverso come da protocollo (n = 10), intervento chirurgico diverso o nessun intervento chirurgico (n = 14), ritiro per volontà del paziente o del medico (n = 11), esclusione per criterio di protocollo (n = 3), espianto (n = 1) e perdita al follow-up (n = 3). L'età media al momento dell'intervento era di $55,8 \pm 12$ anni (intervallo 22-85) per il gruppo di controllo e di $54,1 \pm 13$ anni (intervallo 20-83) per il gruppo di prova ($p = 0,187$). Nei gruppi di controllo e di prova, rispettivamente l'81% e l'80% dei pazienti erano di sesso maschile ($p = 0,898$).

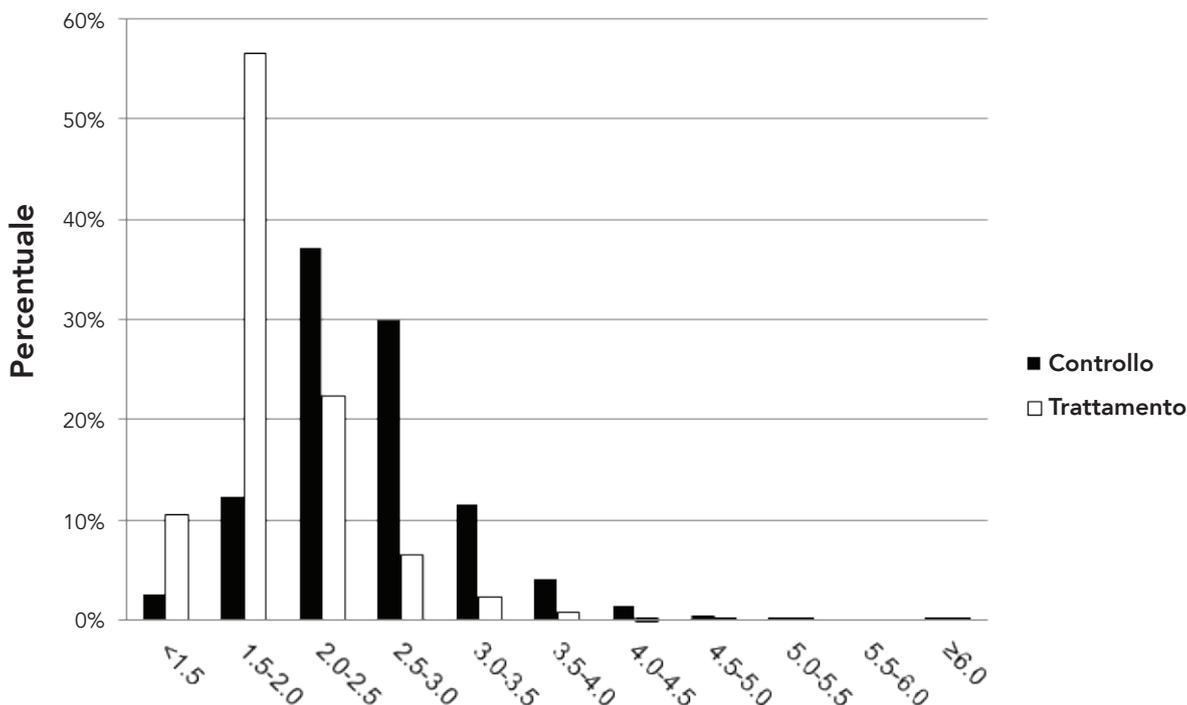
I confronti tra i due gruppi per quanto riguarda le caratteristiche patologiche della valvola nativa, la lesione valvolare, la classificazione funzionale preoperatoria della New York Heart Association, i fattori di rischio clinico e i risultati anomali dei test di laboratorio sono elencati nella Tabella 10. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative.

