

On-X®

CE
0459

Proteza zastawki serca

Instrukcja użytkowania

Polski

Zawiera aktualizacje INR 1.5–2.0 dla zastawki
aortalnej

Zastawka aortalna serca On-X® ze standardowym pierścieniem do wszywania - REF ONXA

Zastawka mitralna serca On-X® ze standardowym pierścieniem do wszywania - REF ONXM

Zastawka aortalna serca On-X® z pierścieniem do wszywania Conform-X® - REF ONXAC

Zastawka mitralna serca On-X® z pierścieniem do wszywania Conform-X® - REF ONXMC

Zastawka aortalna serca On-X® z anatomicznym pierścieniem do wszywania - REF ONXAN

Zastawka aortalna serca On-X® i uchwyt przedłużony - REF ONXAE

Zastawka aortalna serca On-X® z pierścieniem do wszywania Conform-X® i uchwytem przedłużonym - REF ONXACE

Zastawka aortalna serca On-X® z anatomicznym pierścieniem do wszywania i uchwytem przedłużonym - REF ONXANE



designed for life

PROTEZA ZASTAWKI SERCA ON-X®

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Zastawka aortalna serca On-X® ze standardowym pierścieniem do wszywania

Zastawka mitralna serca On-X® ze standardowym pierścieniem do wszywania

Zastawka aortalna serca On-X® z pierścieniem do wszywania Conform-X®

Zastawka mitralna serca On-X® z pierścieniem do wszywania Conform-X®

Zastawka aortalna serca On-X® z anatomicznym pierścieniem do wszywania

Zastawka aortalna serca On-X® z i uchwyt przedłużony

Zastawka aortalna serca On-X® z pierścieniem do wszywania Conform-X® i uchwyt przedłużony

Zastawka aortalna serca On-X® z anatomicznym pierścieniem do wszywania i uchwyt przedłużony

Aktualne wersje instrukcji użytkowania wszystkich urządzeń firmy On-X LTI znajdują się pod adresem: <http://www.onxlti.com/ifu>

SPIS TREŚCI

PROTEZA ZASTAWKI SERCA ON-X®	2
INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA	4
1. OPIS WYROBU	4
2. PRZEZNACZENIE	4
3. PRZECIWWSKAZANIA	4
4. OSTRZEŻENIA I PRZESTROGI	5
4.1 OSTRZEŻENIA	5
4.2 ŚRODKI OSTROŻNOŚCI	5
5. POTENCJALNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	5
6. INDYWIDUALIZACJA LECZENIA	5
6.1 SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW	5
7. ROZMOWA Z PACJENTEM	6
8. POSTAĆ HANDLOWA	6
8.1 DOSTĘPNE MODELE I ROZMIARY	6
8.2 OPAKOWANIE	6
8.3 PRZECHOWYWANIE	7
8.4 AKCESORIA	7
8.5 CZYSZCZENIE I STERYLIZACJA AKCESORIÓW	8
9. WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STOSOWANIA PRODUKTU	8
9.1 SZKOLENIA LEKARZY	8
9.2 STERYLIZACJA I PONÓWNA STERYLIZACJA	8
9.3 INSTRUKCJE DOTYCZĄCE OBCHODZENIA SIĘ Z PRODUKTEM I JEGO PRZYGOTOWYWANIA	8
9.4 IMPLANTACJA URZĄDZENIA	10
9.5 TECHNIKI SZYCIA	11
9.6 OCENA RUCHU PŁATKA I OBRÓT ZASTAWKI	11
9.7 USTAWIENIE ZASTAWKI	12
10. INFORMACJE POOPERACYJNE	12
10.1 BEZPIECZEŃSTWO W ŚRODOWISKU REZONANSU MAGNETYCZNEGO (MR)	12
10.2 ZWROT PRODUKTU	13
11. INFORMACJE DLA PACJENTÓW	13
11.1 REJESTRACJA PACJENTA	13
11.2 KARTA DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ PACJENTA	13
11.3 PODRĘCZNIK DLA PACJENTA	13
12. WYŁĄCZENIE ODPOWIEDZIALNOŚCI Z TYTUŁU GWARANCJI	13
ZAŁĄCZNIK A	13
1. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	14
1.1 ZAOBSERWOWANE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	14
2. BADANIA KLINICZNE	14
2.1 BADANIA PRZED WPROWADZENIEM PRODUKTU DO OBROTU...	14
2.2 BADANIA NIŻSZEGO POZIOMU PRZECIWZAKRZEPOWEGO PO WPROWADZENIU DO OBROTU	14

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1: Profile aortalne i mitralne	4
Rysunek 2: Standardowe lub przedłużone uchwyty zastawek aortalnych	6
Rysunek 3a: Przysmiar i przysmiar replikujący	7
Rysunek 3b: Przysmiar	7
Rysunek 4: Rękojeść instrumentu	8
Rysunek 5: Rotator	8
Rysunek 6: Tester ruchomości płatk	8
Rysunek 7a. Odkręcane wieczko zewnętrzne	9
Rysunek 7b. Wyciągnąć pociągając za taśmę... ..	9
Rysunek 7c. ...lub odwrócić w polu jałowym	9
Rysunek 8a. Odrywane wieczko zewnętrzne	9
Rysunek 8b. Wyciągnąć pociągając za taśmę... ..	9
Rysunek 8c. ...lub odwrócić w polu jałowym	9
Rysunek 9. Otwieranie pojemnika wewnętrznego.....	10
Rysunek 10. Umieszczanie w rękojeści instrumentu	10
Rysunek 11. Aortalne przysmiary replikujące służą do weryfikacji zastawki aortalnej	10
Rysunek 12. Pozycja zastawki ponad pierścieniem	11
Rysunek 13. Przekrój pierścienia do wszywania.....	11
Rysunek 14. Wyjmowanie uchwytu zastawki	11
Rysunek 15. Umieszczanie rotatora zastawki	12
Rysunek 16. Oś zastawki mitralnej powinna być ustawiona przeciwnie do pozycji anatomicznej	12
Rysunek 17. Rozkłady INR	16

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1: Obserwacja pacjentów na przestrzeni czasu	18
---	----

SPIS TABELI

Tabela 1: Parametry zastawki On-X (milimetry).....	6
Tabela 2: Wybór przysmiaru – bez względu na typ uchwytu aortalnego	7
Tabela 3: Częstość występowania niepożądanych zdarzeń zaobserwowanych po wymianie zastawki aortalnej	18
Tabela 4: Częstość występowania niepożądanych zdarzeń zaobserwowanych po wymianie zastawki mitralnej	19
Tabela 5: Dane demograficzne przed operacją.....	19
Tabela 6: Dane demograficzne pacjentów w momencie operacji.....	20
Tabela 7: Liczba zaimplantowanych zastawek i lata w zależności od rozmiaru zastawki	21
Tabela 8: Skuteczność zastawki	21
Tabela 9: Skuteczność, wyniki badań hemodynamicznych	22
Tabela 10: Przedoperacyjna charakterystyka grupy badanej i kontrolnej pacjentów z AVR wysokiego ryzyka	23
Tabela 11: Linearyzowane wskaźniki późnych zdarzeń niepożądanych po randomizacji dla grupy AVR wysokiego ryzyka	23
Tabela 12: Analizy typu „non-inferiority”	24
Tabela 13: Analiza obiektywnych kryteriów funkcjonowania dla grupy poddanej leczeniu	24

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

PRZESTROGA: Prawo federalne (USA) zezwala na sprzedaż tego urządzenia wyłącznie lekarzowi lub na jego zlecenie.

1. OPIS WYROBU

Proteza zastawki serca On-X® (Rysunek 1) jest dwupłatkową mechaniczną zastawką serca zbudowaną z korpusu ujścia oraz dwóch płatków. Powierzchnia ujścia zastawki zbudowana jest z wlotu stożkowego redukującego zaburzenia przepływu. W skład krawędzi ujścia wchodzi osłony mające na celu ochronę płatków w pozycji zamkniętej. Płatki obracają się na prowadnicach osadzonych na wewnętrznej powierzchni pierścienia ujścia. W pozycji zamkniętej każdy płatek tworzy kąt 40° w stosunku do płaszczyzny ujścia. W pozycji otwartej płaszczyzna płatków tworzy kąt 90° w stosunku do płaszczyzny ujścia. Zakres ruchu płatków do pozycji zamkniętej wynosi 50°.

Ujście wykonane jest z bazy grafitowej powleczonej węglem On-X®, czystą niestopową postacią węgla pirolitycznego. Płatki zbudowane są z węgla On-X® osadzonego na bazie grafitowej, impregnowanej warstwą o 10% zawartości wagowej wolframu, dzięki której płatki są nieprzepuszczalne dla promieniowania rentgenowskiego.

Pierścień do wszywania wykonany jest z materiału politetrafluoroetylenowego (PTFE) przymocowanego do ujścia przy użyciu tytanowych pierścieni mocujących i materiału do zszywania o średnicy 5-0. Taka forma mocowania pierścienia do wszywania do ujścia umożliwia obracanie pierścienia do wszywania in situ w trakcie implantacji. Na pierścieniu do wszywania znajdują się znaczniki odniesienia ułatwiające orientację zastawki.

Proteza zastawki serca On-X® dostępna jest w 3 konfiguracjach pierścienia do wszywania aortalnego i 2 mitralnego. Wszystkie konfiguracje aortalne dostępne są w rozmiarach 19, 21, 23, 25 oraz 27/29 mm. Standardowy pierścień do wszywania mitralnego dostępny jest w rozmiarach 23, 25, 27/29 i 31/33 mm, zaś pierścień do wszywania mitralnego Conform-X® dostępny jest wyłącznie w rozmiarze 25/33 mm.

Zastawki aortalne w rozmiarach 19 mm do 25 mm przeznaczone są do umiejscowienia protezy nad pierścieniem tkankowym lub w jego obrębie, zaś rozmiar 27/29 mm przeznaczony jest do wszycia wewnątrz pierścienia tkankowego. Wszystkie rozmiary zastawek mitralnych przeznaczone do wszywania pierścienia w pozycji ponad pierścieniem tkankowym.

2. PRZEZNACZENIE

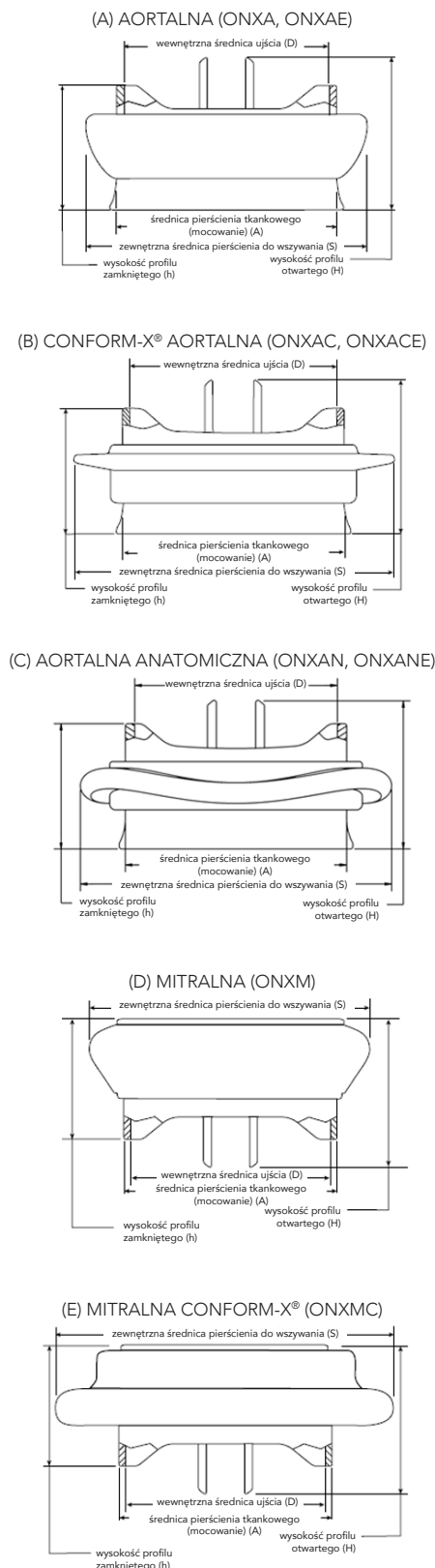
Proteza zastawki serca On-X wskazana jest do użytku u pacjentów wymagających wymiany uszkodzonej, nieprawidłowo działającej lub objętej procesem chorobowym zastawki natywnej lub protezy w pozycji aortalnej i mitralnej.

3. PRZECIWWSKAZANIA

Proteza zastawki serca On-X przeciwwskazana jest u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia antykoagulacyjnego.

Rysunek 1: Profile aortalne i mitralne

(Odpowiadające rozmiary znajdują się w Tabeli 1)



4. OSTRZEŻENIA I PRZESTROGI

4.1 Ostrzeżenia

WYŁĄCZNIE DO JEDNORAZOWEGO UŻYTKU.

NIE stosować protezy zastawki serca On-X, jeśli:

- proteza została upuszczona, uszkodzona lub użyta w jakiegokolwiek inny niewłaściwy sposób;
- upłynęła data ważności;
- plomba gwarantująca nienaruszalność opakowania jest uszkodzona;
- numer seryjny na etykiecie nie odpowiada numerowi seryjnemu podanemu na etykiecie pojemnika.

NIE przeprowadzać przez protezę żadnego cewnika, instrumentu chirurgicznego ani przezżyłnej elektrody stymulującej, ponieważ może doprowadzić do niedomykalności zastawki, uszkodzenia płatków, przemieszczenie płatków i/lub utknięcia cewnika/instrumentu/elektrody.

NIE sterylizować ponownie protezy zastawki serca On-X.

4.2 Środki ostrożności

Stosować wyłącznie instrumenty firmy On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X przeznaczone do użytku z protezą zastawki serca. Podczas wybierania rozmiaru zastawki należy używać wyłącznie przymiarów protez zastawek serca On-X firmy On-XLTI. Przymiary innych producentów mogą prowadzić do wyboru niewłaściwej zastawki.

Unikać stykania powierzchni węglowych zastawki z palcami w rękawicach lub jakimkolwiek urządzeniem metalicznym lub ściernym. Może to prowadzić do powstania uszkodzeń niewidocznych nieuzbrojonym okiem na powierzchni zastawki serca, a to z kolei może doprowadzić do przyspieszonej dysfunkcji strukturalnej zastawki, zerwania płatka lub stanowić ognisko tworzenia skrzepiny.

Unikać uszkodzenia protezy poprzez wywieranie zbyt nadmiernego nacisku na powierzchnię ujścia lub płatków.

5. POTENCJALNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z użyciem protez zastawek serca należą między innymi (w kolejności alfabetycznej):

- dusznica bolesna
- zaburzenia rytmu serca
- zapalenie wsierdza
- niewydolność serca
- hemoliza
- niedokrwistość hemolityczna
- krwotok
- zawał mięśnia sercowego
- usidlenie płatka protezy (wklinowanie)
- niestrukturalna dysfunkcja protezy
- łuszcza protezy
- przeciek okołozastawkowy
- niedomykalność protezy

- strukturalna dysfunkcja protezy
- skrzepina na protezie
- udar mózgu
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Powikłania te mogą potencjalnie prowadzić do:

- konieczności ponownego wykonania operacji
- eksplantacji
- trwałej niepełnosprawności
- zgonu

Mechaniczne protezy zastawek serca podczas działania wydają dźwięk. Dla niektórych pacjentów odgłosy mogą wydawać się nieprzyjemne.

Oświadczenie dotyczące ryzyka związanego z ponownym użyciem

Zgodnie z Dyrektywą Rady dotyczącą wyrobów medycznych nr 93/42/EWG, Załącznik I, sekcja 13.6h, producent wyrobu musi udostępnić informacje na temat ryzyka związanego z ponownym użyciem wyrobu przeznaczonego do jednorazowego użytku. W związku z powyższym takie oświadczenie zostaje opublikowane:

Wszczepiona proteza zastawki serca On-X jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Nie wolno ponownie używać wyrobu. Oprócz ryzyk wymienionych w Sekcji 5, ponowne użycie wyrobu może prowadzić do wystąpienia komplikacji w trakcie zabiegu, w tym do uszkodzenia wyrobu, zaburzonej biokompatybilności wyrobu oraz skażenia wyrobu. Ponowne użycie może prowadzić do zakażenia, poważnego obrażenia ciała pacjenta lub śmierci.

6. INDYWIDUALIZACJA LECZENIA

Antykoagulacja – Należy zastosować odpowiednią terapię antykoagulacyjną lub terapię antykoagulacyjno-przeciwplatekową. Wybór schematu terapii antykoagulacyjnej lub terapii antykoagulacyjno-przeciwplatekowej zależy od konkretnych potrzeb pacjenta oraz stanu klinicznego.

Pacjenci z wszczepioną zastawką On-X w pozycji aortalnej powinni zostać poddani długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej warfaryną w celu uzyskania wartości Międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) na poziomie 2,0 – 3,0 przez pierwsze 3 miesiące po wymianie zastawki, po czym wartość INR powinna zostać obniżona do 1,5 – 2,0. W przypadku pacjentów z wszczepioną zastawką On-X w pozycji mitralnej lub wielu pozycjach po operacji należy ciągle utrzymać wartość INR na poziomie 2,5 – 3,5. W przypadku pacjentów z zastawką On-X w jakiegokolwiek pozycji zalecana jest dodatkowo podawanie aspiryny w dawce 75 do 100 mg, o ile nie ma przeciwwskazań do stosowania aspiryny.

Badania pokazują, że stała kontrola INR zapewnia lepsze wyniki kliniczne oraz, iż pacjenci powinni być poddawani regularnej obserwacji. Zaleca się stosowanie domowego monitorowania w celu uzyskania stałej kontroli INR.

6.1 Szczególne grupy pacjentów

Ze względu na brak przeprowadzonych badań nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania protezy zastawki serca On-X w przypadku następujących szczególnych populacji pacjentów:

- kobiety ciężarne;
- kobiety karmiące piersią;
- pacjenci z chronicznym zapaleniem wsierdza;
- pacjenci wymagający wymiany zastawki płucnej lub trójdzielnej.

7. ROZMOWA Z PACJENTEM

- Pacjentom z protezami zastawek poddawanych zabiegom stomatologicznym lub innym procedurom, które mogą prowadzić do wystąpienia bakteriami, należy profilaktycznie podać antybiotyki.
- Pacjenci wymagają terapii antykoagulacyjnej lub terapii antykoagulacyjno-przeciwplatekowej.
- Należy zalecać pacjentom, aby wypełnili kartę identyfikacyjną dostarczoną przez producenta i zawsze mieli ją przy sobie.

8. POSTAĆ HANDLOWA

8.1 Dostępne modele i rozmiary

Proteza zastawki serca On-X dostępna jest w 3 konfiguracjach pierścienia do wszycia aortalnego i 2 mitralnego.

Wszystkie konfiguracje aortalne dostępne są w rozmiarach 19, 21, 23, 25 oraz 27/29 mm. Standardowy pierścień do wszycia mitralnego dostępny jest w rozmiarach 23, 25, 27/29 i 31/33 mm, zaś pierścień do wszycia mitralnego Conform-X dostępny jest wyłącznie w rozmiarze 25/33 mm.

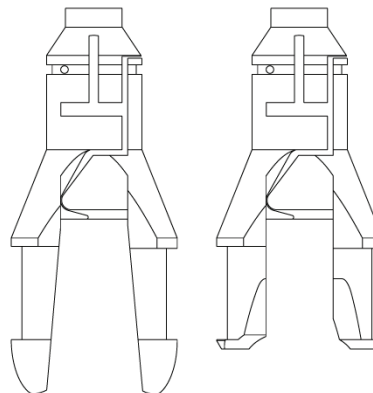
Zastawki aortalne w rozmiarach 19 mm do 25 mm przeznaczone są do umiejscowienia protezy nad pierścieniem tkankowym lub w jego obrębie, zaś rozmiar 27/29 mm przeznaczony jest do wszycia wewnątrz pierścienia tkankowego. Wszystkie rozmiary zastawek mitralnych przeznaczone do wszycia pierścienia w pozycji ponad pierścieniem tkankowym.

Zastawki aortalne dostępne są ze standardowymi lub przedłużonymi uchwytami (Rysunek 2).

Specyfikacje dotyczące wymiarów i modeli dostępnych rozmiarów protez zastawek serca On-X wymienione są

Rysunek 2: Standardowe lub przedłużone uchwyty zastawek aortalnych

Uchwyt przedłużony Uchwyt standardowy



w Tabeli 1 oraz na Rysunku 1. Symbol SZ mm podany na etykietach opakowania i pojemnika oraz karcie rejestracyjnej implantu odnosi się do średnicy pierścienia tkankowego zastawki w milimetrach.

8.2 Opakowanie

Proteza zastawki serca dostarczana jest jako produkt jałowy, zamocowany na uchwycie w podwójnie uszczelnionym plastikowym pojemniku. W skład opakowania wchodzi następujące elementy:

- Zewnętrzne pudełko
- Karta dokumentacji medycznej pacjenta
- Plastikowy pojemnik z zastawką
- Karta rejestracyjna implantu
- Plastikowy uchwyt zastawki
- Etykieta z numerem seryjnym zastawki
- Instrukcja użytkowania

Instrumenty do implantacji protezy zastawki serca On-X dostarczane są osobno, jako produkty **NIEJAŁOWE**, które należy poddać oczyszczeniu i sterylizacji przed użyciem zgodnie z opisem w sekcji 8.5.

Tabela 1: Parametry zastawki On-X (milimetry)

Oznaczenie modelu			Średnica pierścienia		Zewnętrzna	Wysokość	Wysokość	Wewnętrzna
Uchwyt przedłużony	Uchwyt standardowy		tkankowego (mocowanie)	Wewnętrzna średnica ujęcia (D)	średnica pierścienia do wszycia (S)	profilu (zamknięty) (h)	profilu (otwarty) (H)	powierzchnia ujęcia (mm²)
		Rozmiar/Rodzaj	(A)					
ONXAE-19*	ONXA-19	19 Aortalna	19	17,4	23	10,8	13,3	228
ONXAE-21*	ONXA-21	21 Aortalna	21	19,4	26	11,9	14,7	284
ONXAE-23*	ONXA-23	23 Aortalna	23	21,4	29	13,1	16,1	344
ONXAE-25*	ONXA-25	25 Aortalna	25	23,4	32	14,2	17,8	411
ONXAE-27/29*	ONXA-27/29	27/29 Aortalna	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-19*	ONXAC-19*	19 Conform-X Aortalna	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXACE-21*	ONXAC-21*	21 Conform-X Aortalna	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXACE-23*	ONXAC-23*	23 Conform-X Aortalna	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXACE-25*	ONXAC-25*	25 Conform-X Aortalna	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXACE-27/29*	ONXAC-27/29*	27/29 Conform-X Aortalna	27-29	23,4	36	14,2	17,8	411
ONXANE-19*	ONXAN-19*	19 Anatomiczna Aortalna	19	17,4	27	10,8	13,3	228
ONXANE-21*	ONXAN-21*	21 Anatomiczna Aortalna	21	19,4	30	11,9	14,7	284
ONXANE-23*	ONXAN-23*	23 Anatomiczna Aortalna	23	21,4	33	13,1	16,1	344
ONXANE-25*	ONXAN-25*	25 Anatomiczna Aortalna	25	23,4	34	14,2	17,8	411
ONXANE-27/29*	ONXAN-27/29*	27/29 Anatomiczna Aortalna	27/29	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXM-23**	23 Mitralna	23	21,4	31	13,1	16,1	344
	ONXM-25	25 Mitralna	25	23,4	33	14,2	17,8	411
	ONXM-27/29	27/29 Mitralna	27-29	23,4	34	14,2	17,8	411
	ONXM-31/33	31/33 Mitralna	31-33	23,4	36	14,2	17,8	411
	ONXMC-25/33	Mitralna Conform-X	25-33	23,4	39	14,2	17,8	411

*Niedostępne na wszystkich rynkach **Niedostępne w Stanach Zjednoczonych Informacje o miejscu pomiaru średnicy znajdują się na Rysunku 1. Podane wartości są nominalne w zakresie tolerancji.

8.3 Przechowywanie

Protezy zastawki serca On-X zostały zakwalifikowane jako produkt o maksymalnym czasie przechowywania wynoszący 5 lat od daty produkcji w przypadku opakowań z odkręcanym wieczkiem lub 6 lat dla opakowań z odklejającym wieczkiem. Data ważności sterylności protez zastawek sercowych On-X podana jest na etykiecie opakowania zewnętrznego. Zaleca się kontrolę zapasu magazynowego, aby zapewnić, że protezy będą wszczepiane przed upływem daty ważności. Celem ochrony zastawki należy przechowywać ją w opakowaniu zewnętrznym do chwili użycia. Produkt należy przechowywać w czystym, chłodnym i suchym miejscu.

8.4 Akcesoria

Proteza zastawki sercowej On-X jest przeznaczona do użytku wyłącznie z instrumentami On-X firmy On-XLTl. Wszystkie instrumenty, sprzedawane osobno, dostarczane są w zestawach zawierających przymiar, rotator, rękojeść instrumentu oraz tester ruchomości płatka. Instrumenty te są wielokrotnego użytku.

PRZESTROGA: Przymiar oraz rękojeść instrumentu składają się z części metalicznych, które są giętke. Wielokrotne zginanie tych obszarów może prowadzić do zmęczenia materiału i pęknięcia. Aby uniknąć pęknięcia narzędzia w trakcie korzystania, przed oraz po każdym zgięciu trzonu należy przeprowadzić inspekcję pod kątem pęknięć. Przymiar i/lub rękojeść instrumentu należy wycofać i zastąpić nowym egzemplarzem, jeśli na powierzchni metalicznej pojawią się pęknięcia zmęczeniowe. W celu zamówienia zamienników należy skontaktować się z działem obsługi klienta On-XLTl.

PRZESTROGA: Testery ruchomości płatka oraz rotatory są elastyczne, jednak nie są przeznaczone do zginania i stworzenia trwałego odkształcenia.

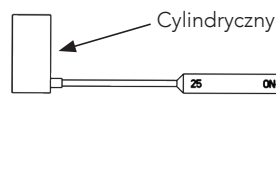
Przymiar

Przymiar używany jest do pomiaru średnicy pierścienia tkankowego po przygotowaniu do implantacji. Przymiar zbudowany jest ze zginanego na obu końcach trzonu. Przymiary dla zastawek o rozmiarach 19 mm do 25 mm mają kształt cylindryczny, a dla rozmiarów 27/29 mm oraz 31/33 stożkowy (Rysunek 3a i 3b). Tabela 2 ułatwia wybór przymiaru.

Przymiar replikujący

Dostępne są repliki przymiarów dla zastawek aortalnych we wszystkich rozmiarach (Rysunek 3a). Służą one do modelowania profilu standardowej zastawki aortalnej On-X. Stosowane są one po przymiarach konfiguracji pierścienia do obszycia standardowego, Conform-X oraz anatomicznego w celu zapewnienia dopasowania zastawki aortalnej bez powstania niedrożności w tętnicach wieńcowych. Przymiary replikujące aortalne w rozmiarach od 19 mm do 25 mm przeznaczone są do modelowania implantacji w obrębie lub ponad pierścieniem tkankowym. Przymiar replikujący aortalny w rozmiarze 27/29 mm przeznaczony jest do modelowania implantacji w obrębie pierścienia tkankowego.

Rysunek 3a: Przymiar i przymiar replikujący



Rysunek 3b: Przymiar

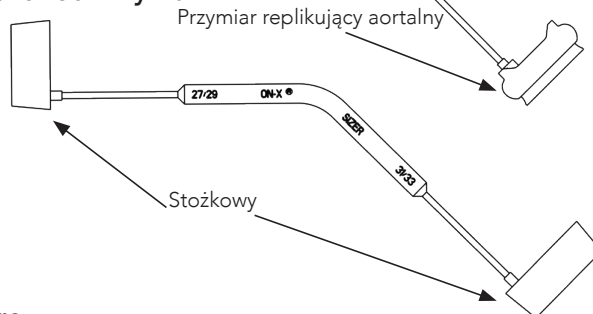


Tabela 2: Wybór przymiaru – bez względu na typ uchwytu aortalnego

Rozmiar	Typ zastawki	Wybór przymiaru		Pozycja pierścienia do wszywania
		Typ przymiaru	Użyć przymiar o kształcie zastawki	
19	Aortalna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
21	Aortalna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
23	Aortalna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
25	Aortalna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
27/29	Aortalna	Stożkowy	TAK	W obrębie pierścienia
19*	Aortalna Conform-X	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
21*	Aortalna Conform-X	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
23*	Aortalna Conform-X	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
25*	Aortalna Conform-X	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
27/29*	Aortalna Conform-X	Stożkowy	TAK	W obrębie pierścienia
19*	Aortalna Anatomiczna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
21*	Aortalna Anatomiczna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
23*	Aortalna Anatomiczna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
25*	Aortalna Anatomiczna	Cylindryczny	TAK	W obrębie/ponad pierścieniem
27/29*	Aortalna Anatomiczna	Stożkowy	TAK	W obrębie pierścienia
23*	Mitralna	Cylindryczny	NIE	Ponad pierścieniem
25	Mitralna	Cylindryczny	NIE	Ponad pierścieniem
27/29	Mitralna	Stożkowy	NIE	Ponad pierścieniem
31/33	Mitralna	Stożkowy	NIE	Ponad pierścieniem
25/33	Mitralna Conform-X	Cylindryczny lub stożkowy	NIE	Ponad pierścieniem

*Niedostępne na wszystkich rynkach

Rękojeść instrumentu

Rękojeść instrumentu (Rysunek 4) ułatwia utrzymanie zastawki lub rotatora w trakcie zabiegu. Rękojeść instrumentu składa się z uchwytu, zginałnego trzonu oraz końcówki.