I pazienti sono stati considerati come minimamente compliant se la frequenza dei test condotti era di almeno due volte al mese, approssimativamente doppia rispetto al monitoraggio dell'INR convenzionale nell'ambulatorio del medico. I pazienti sono stati considerati come pienamente compliant se la frequenza dei test era di 2-3 volte al mese. Un monitoraggio domiciliare ideale sarebbe stato un intervallo medio di 7 giorni tra un test e l'altro. Nel presente studio, l'intervallo medio tra test è stato di 9 giorni per entrambi i gruppi. Più dell'80% dei pazienti è risultato minimamente compliant alle procedure di monitoraggio domiciliare, più del 20% si è dimostrato idealmente compliant e il 96% di tutti i pazienti ha tentato di eseguire il monitoraggio domiciliare almeno una volta. Infine, il 4% dei pazienti ha rifiutato completamente il monitoraggio domiciliare dell'INR e si è sottoposto al monitoraggio dal proprio medico in occasione delle visite cliniche. L'INR medio è stato pari a $1,89 \pm 0,49$ (mediano 1,80) per i pazienti del gruppo di prova (target, 1,5-2,0) e a $2,50 \pm 0,63$ (mediano 2,40) per i pazienti del gruppo di controllo (target, 2,0-3,0).

La Figura 17 illustra la distribuzione delle misurazioni dell'INR per gruppo, evidenziando i livelli minori di INR mantenuti nel gruppo di prova. La percentuale delle misurazioni dell'INR nell'intervallo target è stata del 64,1% per il gruppo di prova e del 70,4% per il gruppo di controllo. Per il gruppo di prova la percentuale nell'intervallo è stata simile a quella del gruppo di controllo malgrado l'intervallo target fosse più ristretto. I valori medio e mediano dell'INR sono rientrati nell'intervallo target per entrambi i gruppi. La percentuale delle rilevazioni $>3,0$ o $<1,5$ è stata, rispettivamente, del 17,3% nel gruppo di controllo e del 13,5% nel gruppo di prova.

I risultati degli eventi degli endpoint primari sono riportati nella Tabella 11. I valori percentuali linearizzati degli eventi tardivi hanno dimostrato che nel gruppo di prova sono stati registrati tassi inferiori di eventi sia per il sanguinamento maggiore sia per quello minore.

Figura 17. Distribuzioni INR



I tassi di eventi trombotici tra i due gruppi sono risultati simili. La differenza tra gli eventi di sanguinamento nei due gruppi è risultata nettamente a favore del gruppo di prova. Anche i tassi di mortalità tra i due gruppi sono risultati simili; i tassi relativi ad altri eventi secondari per cause valvolari non illustrati nella Tabella 11 sono stati tutti <1 %/anni-pz. e simili tra i due gruppi.

Prima della randomizzazione, 4 pazienti sono deceduti entro i primi 30 giorni e altri 4 tra i 30 e i 90 giorni. Le cause dei 4 decessi in stadio precoce sono state shock cardiogeno, insufficienza multiorgano, insufficienza biventricolare e malattia ateroembolica con conseguente insufficienza renale; i 4 decessi si sono verificati tutti entro 2 giorni dall'intervento. Le cause dei 4 decessi verificatisi tra 30 e 90 giorni post-intervento sono state morte improvvisa per cause ignote, endocardite della protesi, emorragia cerebrale e aritmia.

Dopo la randomizzazione, l'incidenza delle morti improvvise è risultata simile in entrambi i gruppi (3 per ciascuno). Si sono verificate 3 morti cardiache nel gruppo di controllo e nessuna nel gruppo di prova. I casi di morte correlati ad eventi valvolari includevano 2 eventi di sanguinamento cerebrale e 1 di sanguinamento gastrointestinale nel gruppo di controllo, e 1 ictus ischemico e 1 evento di sanguinamento cerebrale nel gruppo di prova. I rimanenti casi di morti tardive sono stati determinati, in base a valutazione indipendente, da cause non correlate ad eventi valvolari e ammontano a 7 in ciascun gruppo.

Una valutazione qualitativa della rioperazione e degli espunti ha rivelato tipi e cause simili tra i due gruppi. Prima della randomizzazione, la procedura chirurgica più comune è stata la riesplorazione per sanguinamento perioperatorio, di cui sono stati registrati 22 casi (il 5,2% di 425 pazienti, o circa metà di tutti gli eventi di sanguinamento perioperatorio). L'inserimento di un nuovo pacemaker entro 14 giorni è stato la seconda procedura più comune e si è verificato in 19 pazienti (il 4,5% di 425 pazienti). Altre procedure in stadio precoce sono state determinate da sanguinamento gastrointestinale, endocardite della protesi, nuova chiusura (rewiring) dello sterno e gravidanza occulta, verificatisi una volta ciascuno. Dopo la randomizzazione, le rioperazioni per cause valvolari sono state correlate a endocardite della protesi, leak paravalvolare, trombosi, trombectomia periferica, sanguinamento e trapianto cardiaco. In generale, il tasso di rioperazioni post-randomizzazione è stato dello 0,46%/anni-pz. per il gruppo di controllo e dello 0,91%/anni-pz. per il gruppo di prova, mentre il tasso di espunti è stato dello 0,34% nel gruppo di controllo e dello 0,91% nel gruppo di prova. I tipi e i numeri di rioperazioni ed espunti sono simili per entrambi i gruppi.

Il TIA è stato definito come un deficit neurologico di durata ≤ 3 giorni. Nel gruppo di controllo si sono verificati sette (7) casi di TIA della durata media di 1,6 giorni; nel gruppo di prova si sono verificati 11 casi della durata media di 1 giorno. In tutti i casi si è trattato di cecità, intorpidimento, debolezza o formicolio di breve durata in pazienti in cui la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica non avevano evidenziato alcuna anomalia circolatoria o nuovo infarto cerebrale. Si sono verificati sette (7) ictus ischemici nel gruppo di controllo e 6 nel gruppo di prova. Di questi, 3 nel gruppo di controllo e altrettanti nel gruppo di prova si sono risolti entro 3 giorni ma la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica sono risultate positive. Quattro (4) pazienti del gruppo di controllo e due (2) del gruppo di prova hanno riportato un deficit neurologico permanente, mentre 1 paziente del gruppo di prova è deceduto a causa di un ictus il secondo giorno post-intervento. Le incidenze degli eventi di tromboembolismo neurologico nei 2 gruppi sono risultate simili, come illustrato nella Tabella 11.

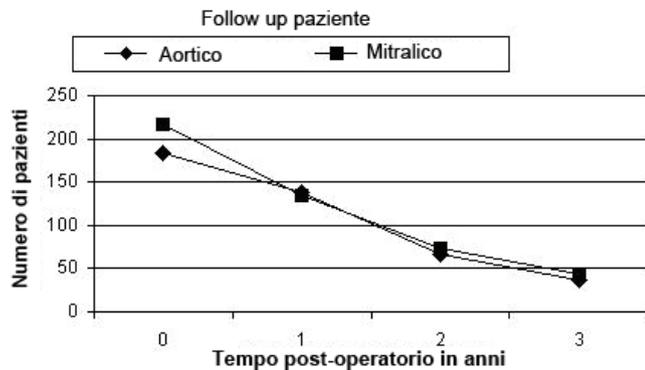
La trombosi valvolare è stata qualitativamente diversa dal tromboembolismo in quanto tutti e 4 gli eventi di trombosi valvolare si sono verificati in pazienti che avevano sospeso l'assunzione di warfarin contro il parere del medico. Questi casi sono stati gestiti mediante espunto della valvola (1 nel gruppo di controllo e 1 nel gruppo di prova), 1 trombectomia e 1 risoluzione spontanea in seguito alla risomministrazione del warfarin. Tutti e 4 i pazienti si sono ripresi.

Degli eventi relativi agli endpoint primari nei gruppi di controllo e di prova combinati, 46 sono stati eventi di sanguinamento maggiore, 44 di sanguinamento minore, 13 ictus ischemici e 18 TIA. Gli eventi di sanguinamento maggiore sono stati ulteriormente classificati in 5 eventi di sanguinamento cerebrale, 27 di sanguinamento gastrointestinale, 3 ematomi, 3 epistassi e 9 eventi di sanguinamento di altra natura. Gli eventi di sanguinamento cerebrale hanno dato luogo a 3 decessi e 2 deficit permanenti. Gli ictus ischemici hanno portato a 1 decesso e 6 deficit permanenti; 6 pazienti hanno recuperato completamente in <3 giorni. La Tabella 11 stratifica il sanguinamento e gli eventi cerebrali tra gruppo di controllo e gruppo di prova.