Rotator

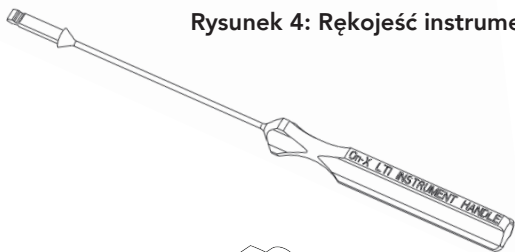
Rotator zastawki (Rysunek 5) stosowany jest do zmiany położenia zastawki in situ i może być wykorzystany do oszacowania ruchomości listka. Rotator zbudowany jest z plastikowej główki z umieszczonym na środku testerem ruchomości płatków i przymocowanej rękojeści.

Rotatora można używać także bez zamocowanej rękojeści instrumentu. W celu przymocowania rotatora do rękojeści instrumentu należy umieścić końcówkę rękojeści instrumentu bezpośrednio w otworze na końcu rotatora. Rotator zablokuje się w położeniu końcowym po zastosowaniu niewielkiej siły.

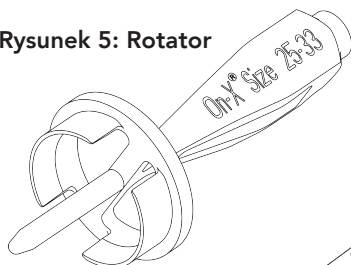
Tester ruchomości płatków

Tester ruchomości płatków (Rysunek 6) to elastyczny pręt o stożkowych zakończeniach. Tester ruchomości płatków używany jest do delikatnego poruszenia płatków w celu upewnienia się, że płatki zamykają się i otwierają swobodnie.

Rysunek 4: Rękojeść instrumentu



Rysunek 5: Rotator



Rysunek 6: Tester ruchomości płatków



8.5 Czyszczenie i sterylizacja akcesoriów

Instrumenty do wszczepiania protezy zastawki serca On-X dostarczane są osobno, jako produkty NIEJAŁOWE, które należy poddać oczyszczeniu i sterylizacji przed użyciem. Należy stosować standardowe procedury szpitalne dotyczące czyszczenia narzędzi chirurgicznych. Uwaga: instrumenty metaliczne wykonane są z tytanu. Instrumenty plastikowe wykonane są z polifenylenosulfonu. Materiały wykorzystane do produkcji instrumentów odporne są na standardową sterylizację parową oraz szybką (flash) sterylizację parową.

OSTRZEŻENIE: Narzędzia NIE są dostarczane w stanie jałowym. Przed każdym użyciem należy je dokładnie oczyścić i poddać sterylizacji.

OSTRZEŻENIE: NIE wyjaławiać narzędzi inną metodą sterylizacji niż parowa. Stosowanie innych metod sterylizacji może prowadzić do uszkodzenia niektórych elementów.

OSTRZEŻENIE: Rotator należy zdjąć z rękojeści po użyciu lub przed przystąpieniem do czyszczenia. Aby zdjąć rotator z rękojeści instrumentu, należy użyć większej siły niż przy zakładaniu.

9. WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STOSOWANIA PRODUKTU

OSTRZEŻENIE: NIE stosować protezy zastawki serca On-X, jeśli:

- proteza została upuszczona, uszkodzona lub użyta w jakikolwiek inny niewłaściwy sposób;
- upłynęła data ważności;
- plomba gwarantująca nienaruszalność opakowania jest uszkodzona;
- numer seryjny na etykiecie nie odpowiada numerowi seryjnemu podanemu na etykiecie pojemnika.

9.1 Szkolenia lekarzy

Do wszczepiania protezy zastawki serca On-X nie jest wymagane specjalne szkolenie. Techniki implantacji niniejszej protezy są podobne do stosowanych podczas wszczepiania jakichkolwiek mechanicznych protez zastawki serca.

9.2 Sterylizacja i ponowna sterylizacja

Proteza zastawki serca On-X dostarczana jest jako produkt jałowy. Nie używać zastawki, jeśli data ważności sterylności upłynęła lub gdy w chwili wyjmowania z opakowania zewnętrznego pojemnik za zastawką jest uszkodzony lub bariera sterylności została naruszona. Aby zamówić zwrot i wymianę zastawki, należy skontaktować się z działem obsługi klienta On-XLTI.

OSTRZEŻENIE: Jeżeli w trakcie operacji zastawka zostanie wyjęta z pojemnika, ale nie użyta, nie wolno jej pakować ponownie ani poddawać sterylizacji.

W takim przypadku zastawkę należy zwrócić do On-XLTI. Przed zwrotem należy skontaktować się z działem obsługi klienta w celu uzyskania informacji.

OSTRZEŻENIE: Nie sterylizować ponownie protezy zastawki serca On-X.

9.3 Instrukcje dotyczące obchodzenia się z produktem i jego przygotowywania

PRZESTROGA: Stosować wyłącznie instrumenty On-X firmy On-XLTI przeznaczone do użytku z protezą zastawki serca. Podczas wybierania rozmiaru zastawki należy używać wyłącznie przymiarów protez zastawek serca On-X firmy On-XLTI. Przymiary innych producentów mogą prowadzić do wyboru niewłaściwej zastawki.

PRZESTROGA: Unikać stykania powierzchni węglowych zastawki z palcami w rękawicach lub jakimkolwiek urządzeniem metalicznym lub ściernym. Może to prowadzić do powstania uszkodzeń niewidocznych nieuzbrojonym okiem na powierzchni zastawki serca, a to z kolei może doprowadzić do przyspieszonej dysfunkcji strukturalnej zastawki, zerwania płatków lub stanowić ognisko tworzenia skrzepiny.

PRZESTROGA: Unikać uszkodzenia protezy poprzez wywieranie zbyt nadmiernego nacisku na powierzchnię ujścia lub płatków.

Pielęgnowanie operacyjna

1. Sprawdzić datę ważności podaną na pudełku zewnętrznym.

OSTRZEŻENIE: NIE używać protezy zastawki serca On-X po upływie daty ważności. W przypadku, gdy zastawka nie zostanie użyta, a plastikowe opakowanie nie ulegnie zniszczeniu oraz nie minie data ważności sterylności, zastawkę należy zwrócić firmie On-XLTI.

2. Pojemnik z zastawką i pozostałą zawartość wyjąć z pudełka zewnętrznego. Sprawdzić, czy pojemnik nie jest uszkodzony.

OSTRZEŻENIE: NIE używać protezy zastawki serca On-X, jeśli proteza została upuszczona, uszkodzona lub użyta w jakikolwiek inny niewłaściwy sposób. W przypadku wykrycia uszkodzenia, należy użyć innej zastawki i zaplanować zwrot, kontaktując się z działem obsługi klienta firmy On-XLTI.

3. Wypełnić kartę rejestracyjną implantu tak dokładnie, jak wymaga tego prawo lokalne i jak najwcześniej odesłać ją do firmy On-XLTI. Pozwoli to na wpisanie pacjenta do bazy danych, co może mieć w przyszłości istotne znaczenie w przypadku komunikatów związanych z zastawką. Przekazać pacjentowi kartę dokumentacji medycznej pacjenta lub umieścić ją w kartotece pacjenta.

4. Otwieranie pojemnika zewnętrznego

Opakowania z odkręcanym wieczkiem: Przekręcić wieczko w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara do zatrzymania, a następnie zdjąć wieczko z pojemnika (Rysunek 7a).

Opakowanie z wieczkiem odklejającym Tyvek®: Chwycić za róg wieczka i odciągnąć w kierunku środka pojemnika (Rysunek 8a). Kontynuować odrywanie, aż do całkowitego oderwania wieczka z pojemnika.

5. Instrumentariuszka może usunąć wewnętrzny pojemnik jałowy z zewnętrznego opakowania, podnosząc zakładki przymocowane do górnej części pojemnika wewnętrznego (Rysunek 7b lub Rysunek 8b). Pojemnik wewnętrzny umieścić na tacy. Pojemnik wewnętrzny można także umieścić w polu jałowym, ostrożnie odwracając pojemnik zewnętrzny nad pole jałowe (Rysunek 7c lub 8c) tak, aby pojemnik wewnętrzny wysunął się w pole jałowe.

Instrumentariuszka/chirurg:

1. Sprawdzić plombę zabezpieczającą pojemnik wewnętrzny.

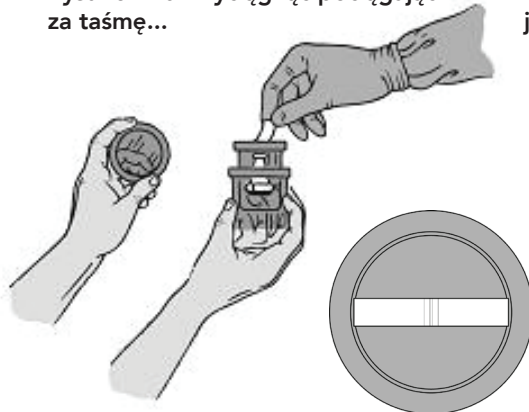
OSTRZEŻENIE: NIE używać protezy zastawki serca On-X, jeśli plomba gwarantująca nienaruszalność opakowania jest przerwana. W przypadku stwierdzenia uszkodzenia plomby należy użyć innej zastawki i zaplanować zwrot, kontaktując się z działem obsługi klienta firmy On-XLTI.

Opakowania z odkręcanym wieczkiem

Rysunek 7a. Odkręcanie wieczka zewnętrznego



Rysunek 7b. Wyciągnąć pociągając za taśmę...



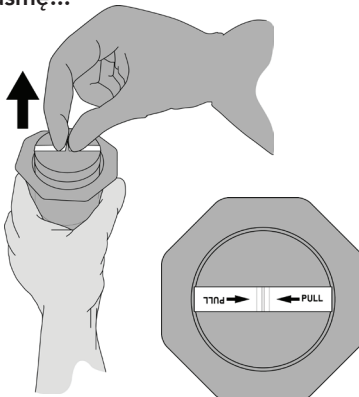
Rysunek 7c. ...lub odwrócić w polu jałowym

**Opakowania z odrywającym wieczkiem**

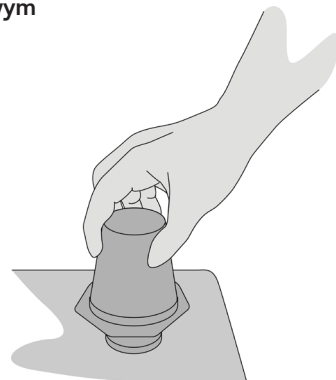
Rysunek 8a. Odrywanie wieczka zewnętrznego



Rysunek 8b. Wyciągnąć pociągając za taśmę...



Rysunek 8c. ...lub odwrócić w polu jałowym



2. Otworzyć pojemnik wewnętrzny, delikatnie odkręcając wieczko, aż do przerwania plomb (Rysunek 9) i podnieść wieczko.
3. Wcisnąć końcówkę rękojeści instrumentu do otworu w uchwycie zastawki do momentu zamocowania (Rysunek 10). Delikatnie wyjąć zastawkę z pojemnika i zsunąć płytkę uchwytu z uchwytu.

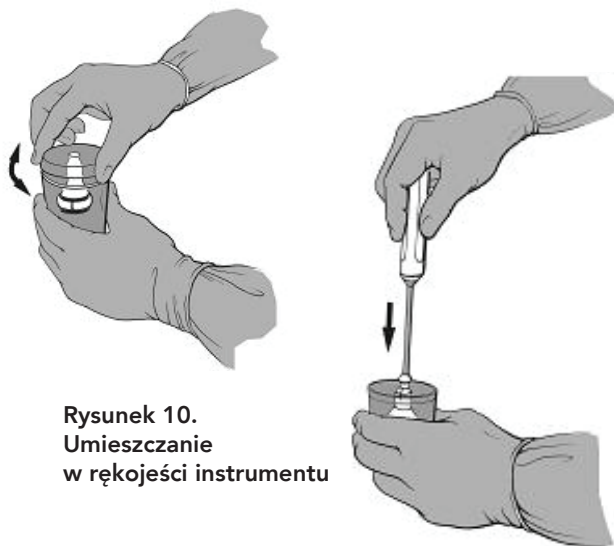
Ręką w rękawicy ostrożnie chwycić z pierścienia do obszycia i delikatnie obrócić rękojeść instrumentu w dowolnym kierunku. Zastawka powinna swobodnie obracać się w pierścieniu do obszycia. Test obrotu należy zakończyć zestawiając znacznik orientacyjny z osią.

OSTRZEŻENIE: NIE używać protezy zastawki serca On-X, jeśli zastawka nie obraca się swobodnie. Należy użyć innej zastawki i zaplanować zwrot, kontaktując się z działem obsługi klienta firmy On-XLTI.

4. Sprawdzić zgodność numeru seryjnego na etykiecie z numerem podanym na opakowaniu zewnętrznym.

OSTRZEŻENIE: NIE używać protezy zastawki serca On-X, jeśli numer seryjny na etykiecie nie odpowiada numerowi seryjnemu podanemu na etykiecie pojemnika. Należy użyć innej zastawki i zaplanować zwrot, kontaktując się z działem obsługi klienta firmy On-XLTI.

Rysunek 9. Otwieranie pojemnika wewnętrznego



Rysunek 10.
Umieszczanie
w rękojeści instrumentu

5. Odczepić etykietę z numerem seryjnym, obcinając szew mocujący do zastawki. Po usunięciu, jeśli zachodzi taka potrzeba, etykietę można użyć do zbadania sterylności przy użyciu standardowej metody na obecność kultur bakterii.
6. Zastawka jest gotowa do implantacji. W celu ułatwienia pozycjonowania podczas implantacji trzon rękojeści można zgiąć chwytając za oba końce rękojeści. Nie dotykać zastawki.

OSTRZEŻENIE: NIE używać zastawki jako dźwigni przy zginaniu rękojeści urządzenia. Może to uszkodzić zastawkę i prowadzić do wady mechanicznej.

9.4 Implantacja urządzenia

OSTRZEŻENIE: Wszystkie instrumenty należy oczyścić i poddać sterylizacji przed użyciem zgodnie z instrukcjami.

Dobór rozmiaru

Do przymiaru pierścienia używać wyłącznie przymiarów do protezy zastawki serca On-X. Przymiary posiadają zakończenia cylindryczne, stożkowe oraz aortalne. Aby ułatwić wybór przymiaru, należy zapoznać się z Tabłą 2.

Przymiary o zakończeniu cylindrycznym odpowiadają zastawkom o rozmiarach od 19 mm do 25 mm. Przymiary o zakończeniu stożkowym odpowiadają zastawkom o rozmiarach 27/29 mm i 31/33 mm. Te rodzaje przymiarów mogą być używane do zastawek aortalnych i mitralnych.