A verifica delle ipotesi dello studio, sono state condotte analisi di non inferiorità riportate nella Tabella 12. Queste analisi stabiliscono che il gruppo di prova è non inferiore al gruppo di controllo con un margine di non inferiorità applicato dell'1,5%. Il protocollo richiedeva anche comparazioni dei criteri oggettivi di performance (OPC), riportati nella Tabella 13. L'esito dello studio è stato considerato positivo se i tassi di eventi OPC erano inferiori al doppio dell'OPC corrispondente che risulta dalla tabella.

Grafico 1: Follow-up del paziente nel tempo

Pazienti aortici impiantati N = 184,
 Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente
 Pazienti mitralici impiantati N = 229,
 Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente



Pazienti seguiti, Nf	Dimissione	1 anno dall'intervento	2 anni dall'intervento	3 anni dall'intervento
	Aortica	184	138	66
Mitrale	216	134	74	44

Tabella 3: Percentuali di eventi avversi osservati nei casi di sostituzione aortica¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 184, Follow-up complessivo = 411,8 anni-paziente

Complicazione	Eventi precoci		Eventi tardivi ²		Remissione dell'evento ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/anni-pz.	1 anno dall'intervento (n=138)	3 anni dall'intervento (n=37)
Mortalità (complessiva)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Mortalità (per cause valvolari)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Endocardite	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Espiante	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Emolisi⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Emorragia ⁶ (complessiva)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Emorragia (maggiore)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Leak perivalvolare (complessivo)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Leak perivalvolare (maggiore)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Malfunzionamento non strutturale della valvola	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Rioperazione (per eventi valvolari)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Malfunzionamento strutturale della valvola	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Trombosi	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

- Note:
- I dati non includono i risultati della doppia sostituzione valvolare.
 - Eventi tardivi calcolati come percentuali linearizzate sulla base degli anni-paziente totali.
 - La remissione dell'evento è stata calcolata in base al metodo Kaplan-Meier. ES = Errore standard.
 - n = numero di pazienti in ogni categoria; N = numero complessivo di pazienti arruolati nello studio.
 - Dagli studi sul sangue condotti presso un laboratorio centrale è emerso che la valvola determina un basso livello di emolisi completamente compensata caratterizzata da un aumento di SLDH con una media rientrante nel normale intervallo, da una riduzione dei livelli di aptoglobina al di sotto della norma nel 69% dei pazienti sottoposti a sostituzione della valvola aortica (AVR) e nel 65% dei pazienti sottoposti a sostituzione della valvola mitralica (MVR) a distanza di 1 anno e da tutti gli altri analiti nella norma.
 - Gli agenti anticoagulanti utilizzati sono stati indicati. Il rapporto internazionale normalizzato target che si voleva raggiungere era compreso tra 2,5 e 3,5 nei pazienti AVR e tra 3,0 e 4,5 nei pazienti MVR.

Tabella 4: Percentuali di eventi avversi osservati nei casi di sostituzione mitralica¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 229, Follow-up complessivo = 417,9 anni-paziente

Complicazione	Eventi precoci		Eventi tardivi ²		Remissione dell'evento ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/anni-pz.	1 anno dall'intervento (n=134)	3 anni dall'intervento (n=44)
Mortalità (complessiva)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Mortalità (per cause valvolari)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Endocardite	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Espianto	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Emolisi⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Emorragia ⁶ (complessiva)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Emorragia (maggiore)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Leak perivalvolare (complessivo)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Leak perivalvolare (maggiore)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Malfunzionamento non strutturale della valvola	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Rioperazione (per eventi valvolari)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Malfunzionamento strutturale della valvola	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Tromboembolismo	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Trombosi	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

- Note:
- I dati non includono i risultati della doppia sostituzione valvolare.
 - Eventi tardivi calcolati come percentuali linearizzate sulla base del numero totale di anni-paziente.
 - La remissione dell'evento è stata calcolata in base al metodo Kaplan-Meier. ES = Errore standard.
 - n = numero di pazienti in ogni categoria; N = numero complessivo di pazienti arruolati nello studio.
 - Dagli studi sul sangue condotti presso un laboratorio centrale è emerso che la valvola determina un basso livello di emolisi completamente compensata caratterizzata da un aumento di SLDH con una media rientrante nel normale intervallo, da una riduzione dei livelli di aptoglobina al di sotto della norma nel 69% dei pazienti AVR e nel 65% dei pazienti MVR a distanza di 1 anno e da tutti gli altri analiti nella norma.
 - Gli agenti anticoagulanti utilizzati sono stati indicati. Il rapporto internazionale normalizzato target che si voleva raggiungere era compreso tra 2,5 e 3,5 nei pazienti AVR e tra 3,0 e 4,5 nei pazienti MVR.