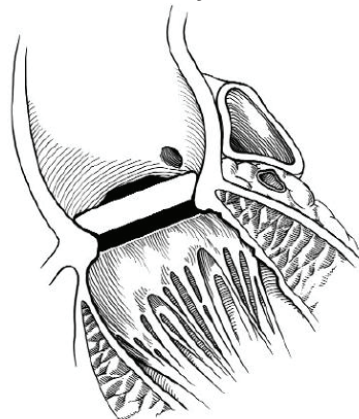
Odpowiedni rozmiar zastawki określa się poprzez uzyskanie odpowiedniego, nie zbyt ciasnego dopasowania przymiaru do rozmiaru pierścienia tkankowego. Po uzyskaniu dopasowania, odpowiadający rozmiar zastawki widoczny jest na identyfikatorze przymiaru. Zastawkę mitralną serca On-X Conform-X można używać, jeśli odpowiednie dopasowanie uzyskano w rozmiarze lub pomiędzy 25 mm a 33 mm.

Dostępne są repliki przymiarów dla zastawek aortalnych we wszystkich rozmiarach. W przypadku zastawek aortalnych w rozmiarach od 19 mm do 25 mm, repliki przymiarów zastawek aortalnych używane są do zweryfikowania, czy zastawka aortalna zostanie odpowiednio ustawiona w pierścieniu powodowania niedrożności tętnic wieńcowych. Rozmiary zastawek aortalnych w rozmiarach 19 mm do 25 mm w konfiguracji z pierścieniem standardowych, Conform-X oraz anatomicznym przeznaczone są do osadzenia wewnątrz pierścienia tkankowego tak, aby odsłonięte ujście węglowe osadzone było na pierścieniu włóknistym, a pierścień znajdował się w pozycji nad lub wewnątrz pierścienia tkankowego (Rysunek 11).

OSTRZEŻENIE: NIE przymierzać pierścienia do obszycia o rozmiarach zastawki od 19 mm do 25 mm zamiarem umieszczenia go w obrębie pierścienia tkankowego.

Zastawki w konfiguracji z pierścieniem do obszycia standard, Conform-X i anatomicznym w rozmiarze 27/29 mm przeznaczone są do umieszczenia w pozycji wewnątrz pierścienia, a towarzyszące im przymiary replikujące służą do imitowania takiego położenia.

Rysunek 11. Aortalne przymiary replikujące służą do weryfikacji zastawki aortalnej



Wszystkie zastawki mitralne, w tym proteza mitralnej zastawki serca Conform-X On-X, przeznaczone są do umieszczania w pozycji ponad pierścieniem tkankowym (Rysunek 12).

PRZESTROGA: Należy unikać wszczepiania zastawek o zbyt dużych wymiarach. Może to zaburzyć funkcjonowanie zastawki.

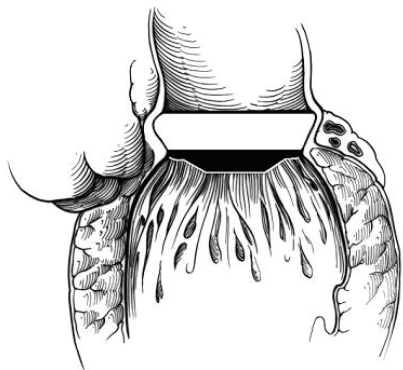
9.5 Techniki szycia

Techniki szycia różnią się w zależności od preferencji chirurga i stanu pacjenta. Zastawka aortalna zaprojektowana jest do wszywania tak, aby pierścień włóknisty przylegał do rozwarcie ujścia. Panuje ogólny konsensus wśród chirurgów, że szew materacowy niewywołujący przerywany, z lub bez podkładek, zapewnia najlepsze uformowanie pierścienia tkankowego w stosunku do zewnętrznej powierzchni ujścia.

Zastawki mitralne z reguły implantuje się przy zastosowaniu szwu materacowego wywołującego z lub bez podkładek, chociaż użycie niewywołujących i ciągłych technik szycia także daje żądane efekty.

PRZESTROGA: W trakcie umieszczania zastawki należy upewnić się, że żaden materiał chirurgiczny ani struktury anatomiczne nie utrudniają ruchu płątka. Zdolność obrotu zastawki może mieć dodatni wpływ na uniknięcie nieprawidłowych zmian rezydualnych, które mogą mieć wpływ na ruch płątka.

Rysunek 12. Pozycja zastawki ponad pierścieniem



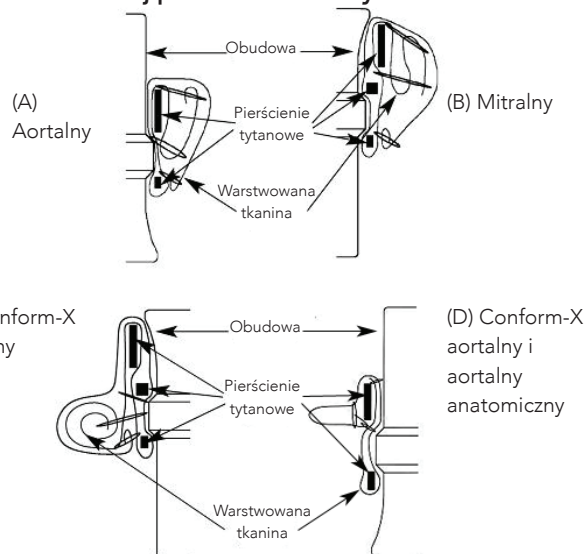
Nici należy przeprowadzić przez środkowy punkt pierścienia do obszycia. Pozwala to na zachowanie elastyczności pierścienia i dopasowanie do pierścienia tkankowego. Zapobiegnie to także dotknięciu igłą pierścieni tytanowych, które położone są wewnątrz pierścienia do obszycia (Rysunek 13). Znaczniki orientacyjne na pierścieniu do obszycia mogą posłużyć jako pomoc przy zakładaniu szwów.

PRZESTROGA: W przypadku anatomicznego pierścienia do obszycia szwy przy zakładaniu przy trzech komisurach muszą pokrywać się z trzema punktami orientacyjnymi na pierścieniu do wszywania.

Po założeniu wszystkich szwów zastawkę należy obniżyć do pierścienia tkankowego i zawiązać szwy. W przypadku zastawek aortalnych zaleca się, aby pierwsze 3 wiązania znajdowały się w równej odległości międzyspoidłowej i w połowie odległości pomiędzy komisurami w celu

stabilizacji zastawki w pierścieniu. Uchwyt wyjmowany jest z zastawki poprzez ostrożne nacięcie szwu ustalającego, jak pokazano na Rysunku 14, a następnie delikatne uniesienie uchwytu zastawki przy pomocy rękojeści.

Rysunek 13. Przekrój pierścienia do wszywania



OSTRZEŻENIE: Po wycofaniu uchwytu NIE umieszczać go ponownie w zastawce.

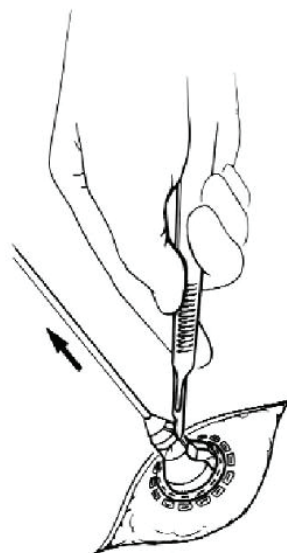
PRZESTROGA: Przecinać szwy blisko węzłów tak, aby odsłonięte końcówki szwów nie upośledziły ruchów płątka.

9.6 Ocena ruchu płątka i obrót zastawki

Testowanie ruchu płątka

Po umieszczeniu zastawki należy sprawdzić swobodny ruch płatków. Aby wykonać test ruchomości płątka, należy użyć testera ruchomości płatków lub próbnik rotatora, aby delikatnie poruszyć listki w celu sprawdzenia, czy otwierają się i zamykają swobodnie.

Rysunek 14. Wyjmowanie uchwytu zastawki



OSTRZEŻENIE: Do kontroli ruchomości listka używać wyłącznie testera ruchomości płatków On-X firmy On-XLT lub testera ruchomości listka znajdującego się na zakończeniu rotatora.

Obracanie

Jeśli listki nie poruszają się swobodnie, należy delikatnie obrócić zastawkę w dowolnym kierunku, do pozycji, w której nie ma wyczuwalnego zaburzenia ruchu płatków.

PRZESTROGA: Nie obracać zastawki, jeśli napotkano znaczący opór w trakcie rotacji. Moment siły wymagany do obrotu zastawki in-situ powinien być mniej więcej taki sam jak w przypadku testowania obrotu przed implantacją. Jeżeli wymagana jest wyraźnie większa siła, należy porzucić próbę obrotu. Jeżeli obrót jest wymagany, ale nie można go wykonać, należy wyjąć zastawkę.

Rotatora można używać także bez zamocowanej rękojeści instrumentu. Jeżeli zachodzi potrzeba, należy zamocować rękojeść instrumentu do rotatora wsuwając końcówkę rękojeści instrumentu do otworu znajdującego się na końcu rękojeści rotatora, aż zatrzaśnie się we właściwej pozycji zablokowania.

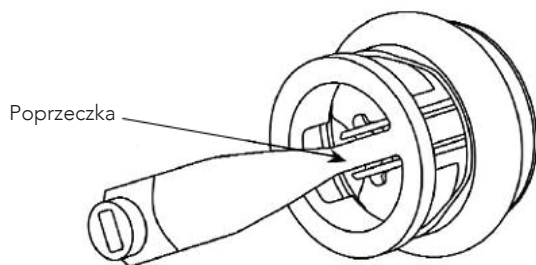
OSTRZEŻENIE: Do obracania zastawki in-situ należy używać wyłącznie rotatora On-X firmy On-XLT. Używać wyłącznie rotatory o odpowiednim rozmiarze. Użycie nieodpowiedniego rozmiaru rotatora może uszkodzić zastawkę.

Gdy tester ruchomości płatków rotatora znajdzie się pomiędzy płatkami, a poprzeczka wyrównana jest w stosunku do osi płatków zastawki, należy ostrożnie wprowadzić rotator zastawki do zastawki tak, aby osiadł w niej z łatwością (Rysunek 15).

PRZESTROGA: Podczas wprowadzania rotatora nie powinien wystąpić opór. W przypadku wycucia oporu należy zatrzymać rotator, wysunąć go i ponownie ustawić przed podjęciem kolejnej próby wprowadzenia rotatora.

Płatki należy poddać próbie ruchomości po obrocie. Jeżeli nie można uzyskać swobodnego ruchu płatków, należy wyjąć zastawkę.

Rysunek 15. Umieszczanie rotatora zastawki



9.7 Ustawienie zastawki

Aortalne:

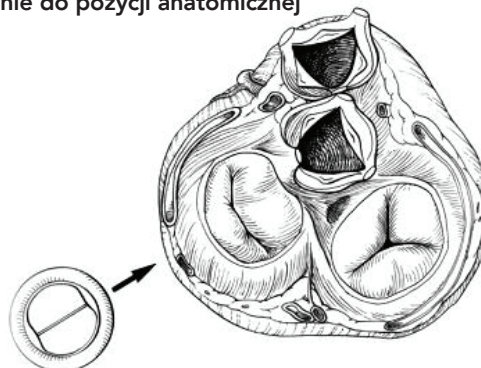
Badania kliniczne nie informują o preferowanej orientacji protezy aortalnej zastawki serca On-X w konfiguracji ze standardowym, Conform-X i anatomicznym pierścieniem do wszycia.

PRZESTROGA: Po wszczepieniu zastawki, należy wizualnie sprawdzić, czy ujścia tętnic wieńcowych są wolne od interferencji.

Mitralne:

Piśmiennictwo wskazuje, że oś zastawki mitralnej powinna zostać ustawiona przeciwnie do pozycji anatomicznej. Patrz Rysunek 16.

Rysunek 16. Oś zastawki mitralnej powinna być ustawiona przeciwnie do pozycji anatomicznej



Mitralna standardowa i Conform-X

10. INFORMACJE POOPERACYJNE

10.1 Bezpieczeństwo w środowisku rezonansu magnetycznego (MR)

Urządzenie warunkowo bezpieczne w środowisku MR:



Proteza zastawki serca On-X, mitralna proteza zastawki serca Conform-X, rozmiary 25-33*, zostały określone jako urządzenia warunkowo bezpieczne w środowisku MR (MR conditional) zgodnie z terminologią American Society for Testing and Materials (ASTM) International, oznaczenie: F2503-08. Standardowa praktyka znakowania wyrobów medycznych i innych produktów dla bezpieczeństwa w środowisku rezonansu magnetycznego. ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, PO Box C700, West Conshohocken, Pennsylvania.

Badania niekliniczne wykazały, że proteza zastawki mitralnej On-X Conform-X, rozmiar 25-33 jest warunkowo bezpieczna w środowisku MR. Badanie pacjenta bezpośrednio po wszczepieniu zastawki można wykonać bezpiecznie w następujących warunkach:

Statyczne pole magnetyczne:

- Statyczne pole magnetyczne o indukcji magnetycznej równej 3 T lub mniej
- Maksymalny gradient przestrzenny pola magnetycznego równy lub mniejszy 720 Gaussów/cm

Nagrzewanie związane z obrazowaniem techniką MR:

Podczas testowania w warunkach nieklinicznych, proteza zastawki serca On-X, proteza zastawki mitralnej Conform-X, rozmiary 25-33, generowały następujący wzrost temperatury dla 15 minut skanowania MR (tzn. dla sekwencji impulsów) w systemie MR o mocy 3 T

(3T/128 MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI):

Najwyższa zmiana temperatury +1,6 °C

W związku z powyższym, eksperymenty pod kątem nagrzewania związanego z obrazowaniem techniką MR dla protez zastawki mitralnej serca On-X Conform-X, rozmiar 25-33 przy indukcji magnetycznej równej 3T z zastosowaniem cewki RF nadawczo-odbiorczej do obrazowania całego ciała, w systemie MR, w których uśredniony współczynnik absorpcji właściwej dla całego ciała (SAR) był na poziomie 2,9 W/kg (t.j. powiązany z uśrednioną dla całego ciała zmierzoną kalorymetrycznie wartością 2,7 W/kg), wskazywały, że najwyższy stopień nagrzewania mającego miejsce w związku z tymi konkretnymi warunkami był mniejszy lub równy +1,6 °C.

Informacje o artefaktach:

Jakość obrazu MR może ulec pogorszeniu, jeżeli obszar badania leży w tym samym miejscu lub jest położony względnie blisko protezy zastawki mitralnej On-X Conform-X w rozmiarze 25-33. Stąd też niezbędnym może się okazać optymalizowanie parametrów obrazowania MR w celu skompensowania obecności tego urządzenia.

*Dane związane z obrazowaniem techniką MR odnoszą się do wskazanej największej zastawki sercowej oraz wszystkich mniejszych rozmiarów wykonanych z podobnych materiałów.

Sekwencja impulsów	Rozmiar zaniku sygnału (mm2)	Orientacja płaszczyzny
T1-SE	1 090	Równoległa
T1-SE	686	Prostopadła
GRE	1 478	Równoległa
GRE	1 014	Prostopadła

10.2 Zwrot produktu

Zwrot jakiegokolwiek produktu jest możliwy po uprzednim uzyskaniu autoryzacji działu obsługi klienta firmy On-XLTI. Aby uzyskać odpowiedź na pytania związane z zastawkami lub w celu uzyskania autoryzacji zwrotu, należy skontaktować się z działem obsługi klienta.

Licencja na podstawie patentów US nr 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; zaakceptowane zgłoszenie patentowe o nr 09/010,449; zaakceptowane zgłoszenie patentowe o nr 09/224,816; pozostałe pozwolenia i patenty oczekują.

11. INFORMACJE DLA PACJENTÓW

11.1 Rejestracja pacjenta

Do opakowania każdej zastawki dołączona jest karta dokumentacji medycznej pacjenta oraz karta rejestracyjna implantu. Firma On-XLTI wymaga, aby po wszczepieniu zastawki karta została niezwłocznie wypełniona, a kopia odesłana do działu obsługi klienta firmy On-XLTI. W przypadku wielu implantów zastawek należy wypełnić kartę każdej zastawki. Firma On-XLTI wykorzysta te dane na wypadek potrzeby powiadomienia oraz jako pomoc przy uzupełnianiu zasobów szpitala. Wszystkie dane pacjenta pozostają ściśle poufne. Jeśli jest to dozwolone w myśl przepisówprawa, prośba o przekazanie informacji identyfikujących pacjenta może zostać odrzucona.

11.2 Karta dokumentacji medycznej pacjenta

Wraz z protezą dostarczana jest karta dokumentacji medycznej pacjenta. Należy zachęcić pacjentów do uzupełnienia karty i noszenia jej stale przy sobie.

11.3 Podręcznik dla pacjenta

Firma On-XLT udostępnia podręcznik dla pacjenta, który lekarz prowadzący może przekazać pacjentowi przed wypisaniem. Kopie podręcznika dostępne są na zamówienie i u przedstawiciela handlowego firmy On-XLTI.

12. WYŁĄCZENIE ODPOWIEDZIALNOŚCI Z TYTUŁU GWARANCJI

W związku z komplikacjami wymienionymi uprzednio, które mogą pojawić się w wyniku użycia protezy zastawki serca oraz możliwości wystąpienia uszczerbków na zdrowiu przed, w trakcie lub po wszczepieniu, również wymienione powyżej, firma On-XLTI odpowiada jedynie za zgodność produktu ze standardowymi specyfikacjami On-XLTI. Firma On-XLTI nie udziela żadnej innej gwarancji związanej z funkcjonowaniem produktu w trakcie użycia. Firma On-XLTI nie ponosi żadnego ryzyka związanego z użyciem niniejszego produktu. Całkowite ryzyko związane z użyciem produktu spoczywa na nabywcy. Firma On-XLTI nie udziela żadnych innych gwarancji związanych z produktem, jawnych lub domniemanych, obejmujących między innymi gwarancje dotyczące zbywalności lub przydatności produktu do określonego celu. Firma On-XLTI nie jest odpowiedzialna za żadne bezpośrednie, wyjątkowe, wynikowe lub przypadkowe szkody, urazy lub wydatki związane z użyciem niniejszego produktu. Żadna strona nie ma prawa do zmiany powyższych warunków ani do związania firmy On-XLTI dodatkową odpowiedzialnością lub rękojmią w związku z użyciem produktu.

ZAŁĄCZNIK A

Informacje kliniczne wymagane przez FDA (USA)

1. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W trakcie europejskich badań przed wprowadzeniem produktu do obrotu zaimplantowano ogółem 184 aortalne protezy zastawek On-X u 184 pacjentów w 11 ośrodkach. Średni okres obserwacji wyniósł 2,2 lata (zakres od 0 do 4,0 lat), co daje w sumie 411,8 pacjentolat. W pozycji mitralnej wszczepiono 229 zastawek u 229 pacjentów w 16 ośrodkach. Średni okres obserwacji dla zastawek mitralnych wyniósł 1,8 roku (zakres od 0 do 4,5 lat), co daje w sumie 417,9 pacjentolat.

W przypadku pacjentów z zastawkami aortalnymi doszło w sumie do 7 zgonów w trakcie badań, spośród których 2 zostały określone jako mające związek z zastawką. Przyczynami zgonów powiązanych z zastawką aortalną były wczesne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (1 pacjent) oraz nagły, niewyjaśniony zgon (1 pacjent). W przypadku pacjentów z zastawkami mitralnymi doszło w sumie do 18 zgonów w trakcie badań, spośród których 3 zostały określone, jako mające związek z zastawką. Przyczynami zgonów powiązanych z zastawką mitralną były wczesne, niekontrolowane krwawienie (1 pacjent) oraz nagły, niewyjaśniony zgon (2 pacjentów).

1.1 Zaobserwowane zdarzenia niepożądane

W badaniach klinicznych odnotowano zdarzenia niepożądane przedstawione w Tabelach 3 i 4.

2. BADANIA KLINICZNE

2.1 Badania przed wprowadzeniem produktu do obrotu

Badania kliniczne przed wprowadzeniem protez zastawek sercowa On-X miały na celu zbadanie bezpieczeństwa i efektywności zastawek w przypadku przeszczepu zastawek aortalnych i mitralnych. Pacjenci wymagający wymiany zastawki aortalnej serca zostali włączeni w latach od 1996 roku do 2000 roku w 11 ośrodkach do międzynarodowego, wieloośrodkowego, nierandomizowanego, prospektywnego badania klinicznego z kontrolą retrospektywną.

Pacjenci wymagający wymiany zastawki mitralnej serca zostali włączeni w latach od 1996 roku do 2001 roku w 16 ośrodkach do międzynarodowego, wieloośrodkowego, nierandomizowanego, prospektywnego badania klinicznego z kontrolą retrospektywną.

Kohorta pacjentów wymagająca wymiany zastawki aortalnej liczyła 184 pacjentów (121 mężczyzn, 63 kobiet), w wieku od 20 do 80 lat (średnia wieku 60,2 lat). Łączny czas obserwacji wyniósł 411,8 pacjentolat ze średnim czasem obserwacji 2,2 lata (SD = 0,8 roku, zakres = 0 do 4,0 lat). Kohorta pacjentów wymagająca wymiany zastawki mitralnej liczyła 229 pacjentów (86 mężczyzn, 143 kobiet), w wieku od 21 do 78 lat (średnia wieku 59,2 lat). Łączny czas obserwacji wyniósł 417,9 pacjentolat ze średnim czasem obserwacji 1,8 lata (SD = 1,3 roku, zakres = 0 do 4,5 lat). W Tabelach 5 i 6 przedstawiono dane demograficzne pacjentów przed operacją i w momencie wykonania operacji. Wykres 1 przedstawia zestawienie liczby zaimplantowanych pacjentów z czasem obserwacji. W Tabeli 7 przedstawiono informacje dotyczące implantów pod względem rozmiaru, w tym liczbę pacjentów z implantem oraz liczbę pacjentolat.

Komplikacje zaobserwowane w badaniach prospektywnych stanowiły punkty końcowe dotyczące

bezpieczeństwa; w celu potwierdzenia lub zaprzeczenia obecności pewnych komplikacji stosowano badania krwi. Wyniki bezpieczeństwa zawarto w Tabelach 3 i 4. Za punkty końcowe skuteczności przyjęto klasyfikację Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA) i oceny echokardiograficzne. Dane NYHA oraz wyniki badań krwi zgromadzono przez operację, w trakcie operacji oraz po operacji w okresie od 3 do 6 miesięcy, rok po operacji, a następnie corocznie. Dane hemodynamiczne zebrano wraz z wypisem pacjenta oraz po upływie roku. W Tabelach 8 i 9 przedstawiono wyniki skuteczności.

2.2 Badania niższego poziomu przeciwwzakrzepowego po wprowadzeniu do obrotu

Prospektywne, zrandomizowane badanie kliniczne nad przeciwwzakrzepliwością On-X (PROACT) miało na celu ocenę bezpieczeństwa i efektywności leczenia pacjentów z wszczepioną protezą zastawki serca On-X przy zastosowaniu mniej agresywnego leczenia przeciwwzakrzepowego od obecnie zalecanego dla pacjentów z dwupłatkowymi mechanicznymi protezami zastawek przez wytyczne American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) lub American College of Chest Physicians (ACCP). Pierwsza grupa, która została włączona i poddana analizie została użyta do porównania standardowego leczenia przeciwwzakrzepowego w porównaniu z utrzymaniem docelowej wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) na poziomie 1,5 do 2,0 wśród pacjentów wysokiego ryzyka wymagających wymiany zastawki aortalnej (AVR).

Plan badania i dobór uczestników

Pacjenci wysokiego ryzyka AVR w badaniu PROACT zostali objęci badaniem klinicznym prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym, metodą jawną porównującym wyniki po zabiegu AVR z użyciem zastawki On-X. Wieloośrodkowe badanie przeprowadzono w 36 ośrodkach w Ameryce Północnej, z czego 35 ośrodków znajdowało się w Stanach Zjednoczonych, a jeden w Kanadzie. Do kohorty pacjentów wymagających wymiany zastawki aortalnej z wysokim ryzykiem wystąpienia zakrzepicy zastawki oraz zaburzenia zakrzepowo-zatorowego włączono 425 pacjentów. Włączanie do badania rozpoczęło się w czerwcu 2006 i zakończyło się dla grupy AVR wysokiego ryzyka w październiku 2009. Dla niniejszego raportu dostępne były dane obserwacyjne z okresu do 1 września 2014. Zgodnie z wytycznymi Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery (STS/AATS) dotyczącymi badań nad zastawkami, pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały częstość wystąpienia zakrzepicy zastawki, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia, ponownej operacji, eksplantacji oraz zgonu bez względu na przyczynę oraz zgonu związanego z zastawką. Równoważność pomiędzy 2 grupami miała zostać określona w oparciu o złożony punkt obejmujący zakrzepicę zastawki, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, krwawienia; margines równoważności wynosił 1,5% (bezwzględnie). Liczebność próby wyznaczono z zastosowaniem jednostronnego testu proporcji z błędem I rodzaju 0,05 i mocą 80% dla testu hipotezy równoważności.

Kryteria włączenia

Kryteria włączenia pacjenta były następujące:

1. Pacjenci ze wskazaniem klinicznym operacji wymiany wyłącznie zastawki aortalnej (aortic valve replacement, AVR)
2. Pacjenci z następującymi schorzeniami, które klasyfikowały pacjenta do grupy „wysokiego ryzyka”: przewlekłe migotanie przedsionków, frakcja wyrzutowa lewej komory < 30%, powiększona średnica lewego przedsionka > 50 mm, spontaniczne echokardiograficzne kontrastowanie w lewym przedsionku, naczyniowe niecharakterystyczne cechy patologiczne, zdarzenia neurologiczne, nadkrzepliwość (zdefiniowana poniżej), chirurgiczne leczenie tętniaka lewej lub prawej komory serca, brak odpowiedzi płytkowej na aspirynę lub kłopidogrel oraz kobiety w trakcie estrogenowej terapii zastępczej.
3. Jednoczasowe operacje kardiochirurgicznych, dozwolone były zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego, rekonstrukcja zastawki mitralnej lub trójdzielnej, wymiana aorty wstępującej oraz procedura Maze (labiryntowanie).
4. Pacjenci dorośli (co najmniej 18 lat)

Kryteria wykluczenia

Kluczowe kryteria wykluczenia były następujące:

1. Wymiana prawej zastawki
2. Podwójna (aortalna i mitralna) wymiana zastawki
3. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wsierdza w czasie implantacji
4. Upřednie potwierdzony lub podejrzany przypadek zaburzenia zakrzepowo-zatorowego lub zakrzepowego zapalenia żył występujący lub zanikający w ciągu roku przed rejestracją
5. Pacjenci w stanie nagłym

Nadkrzepliwość u pacjentów AVR została zdefiniowana na podstawie następujących badań krwi przeprowadzonych przed operacją oraz przed rozpoczęciem terapii warfaryną: odporność na aktywne białko C (mutacja typu Leiden w genie czynnika V), mutacja w genie protrombiny, aktywność antytrombiny III, aktywność białka C, aktywność białka S, aktywność czynnika VIII oraz stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości. Odporność na aspirynę oraz kłopidogrel u pacjentów w grupie AVR została zdefiniowana na podstawie wyników klinicznych badań laboratoryjnych: 11-dehydrotromboksanu B2 w moczu (z czasem zmieniono na tromboksan A2 we krwi) dla aspiryny oraz inhibicja P2Y12 dla kłopidogrelu.

Procedura randomizacji do grupy badawczej i kontrolnej

Wszyscy pacjenci otrzymywali przez pierwsze 3 miesiące po operacji warfarynę w dawce dostosowanej, tak aby INR wynosił 2,0–3,0 oraz aspirynę wiennej dawce 81 mg. W 90 dniu po operacji wykonano randomizację przy zastosowaniu standardowego algorytmu randomizacji Mersenne Twister przez internetowy moduł randomizacyjny.

Grupa badana: Przez pierwsze 3 miesiące po operacji podawano warfarynę w dawce dostosowanej, tak aby INR wynosił 2,0–3,0 oraz aspirynę wiennej dawce 81 mg.

Po 3 miesiącach dawka warfaryny została zmniejszona w celu uzyskania docelowej wartości INR na poziomie 1,5 do 2,0 z aspiryną w dawce 81 mg/dzień.

Grupa kontrolna: W okresie pooperacyjnym przez cały okres badania podawano warfarynę w dawce dostosowanej, tak aby INR wynosił 2,0–3,0 oraz aspirynę wiennej dawce 81 mg.

Pacjentom z grupy badanej, u których wystąpiły zaburzenia zakrzepowo-zatorowe zmieniano leczenie na standardową terapię przeciwzakrzepową (INR 2,0 - 3,0 i aspiryna w dawce 81 mg/dzień), jednak tacy pacjenci pozostawali w grupie badanej zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały duże krwawienia, małe krwawienia, przemijający napad niedokrwienności (TIA), udar niedokrwienności, obwodowe zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepicę zastawki, złożone wystąpienie tych zdarzeń, powtórna operacja, eksplantację, zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon związany z zastawką.

Drugorzędowe punkty końcowe

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zapalenie wsierdza, hemolizę, niedokrwistość hemolityczną, przeciek okołozastawkowy, strukturalną lub niestukturalną dysfunkcję zastawki, pooperacyjną klasę wydolności wg New York Heart Association oraz dane hemodynamiczne badań echokardiograficznych (gradient szczytowy, gradient średni, efektywne pole ujścia oraz niedomykalność).