Tabella 5: Dati demografici pre-operatori dei pazienti**Dati demografici pre-operatori dei pazienti aortici**Totale pazienti impiantati, N = 184,
Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente

Caratteristiche dei pazienti	N	% (n/N) ¹
Età alla data dell'impianto (anni)	60,2 ± 8,4	
Sesso:		
• Uomo	121	65,8%
• Donna	63	34,2%
Classificazione NYHA:		
• I	9	4,9%
• II	91	49,5%
• III	79	42,9%
• IV	5	2,7%
• Sconosciuto	0	0,0%
Lesione valvolare:		
• Stenosi	86	46,7%
• Insufficienza	39	21,2%
• Misto	59	32,1%
• Altro	0	0%

Note: 1. n = numero di pazienti in ogni categoria; N = numero complessivo di pazienti arruolati nello studio.

Dati demografici pre-operatori dei pazienti mitraliciTutti i pazienti impiantati, N = 229,
Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente

Caratteristiche dei pazienti	N	% (n/N) ¹
Età alla data dell'impianto (anni)	59,2 ± 10,6	
Sesso:		
• Uomo	86	37,6%
• Donna	143	62,4%
Classificazione NYHA:		
• I	5	2,2%
• II	68	29,7%
• III	134	58,5%
• IV	18	7,9%
• Sconosciuto	4	1,7%
Lesione valvolare:		
• Stenosi	29	12,7%
• Insufficienza	111	48,5%
• Misto	87	38,0%
• Altro	2	0,9%

Note: 1. n = numero di pazienti in ogni categoria; N = numero complessivo di pazienti arruolati nello studio.

Tabella 6: Dati demografici operatori dei pazienti¹

Dati demografici operatori dei pazienti aortici

Totale pazienti impiantati, N = 184,
Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente

Variabile	Categoria ¹	n	% (n/N) ²
Eziologia ³	Calcifico	92	50,0%
	Degenerativo	51	27,7%
	Reumatico	24	13,0%
	Congenito	18	9,8%
	Endocardite	8	4,4%
	Malfunzionamento valvolare della protesi	0	0,0%
	Altro	6	3,3%
	Procedure concomitanti ³	Nessuna	141
Innesto di bypass aorto-coronarico		21	11,4%
Miotomia		10	5,4%
Riparazione mitralica		5	2,7%
Riparazione o sostituzione aortica		4	2,2%
Riparazione tricuspide		1	0,5%
Ponte muscolare		1	0,5%
Sostituzione tricuspide		0	0,0%
Espianto di anello per annuloplastica		0	0,0%
Procedura Maze		0	0,0%
Chiusura dell'appendice atriale		0	0,0%
Riparazione dell'aneurisma ventricolare		0	0,0%
Altro		0	0,0%
Condizioni pre-esistenti ³		Iperensione sistemica	90
	Iperlipidemia	83	45,1%
	Angina	42	22,8%
	Coronaropatia	42	22,8%
	Diabete mellito	33	17,9%
	Aritmia atriale	25	13,6%
	Disfunzione ventricolare sinistra	23	12,5%
	Insufficienza cardiaca congestizia	22	12,0%
	Infarto miocardico	12	6,5%
	Incidente cerebrovascolare	10	5,4%
	Carotidopatia	7	3,8%
	Endocardite	4	2,2%
	Cardiomiopatia	3	1,6%
	Impianto di pacemaker	2	1,1%
	Innesto di bypass aorto-coronarico	1	0,5%
	Precedente sostituzione della valvola aortica	1	0,5%
	Precedente sostituzione della valvola mitralica	0	0,0%
Altro	27	14,8%	
Dimensione valvolare	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%

Dati demografici operatori dei pazienti mitralici

Tutti i pazienti impiantati, N = 229,
Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente

Variabile	Categoria ¹	N	% (n/N) ²
Eziologia ³	Reumatico	86	37,6%
	Degenerativo	62	27,1%
	Calcifico	36	15,7%
	Endocardite	16	7,0%
	Malfunzionamento valvolare della protesi	6	2,6%
	Congenito	4	1,8%
	Altro	38	16,6%
	Procedure concomitanti ³	Nessuna	130
Innesto di bypass aorto-coronarico		44	19,2%
Riparazione tricuspide		22	9,6%
Chiusura dell'appendice atriale		12	5,2%
Riparazione mitralica		12	5,2%
Procedura Maze		12	5,2%
Chiusura di difetto interatriale		8	3,5%
Riparazione dell'aneurisma ventricolare		3	1,3%
Muscolarizzazione		2	0,9%
Sostituzione tricuspide		1	0,4%
Espianto di anello per annuloplastica	1	0,4%	
Condizioni pre-esistenti ³	Aritmia atriale	137	59,3%
	Iperensione polmonare	108	46,8%
	Iperensione sistemica	88	38,1%
	Iperlipidemia	88	38,1%
	Insufficienza cardiaca congestizia	80	34,6%
	Altro	77	33,3%
	Coronaropatia	67	29,0%
	Fumatore	64	27,7%
	Disfunzione ventricolare sinistra	47	20,4%
	Incidente cerebrovascolare	43	18,6%
	Diabete mellito	40	17,3%
	Angina	38	16,4%
	Infarto miocardico	30	13,0%
	Iperitiroidismo	27	11,7%
	Broncopneumopatia cronica ostruttiva	25	10,8%
	Endocardite	18	7,8%
	Ulcera gastrointestinale	18	7,8%
	Insufficienza renale cronica	13	5,6%
	Carotidopatia	12	5,2%
Innesto di bypass aorto-coronarico	10	4,4%	
Cancro	10	4,4%	
Precedente sostituzione della valvola mitralica	9	3,9%	
Cardiomiopatia	8	3,5%	
Impianto di pacemaker	6	2,6%	
Dimensione valvolare	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Note:

1. Ordinati per frequenza di casi, con l'eccezione della dimensione valvolare.
2. n = numero di pazienti in ogni categoria; N = numero complessivo di pazienti arruolati nello studio.
3. Possono essere più di una per paziente.

Tabella 7: Numero di impianti e anni per dimensione valvolare

Numero di pazienti aortici impiantati e numero di anni-paziente per dimensione valvolare

Tutti i pazienti impiantati, N = 184,

Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente

	Numero per dimensione valvolare					Numero
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Totale di pazienti impiantati	17	35	70	38	24	184
Numero di anni-paziente	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Numero di pazienti mitralici impiantati e numero di anni-paziente per dimensione valvolare

Tutti i pazienti impiantati, N = 229,

Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente

	Numero per dimensione valvolare				Numero
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Totale di pazienti impiantati	33	131	65		229
Numero di anni-paziente	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabella 8: Esiti di efficacia valvolare

Esiti di efficacia aortica, classificazione funzionale NYHA¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 184,

Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente

Classe NYHA	Valutazione pre-operatoria (Nd = 184)		Valutazioni post-operatorie					
			1 anno (10-14 mesi) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2 anni (22-26 mesi) (Nf = 66, Nd = 66)		3 anni (34-38 mesi) (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
Indeterminato ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Assente ⁵	0	N/D	9	N/D	0	N/D	1	N/D

Note:

- I dati non includono i risultati della doppia sostituzione valvolare.
- Nf = numero di pazienti seguiti (ricavato dalla Figura 2); Nd = numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (esclusi gli assenti).
- n = numero di pazienti per ogni categoria.
- Indeterminato significa che i dati sono stati raccolti ma non è stato possibile assegnarli a una classificazione durante l'esame.
- Assenti si riferisce alla differenza tra il numero di pazienti seguiti (Nf) e il numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (Nd).

Esiti di efficacia mitralica, classificazione funzionale NYHA¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 229,

Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente

Classe NYHA	Valutazione pre-operatoria (Nd = 229)		Valutazioni post-operatorie					
			1 anno (10-14 mesi) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2 anni (22-26 mesi) (Nf = 74, Nd = 69)		3 anni (34-38 mesi) (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
Indeterminato ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Assente ⁵	0	N/D	7	N/D	5	N/D	2	N/D

Note:

- I dati non includono i risultati della doppia sostituzione valvolare.
- Nf = numero di pazienti seguiti (ricavato dalla Figura 2); Nd = numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (esclusi gli assenti).
- n = numero di pazienti per ogni categoria.
- Indeterminato significa che i dati sono stati raccolti ma non è stato possibile assegnarli a una classificazione durante l'esame.
- Assenti si riferisce alla differenza tra il numero di pazienti seguiti (Nf) e il numero di pazienti per i quali sono stati raccolti i dati NYHA (Nd).