Schemat obserwacji

Pacjenci podlegali obserwacji na zasadzie wizyty osobistej w ośrodkach w 3 miesiącu, 6 miesiącu oraz 1 rok po operacji, a następnie corocznie przez 2 do 5 lat, aż do 8 lat po operacji, aby uzyskać niezbędne 800 pacjentolat obserwacji, które wymagane są przez FDA. Podczas wizyt wykonywano elektrokardiografię lub echokardiografię zgodnie z wymogami protokołu lub klinicznymi. Wszyscy pacjenci, u których stosowano terapię warfaryną podlegali cotygodniowej obserwacji INR w warunkach domowych za pośrednictwem centrali telefonicznej lub internetowej bazy danych. Okres obserwacji trwał do 1 września 2014 i został ukończony przez 98% pacjentów.

Zarządzanie INR

Wszyscy pacjenci w momencie randomizacji otrzymali domowy przyrząd do pomiarów INR. Zarządzanie poziomem INR odbywało się poprzez cotygodniowe badanie w warunkach domowych i zmianę dawki warfaryny zlecaną przez ośrodki kliniczne w celu zminimalizowania zmienności INR i maksymalnego wydłużenia czasu utrzymania wartości INR w zakresie docelowym. Przestrzeganie monitorowania w warunkach domowych stwierdzano na podstawie częstotliwości testów wykonywanych miesięcznie.

Analiza statystyczna

Statystyki deskryptywne, w tym odchylenie średnie i standardowe, przedstawiono dla pomiarów numerycznych. Za wcześnie zdarzenia niepożądane

uznano zdarzenia występujące przed randomizacją i wyliczono je jako odsetek. Linearyzowane wskaźniki późnych zdarzeń niepożądanych (po randomizacji) w %/pacjentolatach obliczono na podstawie populacji objętej analizą bezpieczeństwa, w tym wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wyliczono dla czasu trwania do zajścia zdarzenia, od randomizacji do pierwszego zdarzenia. Analizy zostały przeprowadzone przy użyciu oprogramowania Statistical Analysis System, wersja 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

WYNIKI

Do ramienia pacjentów wysokiego ryzyka AVR włączono 425 pacjentów na przełomie od czerwca 2006 do października 2009. Wśród 425 pacjentów, po 3 miesiącach od operacji 185 pacjentów zrandomizowano do grupy testowej, a 190 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy kontrolnej. Średni czas obserwacji wyniósł 3,82 lat w okresie do 1 września 2014 (878,6 pacjentolat dla grupy kontrolnej i 766,2 pacjentolat dla grupy badanej). 50 pozostałych pacjentów zostało wypisanych z badania przed randomizacją z następujących powodów: zgon ($n = 8$), wykluczenie ze względu na zdarzenie niepożądane zgodnie z protokołem ($n = 10$), nie przeprowadzono operacji lub przeprowadzono inną ($n = 14$), wycofanie przez pacjenta lub lekarza ($n = 11$), wykluczenie zgodne z kryterium protokołu ($n = 3$), eksplantacja ($n = 1$), utrata pacjenta z obserwacji ($n = 3$). Średnia w wieku w chwili operacji wyniosła $55,8 \pm 12,0$ lat (zakres od 22 - 85) w grupie kontrolnej oraz $54,1 \pm 13,0$ lat (zakres od 20 - 83) w grupie badanej ($p = 187$). W grupie kontrolnej i badanej odpowiednio 81% i 80% było mężczyznami ($p = 898$).

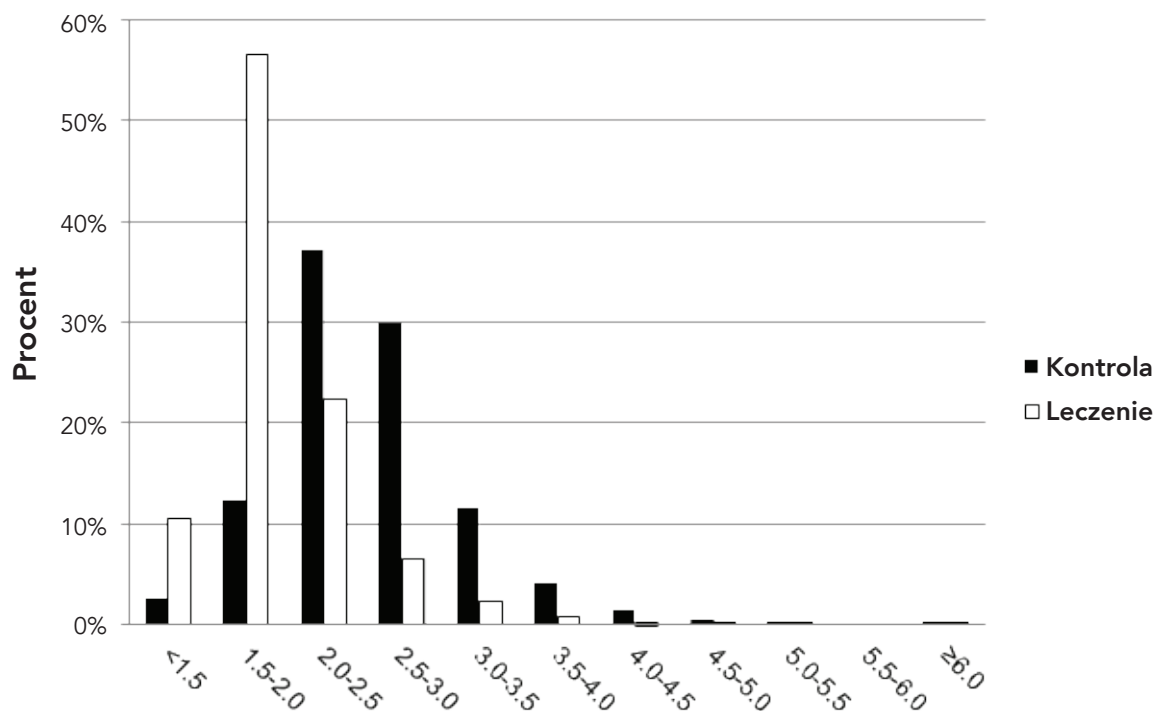
Porównanie 2 grup pod kątem pierwotnych zmian patologicznych w zastawce, zmian chorobowych zastawki,

pooperacyjnej klasyfikacji wydolności wg New York Heart Association, klinicznych czynników ryzyka oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych i zestawiono w Tabeli 10. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic.

Pacjenta uznawano za „minimalnie przestrzegającego zalecenia”, jeśli wykonywał badanie z częstotliwością co najmniej dwa na miesiąc. Taka częstotliwość jest dwukrotnie wyższa od monitorowania INR w gabinecie dla pacjentów ambulatoryjnych. Pacjenta uznawano za minimalnie „w pełni przestrzegającego zalecenia”, jeśli wykonywał badanie z częstotliwością 2 -3 na miesiąc. Idealny monitoring w warunkach domowych oznaczałby wykonanie badania ze średnim odstępem 7 dni. W bieżącym badaniu u obu grup średni interwał pomiędzy badaniami wyniósł 9 dni. Ponad 80% pacjentów uznano za minimalnie przestrzegających zalecenia związane z monitorowaniem w warunkach domowych, > 20% uznano za idealnie przestrzegających, zaś 96% pacjentów przynajmniej raz podjęło próbę wykonania badania warunkach domowych. 4% pacjentów całkowicie odmówiło wykonania monitorowania INR w warunkach domowych. Ta grupa była monitorowana przez swoich miejscowych lekarzy w trakcie wizyt lekarskich w klinice. Średnia INR dla pacjentów w grupie badanej wyniosła $1,89 \pm 0,49$ (mediana 1,80) (docelowo 1,5 – 2,0) oraz $2,50 \pm 0,63$ (mediana 2,40) dla pacjentów w grupie kontrolnej (docelowo 2,0 – 3,0).

Rysunek 17 przedstawia rozkład pomiarów INR według grupy, wskazując dolne poziomy INR utrzymane w grupie badanej. Odsetek pomiarów INR w zakresie docelowym wyniósł 64,1% w grupie badanej i 70,4% w grupie kontrolnej. W grupie badanej odsetek wyników mieszczących się w docelowym zakresie był podobny do wyniku grupy kontrolnej, mimo węższego zakresu docelowego. U obu grup średnia i mediana INR mieściła się w docelowym zakresie. Odsetek odczytów > 3,0 lub <1,5 wyniósł 17,3% w grupie kontrolnej i 13,5% w grupie badanej.

Rysunek 17. Rozkłady INR



Wyniki zdarzeń pierwszorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 11. Linearyzowane wskaźniki późnych zdarzeń niepożądanych wykazały, że w grupie badanej zaobserwowano mniejszy wskaźnik wystąpienia dużego i małego krwawienia.

Częstość występowania incydentów zakrzepowych w obu grupach była podobna. Różnica w częstości krwawień pomiędzy 2 grupami była wyraźnie na korzyść grupy testowej. Śmiertelność wśród pacjentów 2 grup była także podobna. Częstość innych wtórnych zdarzeń związanych z zastawką, nie ujęta w Tabeli 11, wyniosła <1%/pacjentorok i była podobna w obu grupach.

Przed randomizacją 4 pacjentów zmarło pływem pierwszych 30 dni i 4 kolejnych zmarło pomiędzy 30 a 90 dniem. Przyczyną 4 wczesnych zgonów był wstrząs kardiogeny, niewydolność wielonarządowa, obukomorowa niewydolność serca oraz niewydolność nerek o etiologii miażdżycowo-zatorowej. Do wszystkich zdarzeń doszło w 2 dni po operacji. 4 zgony, do których doszło w okresie 30 do 90 dni od operacji, były zgonami nagłymi z niezaznanej przyczyny, w wyniku zapalenie wsierdza związanego z protezą zastawkową, krwotoku mózgowego i arytmii.

Po randomizacji liczba nagłych zgonów w obu grupach była taka sama (po 3 w każdej grupie). W grupie kontrolnej doszło do 3 zgonów sercowych, w grupie testowej nie zanotowano żadnego przypadku. W przypadku zgonów związanych z zastawką w grupie kontrolnej doszło do 2 krwotoków śródmózgowych i 1 krwawienia z przewodu pokarmowego, zaś w grupie badanej do 1 udaru niedokrwinnego i 1 krwotoku mózgowego. Pozostałe zgony późne zostały uznane w ocenie niezależnej, jako niemające związku z zastawką. W każdej grupie doszło do 7 przypadków.

Jakościowa ocena powtórnych operacji oraz eksplantacji ujawniła, że rodzaje i przyczyny powtórnych operacji oraz eksplantacji były podobne w obu grupach. Najczęstszą procedurą chirurgiczną przed randomizacją była ponowna operacja z powodu krwawienia okołoperacyjnego. Zarejestrowano 22 przypadki (5,2% z 425 pacjentów lub połowa przypadków krwawienia okołoperacyjnego). Wszczepienie rozrusznika serca w ciągu 14 dni było drugą najczęstszą procedurą i wykonano ją u 19 pacjentów (4,5% z 425 pacjentów). Pozostałe wczesne procedury wykonano z uwagi na krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie wsierdza związanego z protezą zastawkową, ponownego wszycia oraz ciężki zakończonej poronieniem na bardzo wczesnym etapie. Zanotowano po jednym przypadku każdej procedury. Ponowne operacje związane z zastawką, które zostały wykonane po randomizacji, miały związek z zapaleniem wsierdza związanego z zastawką, przeciekiem okołozastawkowym, zakrzepicą, trombekcją obwodową, krwawieniem oraz transplantacją serca. Ogółem wskaźnik ponownych operacji po randomizacji wyniósł 0,46%/pacjentolat w grupie kontrolnej oraz 0,91%/pacjentolat w grupie badanej. Wskaźnik eksplantacji wyniósł 0,34% w grupie kontrolnej i 0,91% w grupie badanej. Rodzaje i liczba ponownych operacji i eksplantacji była podobna w obu grupach.

Przemijający napad niedokrwienności (TIA) zdefiniowano jako ubytek neurologiczny utrzymujący się przez ≤ 3 dni. Zanotowano siedem (7) przypadków TIA w grupie kontrolnej, ze średnim czasem trwania 1,6 dnia oraz 11 przypadków w grupie badanej, ze średnim czasem wynoszącym 1 dzień. Wszystkie przypadki chwilowej ślepoty, drętwienia, osłabienia lub mrowienia zanotowano u pacjentów, u których tomografia komputerowa lub badanie metodą rezonansu magnetycznego nie wykazało nieprawidłowości krążenia lub nowych zwałów mózgu. Zanotowano siedem (7) udarów niedokrwiniennych mózgu w grupie kontrolnej i 6 w grupie badanej. W każdej grupie w 3 przypadkach zarówno w grupie badanej i kontrolnej objawy ustąpiły w ciągu 3 dni, ale tomografia komputerowa i obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego dały wynik dodatni. U czterech (4) pacjentów z grupy kontrolnej i 2 z grupy badanej doszło do trwałego deficytu neurologicznego, a u 1 pacjenta w grupie badanej doszło do zgonu w drugi dzień po operacji w wyniku udaru mózgu. Występowalność neurologicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w 2 grupach była podobna, co pokazano w Tabeli 11.

Występowalność zakrzepicy zastawki różniła się pod względem jakościowym od zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ponieważ wszystkie 4 zdarzenia zakrzepicy zastawki wystąpiły u pacjentów, którzy przestali przyjmowania warfaryny wbrew zaleceniom medycznym. W tych przypadkach zastosowano eksplantację zastawki (1 w grupie kontrolnej i 1 w grupie badanej), 1 trombekcję, zaś w 1 przypadku doszło do samoistnej poprawy po ponownym podaniu warfaryny. Stan wszystkich 4 pacjentów poprawił się.

Spośród pierwszorzędowych punktów końcowych w grupie kontrolnej i testowej w sumie doszło do 46 dużych krwotoków, 44 mniejszych, 13 udarów niedokrwiniennych oraz 18 przypadków TIA. Duże krwotoki zostały sklasyfikowane w następujących kategoriach: 5 krwotoków śródczaszkowych, 27 krwotoków z przewodu pokarmowego, 3 krwiaki, 2 krwawienia z nosa oraz 9 innych przypadków krwawienia. W wyniku krwawienia śródczaszkowego doszło do 3 zgonów i 2 przypadków trwałych ubytków neurologicznych. W wyniku udaru niedokrwinnego doszło do 1 zgonu i 6 przypadków trwałych ubytków neurologicznych; u 6 pacjentów nastąpił pełen powrót do zdrowia w ciągu < 3 dni. Tabela 11 warstwuje krwawienia i zdarzenia w obrębie mózgu według występowalności ich w grupie kontrolnej i badawczej.

W celu sprawdzenia hipotezy badania przeprowadzono analizy równoważności, której wyniki podano w Tabeli 12. Z analiz wynika, że grupa testowa jest równoważna (non-inferior) względem grupy kontrolnej przy zastosowaniu marginesu równoważności wynoszącego 1,5%. Protokół wymagał zestawienia z obiektywnymi kryteriami skuteczności (OPC). Wyniki przedstawiono w Tabeli 13. Badanie uznawano za zakończone powodzeniem, jeśli częstotliwość zdarzeń OPC jest mniejsza niż dwukrotność odpowiadających im OPC, co przedstawiono w tabeli.

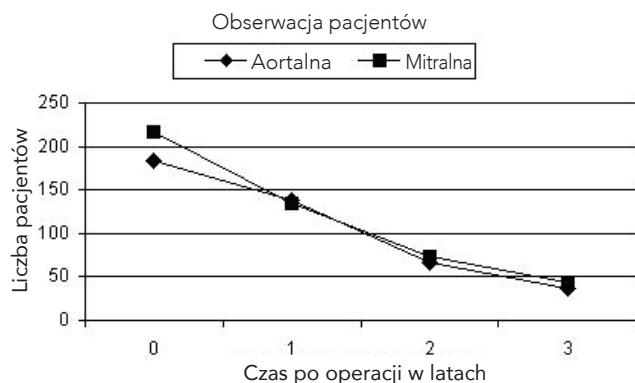
Wykres 1: Obserwacja pacjentów na przestrzeni czasu

Pacjenci z wszczepionymi zastawkami aortalnymi N = 184

Łączny czas obserwacji = 411,8 pacjentolat

Pacjenci z wszczepionymi zastawkami mitralnymi N = 229

Łączny czas obserwacji = 417,9 pacjentolat



Pacjenci obserwowani, Nf	Wypis		1 rok po operacji	2 lata po operacji	3 lata po operacji
	Aortalna	184	138	66	37
	Mitralna	216	134	74	44

Tabela 3: Częstość występowania niepożądanych zdarzeń zaobserwowanych po wymianie zastawki aortalnej¹

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 184. Łączny czas obserwacji = 411,8 pacjentolat

Komplikacje	Zdarzenia wczesne		Zdarzenia późne ²		Bez zdarzeń niepożądanych ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pacjentorok	1 rok po operacji (n=138)	3 rok po operacji (n=37)
Śmiertelność (ogółem)	4	2,2%	3	0,7%	97,8% [1,1]	96,0% [1,5]
Śmiertelność (związana z zastawką)	1	0,5%	1	0,2%	99,4% [0,5]	98,8% [0,9]
Zapalenie wsierdzia	0	0,0%	2	0,5%	99,4% [0,6]	98,9% [0,8]
Eksplantacje	1	0,5%	2	0,5%	98,4% [0,9]	97,8% [1,1]
Hemoliza⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Krwotok (wszystkie)	1	0,5%	3	0,7%	99,4% [0,5]	97,3% [1,4]
Krwotok (duży)	1	0,5%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Przeciek okołozastawkowy (wszystkie)	4	2,2%	3	0,7%	96,7% [1,3]	96,7% [1,3]
Przeciek okołozastawkowy (duży)	1	0,5%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Niestrukuralne uszkodzenie zastawki	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Powtórne operacje (związana z zastawką)	2	1,1%	3	0,7%	97,8% [1,1]	97,2% [1,2]
Strukturalne uszkodzenie zastawki	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	1	0,5%	7	1,7%	97,8% [1,1]	93,9% [2,5]
Zakrzepica	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Uwagi:

- Danie nie zawierają wyników z przypadków z podwójnym przeszczepem zastawki.
- Częstości zdarzeń późnych zostały obliczone jako wskaźniki linearyzowane w oparciu całkowitą liczbę pacjentolat.
- Częstości braku zdarzeń obliczono według metody Kaplana-Meiera. SE = błąd standardowy.
- n= liczba pacjentów w każdej kategorii; N = całkowita liczba pacjentów w badaniu.
- Analiza krwi przeprowadzona w laboratorium centralnym pokazała, że zastawka wytwarza niski poziom w pełni skompensowanej hemolizy cechującej się zwiększonym poziomem SLDH ze średnią mieszczącą się w prawidłowym przedziale, zmniejszeniem heptoglobiny do poziomu poniżej normy w 69% przypadków pacjentów z wymianą zastawki aortalnej (AVR) i 65% pacjentów z wymianą zastawki mitralnej (MVR) 1 rok po operacji, przy pozostałych wynikach mieszczących się w prawidłowym zakresie.
- Leki przeciwzakrzepowe zostały zanotowane. Docelowa wartość Międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego wynosiła 2,5 do 3,5 w przypadku wymiany zastawki aortalnej i 3,0 do 4,5 w przypadku wymiany zastawki mitralnej.

Tabela 4: Częstość występowania niepożądanych zdarzeń zaobserwowanych po wymianie zastawki mitralnej¹

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 229. Łączny czas obserwacji = 417,9 pacjentolat

Komplikacje	Zdarzenia wczesne		Zdarzenia późne ²		Bez zdarzeń niepożądanych ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pacjentorok	1 rok po operacji (n=134)	3 lata po operacji (n=44)
Śmiertelność (ogółem)	9	3,9%	9	2,2%	95,4% [1,4]	89,2% [2,7]
Śmiertelność (związana z zastawką)	1	0,4%	2	0,5%	99,5% [0,5]	97,2% [1,7]
Zapalenie wsierdza	0	0,0%	3	0,7%	99,0% [0,7]	99,0% [0,7]
Eksplantacje	1	0,4%	3	0,7%	98,0% [1,0]	98,0% [1,0]
Hemoliza⁵	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Krwotok ⁶ (wszystkie)	4	1,8%	6	1,4%	96,4% [1,3]	94,4% [2,0]
Krwotok (duży)	4	1,8%	2	0,5%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Przeciek okołozastawkowy (wszystkie)	2	0,9%	3	0,7%	98,0% [1,0]	97,1% [1,2]
Przeciek okołozastawkowy (duży)	1	0,4%	1	0,2%	99,4% [0,6]	99,4% [0,6]
Niestrukuralne uszkodzenie zastawki	0	0,0%	1	0,2%	100,0% [0]	99,1% [0,9]
Powtórne operacje (związana z zastawką)	3	1,3%	5	1,2%	97,0% [1,2]	97,0% [1,2]
Strukturalne uszkodzenie zastawki	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]
Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	2	0,9%	7	1,7%	97,0% [1,2]	96,3% [1,4]
Zakrzepica	0	0,0%	0	0,0%	100,0% [0]	100,0% [0]

Uwagi:

1. Danie nie zawierają wyników z przypadków z podwójnym przeszczepem zastawki.
2. Częstości zdarzeń późnych zostały obliczone jako wskaźniki linearyzowane w oparciu całkowitą liczbę pacjentolat.
3. Częstości braku zdarzeń obliczono według metody Kaplana-Meiera. SE = błąd standardowy.
4. n = liczba pacjentów w każdej kategorii; N = całkowita liczba pacjentów w badaniu.
5. Analiza krwi przeprowadzona w laboratorium centralnym pokazała, że zastawka wytwarza niski poziom w pełni skompensowanej hemolizy cechującej się zwiększonym poziomem SLDH ze średnią mieszczącą się w prawidłowym przedziale, zmniejszeniem heptoglobiny do poziomu poniżej normy w 69% przypadków pacjentów AVR i 65% pacjentów MVR 1 rok po operacji, przy pozostałych wynikach mieszczących się w prawidłowym zakresie.
6. Leki przeciwzakrzepowe zostały zanotowane. Docelowa wartość Międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego wynosiła 2,5 do 3,5 w przypadku wymiany zastawki aortalnej i 3,0 do 4,5 w przypadku wymiany zastawki mitralnej.

Tabela 5: Dane demograficzne przed operacją**Dane demograficzne dotyczące pacjentów przed wymianą zastawki aortalnej**

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 184.

Łączny czas obserwacji = 411,8 pacjentolat

Charakterystyka pacjenta		N	% (n/N) ¹
Wiek w momencie wszczepienia		60,2 ± 8,4	
Płeć:	• Mężczyzna	121	65,8%
	• Kobieta	63	34,2%
Klasyfikacja NYHA:	• I	9	4,9%
	• II	91	49,5%
	• III	79	42,9%
	• IV	5	2,7%
	• Nieznana	0	0,0%
Zmiana chorobowa zastawki:	• Zwężenie	86	46,7%
	• Niewydolność	39	21,2%
	• Mieszana	59	32,1%
	• Inna	0	0%

Uwagi: 1. n = liczba pacjentów w każdej kategorii; N = całkowita liczba pacjentów w badaniu.

Dane demograficzne dotyczące pacjentów przed wymianą zastawki mitralnej

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 229.

Łączny czas obserwacji = 417,9 pacjentolat

Charakterystyka pacjenta		N	% (n/N) ¹
Wiek w momencie wszczepienia		59,2 ± 10,6	
Płeć:	• Mężczyzna	86	37,6%
	• Kobieta	143	62,4%
Klasyfikacja NYHA:	• I	5	2,2%
	• II	68	29,7%
	• III	134	58,5%
	• IV	18	7,9%
	• Nieznana	4	1,7%
Zmiana chorobowa zastawki:	• Zwężenie	29	12,7%
	• Niewydolność	111	48,5%
	• Mieszana	87	38,0%
	• Inna	2	0,9%

Uwagi: 1. n = liczba pacjentów w każdej kategorii; N = całkowita liczba pacjentów w badaniu.

Tabela 6: Dane demograficzne pacjentów w momencie operacji¹**Dane demograficzne pacjentów w momencie operacji wymiany zastawki mitralnej**

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 184.

Łączny czas obserwacji = 411,8 pacjentolat

Zmienna	Kategoria ¹	n	% (n/N) ²
Etiologia ³	Zwapnienie	92	50,0%
	Zwyrodnienie	51	27,7%
	Choroba reumatyczna serca	24	13,0%
	Wady wrodzone	18	9,8%
	Zapalenie wsierdza	8	4,4%
	Dysfunkcja protezy zastawki	0	0,0%
	Inne	6	3,3%
Zabiegi przeprowadzone równocześnie ³	Brak	141	76,7%
	Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego	21	11,4%
	Mitomia	10	5,4%
	Plastyka zastawki mitralnej	5	2,7%
	Rekonstrukcja lub wymiana aorty	4	2,2%
	Rekonstrukcja zastawki trójdzielnej	1	0,5%
	Mostek mięśniowy	1	0,5%
	Wymiana zastawki trójdzielnej	0	0,0%
	Eksplantacja pierścienia do anuloplastyki	0	0,0%
	Zabieg Maze	0	0,0%
	Zabieg zamknięcia uszka lewego przedsionka	0	0,0%
	Chirurgiczne leczenie tętniaka komory serca	0	0,0%
	Inne	0	0,0%
Stany istniejące uprzednio ³	Nadciśnienie tętnicze	90	48,9%
	Hiperlipidemia	83	45,1%
	Dusznicza bolesna	42	22,8%
	Choroba niedokrwienna serca	42	22,8%
	Cukrzyca	33	17,9%
	Tachyarytmia przedsionkowa	25	13,6%
	Zaburzenia czynności lewej komory	23	12,5%
	Zastoinowa niewydolność serca	22	12,0%
	Zawał mięśnia sercowego	12	6,5%
	Epizod naczyniowo-mózgowy	10	5,4%
	Patologia w obrębie tętnicy szyjnej	7	3,8%
	Zapalenie wsierdza	4	2,2%
	Kardiomiopatia	3	1,6%
	Rozrusznik	2	1,1%
	Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego	1	0,5%
	Uprzednio wszczepiona sztuczna zastawka aortalna	1	0,5%
	Uprzednio wszczepiona sztuczna zastawka mitralna	0	0,0%
	Inne	27	14,8%
Rozmiar zastawki	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%

Uwagi:

1. Podane według częstotliwości występowania, z wyjątkiem rozmiaru zastawki.
2. n= liczba pacjentów w każdej kategorii; N = całkowita liczba pacjentów w badaniu.
3. U jednego pacjenta może występować więcej niż jedna.

Dane demograficzne pacjentów w momencie operacji wymiany zastawki mitralnej

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 229.

Łączny czas obserwacji = 417,9 pacjentolat

Zmienna	Kategoria ¹	N	% (n/N) ²
Etiologia ³	Choroba reumatyczna serca	86	37,6%
	Zwyrodnienie	62	27,1%
	Zwapnienie	36	15,7%
	Zapalenie wsierdza	16	7,0%
	Dysfunkcja protezy zastawki	6	2,6%
	Wady wrodzone	4	1,8%
	Inne	38	16,6%
Zabiegi przeprowadzone równocześnie ³	Brak	130	56,8%
	Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego	44	19,2%
	Rekonstrukcja zastawki trójdzielnej	22	9,6%
	Zabieg zamknięcia uszka lewego przedsionka	12	5,2%
	Plastyka zastawki mitralnej	12	5,2%
	Zabieg Maze	12	5,2%
	Zamknięcie ubytku w przegrodzie międzykomorowej	8	3,5%
	Chirurgiczne leczenie tętniaka komory serca	3	1,3%
	Muskularyzacja	2	0,9%
	Wymiana zastawki trójdzielnej	1	0,4%
	Eksplantacja pierścienia do anuloplastyki	1	0,4%
Stany istniejące uprzednio ³	Tachyarytmia przedsionkowa	137	59,3%
	Nadciśnienie płucne	108	46,8%
	Nadciśnienie tętnicze	88	38,1%
	Hiperlipidemia	88	38,1%
	Zastoinowa niewydolność serca	80	34,6%
	Inne	77	33,3%
	Choroba niedokrwienna serca	67	29,0%
	Palacz papierosów	64	27,7%
	Zaburzenia czynności lewej komory	47	20,4%
	Epizod naczyniowo-mózgowy	43	18,6%
	Cukrzyca	40	17,3%
	Dusznicza bolesna	38	16,4%
	Zawał mięśnia sercowego	30	13,0%
	Nadczynność tarczycy	27	11,7%
	Przewłęką obstrukcyjną choroba płuc	25	10,8%
	Zapalenie wsierdza	18	7,8%
	Wrzód przewodu pokarmowego	18	7,8%
	Przewłęką niewydolność nerek	13	5,6%
	Patologia w obrębie tętnicy szyjnej	12	5,2%
	Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego	10	4,4%
Rozmiar zastawki	Choroba nowotworowa	10	4,4%
	Uprzednio wszczepiona sztuczna zastawka mitralna	9	3,9%
	Kardiomiopatia	8	3,5%
	Rozrusznik	6	2,6%
	25 mm	33	14,4%
	27/29 mm	131	57,2%
	31/33 mm	65	28,4%

Tabela 7: Liczba zaimplantowanych zastawek i lata w zależności od rozmiaru zastawki

Liczba pacjentów z wszczepioną zastawką aortalną i liczba pacjentolat w zależności od rozmiaru zastawki

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 184.

Łączny czas obserwacji = 411,8 pacjentolat

	Liczba w zależności od rozmiaru zastawki					Ogółem
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
Liczba pacjentów z implantem	17	35	70	38	24	184
Liczba pacjentolat	36,9	82,2	151,5	85,9	55,3	411,8

Liczba pacjentów z wszczepioną zastawką mitralną i liczba pacjentolat w zależności od rozmiaru zastawki

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 229.