Tabella 9: Esiti di efficacia, risultati emodinamici

Esiti di efficacia, risultati emodinamici aortici¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 184,
Follow-up cumulativo = 411,8 anni-paziente

Parametri emodinamici	Risultati per dimensione valvolare									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Fase post-operatoria precoce (< 30 giorni), N_i² = 184										
Gradiente medio ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Media ± DS	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	
•Media ± DS	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	
Rigurgito 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)						
•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%
•Non disponibile	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 anno dall'intervento, N_i = 138										
Gradiente medio	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Media ± DS	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	
•Media ± DS	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	
Rigurgito	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%
•Non disponibile	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 anno dopo l'intervento, N_i = 103 (follow-up complessivo di 2 anni (66) e 3 anni (37))										
Gradiente medio	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Media ± DS	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	
•Media ± DS	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	
Rigurgito	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%
•Non disponibile	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Note:

1. Le valutazioni emodinamiche sono state eseguite mediante ecocardiografia transtoracica (TTE) e, in alcuni casi, ecocardiografia transesofagea (TEE). I dati includono i risultati della doppia sostituzione valvolare.
2. N_i = numero di pazienti seguiti (ricavati dalla Figura 2).
3. Il gradiente medio rappresenta la caduta di pressione misurata attraverso la valvola in mmHg.
4. N_d = numero di pazienti per i quali sono stati ottenuti i dati emodinamici.
5. EOA (Effective Orifice Area) = area valvolare effettiva misurata in cm².
6. Il rigurgito rappresenta il reflusso valvolare di sangue dovuto a leakage normale e perivalvolare; 0 = nessuno, 1+ = lieve, 2+ = moderato, 3+ = moderato/severo, 4+ = severo.
7. n = numero di pazienti per ogni categoria.

Esiti di efficacia, risultati emodinamici mitralici¹

Tutti i pazienti impiantati, N = 229,
Follow-up cumulativo = 417,9 anni-paziente

Parametri emodinamici	Risultati per dimensione valvolare					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
Fase post-operatoria precoce (< 30 giorni), N_i² = 216						
Gradiente medio ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•Media ± DS	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	
•Media ± DS	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	
Rigurgito 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%
•Non disponibile	4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 anno dall'intervento, N_i = 134						
Gradiente medio	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•Media ± DS	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	
•Media ± DS	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	
Rigurgito	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%
•Non disponibile	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabella 10: Caratteristiche preoperatorie dei gruppi di prova e di controllo per il gruppo AVR ad alto rischio

Classe/test	Test (n=185)	Controllo (n=190)	Valore P
Risultati valvolari patologici (eziologia)			
Reumatico	3 (2)	3 (2)	0,71
Calcifico	121 (65)	130 (68)	0,61
Congenito	69 (37)	72 (38)	0,93
Endocardite	8 (4)	5 (3)	0,81
Degenerativo/Mixomatoso	31 (17)	32 (17)	0,89
Malfunzionamento della			
protesi valvolare	8 (4)	9 (5)	0,79
Lesione valvolare			0,24
Stenosi	95 (51)	97 (51)	
Rigurgito	46 (25)	34 (18)	
Misto	39 (21)	54 (28)	
Classe NYHA			0,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Sconosciuto	16 (9)	14 (7)	
Fattori di rischio clinici			
Fibrillazione atriale	3 (2)	11 (6)	0,06
Frazione di eiezione < 30%	9 (5)	7 (4)	0,75
Terapia estrogenica	4 (2)	2 (1)	0,66
Diametro atriale sinistro > 50			
mm	15 (8)	22 (12)	0,34
Eventi neurologici	6 (3)	9 (5)	0,63
Contrasti			
ecocardiografici spontanei	0(0)	2 (1)	0,46
Aneurisma ventricolare	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Test di laboratorio anomali			
Attività AT-III	28 (15)	24 (13)	0,58
Attività fattore VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	0,46
Mutazione del fattore V di Leiden	5 (3)	3 (2)	0,71
Attività della proteina C	9 (5)	9 (5)	0,88
Mutazione della protrombina	4 (2)	3 (2)	0,96
Attività della proteina S	3 (2)	3 (2)	0,68
Inibizione del recettore P2Y12	42 (23)	52 (27)	0,35
Trombossano nelle urine	84 (45)	69 (36)	0,09

Dati espressi come n (%). Tassi di incidenza per eziologia delle patologie e confronto dei gruppi di prova e di controllo utilizzando un test di significatività del chi quadro (inclusa la correzione di Yates per la continuità di campioni di piccole dimensioni). AVR, sostituzione della valvola aortica; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antitrombina III. Tutti i valori p sono test delle proporzioni, ad eccezione delle distribuzioni delle lesioni valvolari e delle classi NYHA che sono test del chi quadro delle distribuzioni.

Tabella 11: Tassi linearizzati di eventi avversi tardivi post-randomizzazione per il gruppo AVR ad alto rischio

Evento	Controllo (anni-pz.=878,6) (INR 2,0-3,0)		Test (anni-pz.=766,2) (INR 1,5-2,0)	
	N	Frequenza (%/anni-pz.)	N	Frequenza (%/anni-pz.)
Sanguinamento maggiore	34	3,87	12	1,57
Emorragia cerebrale	4	0,46	1	0,13
Sanguinamento minore	35	3,98	9	1,17
Sanguinamento totale	69	7,85	21	2,74
Ictus ischemico	7	0,80	6	0,78
TIA	7	0,80	11	1,44
TE eventi neurologici	14	1,59	17	2,22
TE periferico	1	0,11	4	0,52
TE totale	15	1,70	21	2,74
Trombosi valvolare	2	0,23	2	0,26
Sanguinamento maggiore, TE e trombosi valvolare	51	5,80	35	4,57
Endpoint primario composito	86	9,79	44	5,74
Morte improvvisa	3	0,34	3	0,39
Morte associata ad eventi valvolari	3	0,34	2	0,26
Mortalità totale	16	1,82	12	1,57

TE = tromboembolismo; Endpoint primario composito = Composito di sanguinamento totale, TE eventi neurologici, TE periferico e trombosi valvolare

Tabella 12: Analisi di non inferiorità

Complicazioni dalle categorie	Controllo del conteggio degli eventi	Frequenza (%/anni-pz.)	Trattamento del conteggio degli eventi	Frequenza (%/anni-pz.)	Differenza (Trattamento-Controllo)	95% CI della differenza [1]	Indicatore di non inferiorità (MI 1,5%) [2]
Totale anni-paziente	878,6		766,2				
Endpoint primario composito	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Non inferiore
Sanguinamento maggiore, TE, trombosi valvolare	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45 -0,98	Non inferiore

Endpoint primario composito = composito di sanguinamento totale, TE eventi neurologici, TE periferico e trombosi valvolare; TE = tromboembolismo; CI = intervallo di confidenza; MI = margine di inferiorità [1] I valori del CI sono calcolati per mezzo del test di distribuzione di Poisson. [2] La non inferiorità è calcolata sotto l'ipotesi nulla del tasso di trattamento - Controllo $\leq 1,5\%$. In base alle linee guida dell'FDA del marzo 2010, la non inferiorità è dimostrata se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale è inferiore a 1,5%

Tabella 13: Analisi dei criteri oggettivi di performance per il gruppo di trattamento

Complicazioni dalle categorie	Conteggio degli eventi	Frequenza (%/anni-pz.)	Limite superiore unilaterale del CI al 95%	Tasso OPC FDA (Tasso OPC 2*)	Valore P [1]
Totale anni-paziente	766,2				
Tromboembolismo	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Trombosi valvolare	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Sanguinamento maggiore o minore	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Sanguinamento maggiore	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Intervallo di confidenza

[1] I valori del CI sono calcolati utilizzando la distribuzione di Poisson; la regressione di Poisson con un tempo di follow-up totale con log offset.

I valori P rappresentano test condotti sull'ipotesi nulla di percentuale di trattamento $\geq 2X$ tasso OPC FDA in base a 1993 valori.



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



Calore umido (vapore)