Łączny czas obserwacji = 417,9 pacjentolat

	Liczba w zależności od rozmiaru zastawki				Ogółem
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm		
Liczba pacjentów z implantem	33	131	65		229
Liczba pacjentolat	60,2	239,1	118,6		417,9

Tabela 8: Skuteczność zastawki

Skuteczność zastawki aortalnej, skala czynnościowa wg Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA)¹

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 184.

Łączny czas obserwacji = 411,8 pacjentolat

Klasa NYHA	Ocena przedoperacyjna (Nd = 184)		Ocena pooperacyjna					
			1 rok (10-14 miesięcy) (Nf = 138 Nd = 129) ²		2 lata (22-26 miesięcy) (Nf = 66 Nd = 66)		3 lata (34-38 miesięcy) (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
Nieokreślone ⁴	0	0	7	5,4	0	0	2	5,6
Brakujące ⁵	0	N/D	9	N/D	0	N/D	1	N/D

Uwagi:

1. Dane nie zawierają wyników z przypadków z podwójnym przeszczepem zastawki.
2. Nf = liczba pacjentów obserwowanych (uzyskana z Rysunku 2); Nd = liczba pacjentów, których dane NYHA zostały zgromadzone (z wyłączeniem brakujących).
3. n = liczba pacjentów w każdej kategorii.
4. Nieokreślone – oznacza, że dane zostały zgromadzone, jednak Klasa nie została określona w trakcie badania
5. Brakujące – oznacza różnicę pomiędzy liczbą pacjentów obserwowanych, Nf, a liczbą pacjentów, których dane NYHA zostały zgromadzone, Nd.

Skuteczność zastawki mitralnej, skala czynnościowa wg Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA)¹

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 229.

Łączny czas obserwacji = 417,9 pacjentolat

Klasa NYHA	Ocena przedoperacyjna (Nd = 229)		Ocena pooperacyjna					
			1 rok (10-14 miesięcy) (Nf = 134 Nd = 127) ²		2 lata (22-26 miesięcy) (Nf = 74 Nd = 69)		3 lata (34-38 miesięcy) (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
Nieokreślone ⁴	4	1,7	8	6,3	4	5,8	0	0
Brakujące ⁵	0	N/D	7	N/D	5	N/D	2	N/D

Uwagi:

1. Dane nie zawierają wyników z przypadków z podwójnym przeszczepem zastawki.
2. Nf = liczba pacjentów obserwowanych (uzyskana z Rysunku 2); Nd = liczba pacjentów, których dane NYHA zostały zgromadzone (z wyłączeniem brakujących).
3. n = liczba pacjentów w każdej kategorii.
4. Nieokreślone – oznacza, że dane zostały zgromadzone, jednak Klasa nie została określona w trakcie badania
5. Brakujące – oznacza różnicę pomiędzy liczbą pacjentów obserwowanych, Nf, a liczbą pacjentów, których dane NYHA zostały zgromadzone, Nd.

Tabela 9: Skuteczność, wyniki badań hemodynamicznych**Skuteczność, wyniki badań hemodynamicznych dla zastawki aortalnej¹**

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 184.

Łączny czas obserwacji = 411,8 pacjentolat

Parametr hemodynamiczny	Wyniki w zależności od rozmiaru zastawki									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
Wczesny okres po operacji (< 30 dni), N _i ² = 184										
Średni gradient ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•Średnia ± SD	11,6 ± 4,5		9,4 ± 3,6		8,4 ± 4,3		7,5 ± 3,8		6,1 ± 2,9	
•Min., maks.	5,6, 21,5		4,0, 18,4		2,0, 26,4		2,1, 18,6		1,0, 11,5	
EOA ⁵	N _d = 19		N _d = 31		N _d = 57		N _d = 33		N _d = 20	
•Średnia ± SD	1,4 ± 0,2		1,8 ± 0,3		2,1 ± 0,5		2,5 ± 0,8		2,8 ± 0,4	
•Min., maks.	1,1, 1,9		1,3, 2,4		1,0, 3,6		0,9, 4,3		1,9, 3,5	
Niedomykalność ⁶	N _d = 22		N _d = 40		N _d = 72		N _d = 38		N _d = 24	
	n ⁷	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)	N	% (n/N _d)	n	% (n/N _d)
•0	9	40,9%	14	35,0%	31	43,1%	19	50,0%	9	37,5%
•1-2+	12	54,6%	25	62,5%	37	51,4%	19	50,0%	13	54,2%
•3+	0	0,0%	0	0,0%	2	2,8%	0	0,0%	0	0,0%
•4+	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
•Niedostępne	1	4,6%	1	2,5%	2	2,8%	0	0,0%	2	8,3%
1 rok po operacji, N _i = 138										
Średni gradient	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•Średnia ± SD	9,7 ± 2,6		7,7 ± 2,8		6,6 ± 3,0		3,7 ± 2,2		5,6 ± 2,9	
•Min., maks.	5,7, 14,3		3,1, 15,2		2,0, 16,0		0,5, 11,3		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 54		N _d = 25		N _d = 16	
•Średnia ± SD	1,4 ± 0,3		1,9 ± 0,4		2,3 ± 0,6		2,8 ± 0,8		2,8 ± 0,6	
•Min., maks.	0,9, 1,8		1,2, 2,9		1,0, 4,1		0,8, 4,2		2,0, 4,1	
Niedomykalność	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%
•Niedostępne	1	6,2%	1	3,6%	1	1,7%	0	0,0%	0	0,0%
> 1 rok po operacji, N _i = 103 (w sumie 2 lata (66) i 3 lata (37) obserwacji)										
Średni gradient	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•Średnia ± SD	9,0 ± 3,2		8,1 ± 3,2		6,6 ± 3,1		4,2 ± 2,5		5,5 ± 3,0	
•Min., maks.	2,2, 14,3		3,5, 16,6		2,0, 14,1		0,8, 12,8		1,0, 10,8	
EOA	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 60		N _d = 31		N _d = 18	
•Średnia ± SD	1,5 ± 0,2		1,8 ± 0,5		2,3 ± 0,7		2,7 ± 0,8		2,9 ± 0,8	
•Min., maks.	0,9, 1,9		0,7, 2,9		1,4, 4,7		0,8, 4,2		2,0, 4,3	
Niedomykalność	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%
•Niedostępne	1	5,0%	3	8,1%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%

Uwagi:

1. Badania hemodynamiczne wykonywano przy zastosowaniu transtorakalnej echokardiografii (TTE) oraz – w niektórych przypadkach – echokardiografii przezprzełykowej (TEE). Dane zawierają wyniki z przypadków z podwójną wymianą zastawki.
2. N_i = liczba pacjentów obserwowanych (uzyskana z Rysunku 2).
3. Średni gradient oznacza spadek ciśnienia mierzony w zastawce ważony w mmHg.
4. N_d = liczba pacjentów, dla których zgromadzono dane hemodynamiczne.
5. EOA = efektywne pole ujścia mierzone w cm².
6. Niedomykalność oznacza wsteczny przepływ krwi przez zastawkę w wyniku normalnego przecieku lub przecieku okołozastawkowego; 0 = brak, 1+ = średni, 2+ = umiarkowany, 3+ = umiarkowany/poważny, 4+ = poważny.
7. n = liczba pacjentów w każdej kategorii.

Skuteczność, wyniki badań hemodynamicznych dla zastawki mitralnej¹

Całkowita liczba pacjentów z implantem, N = 229.

Łączny czas obserwacji = 417,9 pacjentolat

Parametr hemodynamiczny	Wyniki w zależności od rozmiaru zastawki						
		25 mm	27/29 mm	31/33 mm			
Wczesny okres po operacji (< 30 dni), N _i ² = 216							
Średni gradient ³		N _d = 31	N _d = 117	N _d = 59			
•Średnia ± SD		4,3 ± 1,3	4,3 ± 1,6	4,5 ± 2,2			
•Min., maks.		1,7, 7,5	1,2, 10,0	1,0, 11,7			
EOA ⁵		N _d = 25	N _d = 97	N _d = 53			
•Średnia ± SD		2,4 ± 0,8	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,8			
•Min., maks.		0,9, 4,2	1,0, 4,3	0,8, 4,4			
Niedomykalność 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%
•Niedostępne		4	14,3%	6	5,8%	0	0,0%
1 rok po operacji, N _i = 134							
Średni gradient		N _d = 18	N _d = 79	N _d = 30			
•Średnia ± SD		3,7 ± 2,0	4,4 ± 1,8	4,0 ± 1,5			
•Min., maks.		1,7, 7,5	1,7, 10,0	2,0, 7,1			
EOA		N _d = 15	N _d = 70	N _d = 28			
•Średnia ± SD		2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6			
•Min., maks.		1,2, 3,1	0,9, 4,0	1,4, 4,3			
Niedomykalność		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%
•Niedostępne		0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%

Tabela 10: Przedoperacyjna charakterystyka grupy badanej i kontrolnej pacjentów z AVR wysokiego ryzyka

Klasa/Badanie	Badana (n=185)	Kontrola (n=190)	Wartość P
Zmiany patologiczne w zastawce (etiologia)			
Choroba reumatyczna serca	3 (2)	3 (2)	,71
Zwapnienie	121 (65)	130 (68)	,61
Wady wrodzone	69 (37)	72 (38)	,93
Zapalenie wsierdza	8 (4)	5 (3)	,81
Zwyrodnienie/śluzowate	31 (17)	32 (17)	,89
Dysfunkcja protezy			
zastawki	8 (4)	9 (5)	,79
Zmiana chorobowa zastawki			,24
Zwężenie	95 (51)	97 (51)	
Niedomykalność	46 (25)	34 (18)	
Mieszana	39 (21)	54 (28)	
Klasa NYHA			,45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
Nieznana	16 (9)	14 (7)	
Kliniczne czynniki ryzyka			
Migotanie przedsionków	3 (2)	11 (6)	,06
Frakcja wyrzutowa < 30%	9 (5)	7 (4)	,75
Terapia estrogenowa	4 (2)	2 (1)	,66
Średnica lewego przedsionka > 50 mm	15 (8)	22 (12)	,34
Zdarzenia neurologiczne	6 (3)	9 (5)	,63
Spontaniczne			
echokardiograficzne kontrastowanie	0 (0)	2 (1)	,46
Tętniak lewej komory serca	1 (0,5)	1 (0,5)	,46
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych			
Aktywność antytrombiny III	28 (15)	24 (13)	,58
Aktywność czynnika VIII	1 (0,5)	1 (0,5)	,46
Mutacja typu Leiden w genie czynnika V	5 (3)	3 (2)	,71
Aktywność białka C	9 (5)	9 (5)	,88
Mutacja genu protrombiny	4 (2)	3 (2)	,96
Aktywność białka S	3 (2)	3 (2)	,68
Inhibicja P2Y12	42 (23)	52 (27)	,35
Tromboksan w moczu	84 (45)	69 (36)	,09

Dane przedstawiane jako n (%). Współczynnik zachorowalności według etiologii i zestawienie grup badawczych i kontrolnych sprawdzono za pomocą testu istotności Chi-kwadrat (z poprawką na ciągłości dla małych próbek). AVR (Aortic valve replacement) Wymiana zastawki aortalnej; NYHA (New York Heart Association) Nowojorskie Towarzystwo Chorób serca; AT-III, Antytrombina III. Wszystkie wartości p podane są dla testów proporcji z wyjątkiem dystrybucji klas NYHA, podanej dla testu rozkładu Chi-kwadrat.

Tabela 11: Linearyzowane wskaźniki późnych zdarzeń niepożądanych po randomizacji dla grupy AVR wysokiego ryzyka

Zdarzenie	Kontrolna (pacjentolata=878,6) (INR 2,0 – 3,0)		Badana (pacjentolata=766,2) (INR 1,5 – 2,0)	
	N	Częstość (%/pacjentorok)	N	Częstość (%/pacjentorok)
Duże krwawienie	34	3,87	12	1,57
Krwotok mózgowy	4	0,46	1	0,13
Krwawienie niewielkiego stopnia	35	3,98	9	1,17
Krwawienie ogółem	69	7,85	21	2,74
Udar niedokrwieny mózgu	7	0,80	6	0,78
Przemijający napad niedokrwieny (TIA)	7	0,80	11	1,44
Zdarzenie neurologiczne TE	14	1,59	17	2,22
TE obwodowe	1	0,11	4	0,52
TE ogółem	15	1,70	21	2,74
Zakrzepica zastawki	2	0,23	2	0,26
Duże krwawienie, TE oraz zakrzepica zastawki	51	5,80	35	4,57
Pierwotny złożony punkt końcowy	86	9,79	44	5,74
Nagły zgon	3	0,34	3	0,39
Zgony związane z zastawką	3	0,34	2	0,26
Śmiertelność łącznie	16	1,82	12	1,57

TE = Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe; Pierwotny złożony punkt końcowy = połączenie krwotoku ogólnego, zdarzenia neurologicznego TE, obwodowego TE oraz zakrzepicy zastawki

Tabela 12: Analizy typu „non-inferiority”

Komplikacje z kategorii	Liczba zdarzeń w gr kontrolnej	Częstość (%/pacjentorok)	Liczba zdarzeń w gr leczonej	Częstość (%/pacjentorok)	Różnica (leczona-kontrolna)	95% CI dla Różnicy [1]	Wskaźnik równoważności (1,5% MI) [2]
Pacjentolata ogółem	878,6		766,2				
Pierwotny złożony punkt końcowy	86	9,79	44	5,74	-4,05	-6,77- -1,32	Równoważność
Duże krwawienie, TE, zakrzepica zastawki	51	5,80	35	4,57	-1,23	-3,45- -0,98	Równoważność

Pierwotny złożony punkt końcowy = połączenie krwotoku ogólnego, zdarzenia neurologicznego TE, obwodowego TE oraz zakrzepicy zastawki; TE = Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe; CI = Przedział ufności; MI = Margines równoważności [1] Wartości CI obliczane są z zastosowaniem testu rozkładu Poissona. [2] Równoważność obliczana jest przy założeniu hipotezy zerowej przy poziomie wyleczeń - kontrola $\leq 1,5\%$. Zgodne z wytycznymi FDA z marca 2010 równoważność stwierdzana jest, jeśli górna granica przedziału ufności dwustronnej jest mniejsza niż 1,5%

Tabela 13: Analiza obiektywnych kryteriów funkcjonowania dla grupy poddanej leczeniu

Komplikacje z kategorii	Liczba zdarzeń	Częstość (%/pacjentorok)	Górna granica jednostronnego CI 95% przedziału ufności	Wskaźnik FDA OPC (Wskaźnik 2* OPC)	Wartość p [1]
Pacjentolata ogółem	766,2				
Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	21	2,74	3,92	3,0 (6,0)	<0,001
Zakrzepica zastawki	2	0,26	0,84	0,8 (1,6)	0,005
Krwawienie duże lub małe	21	2,74	3,92	3,5 (7,0)	<0,001
Duże krwawienie	12	1,57	2,52	1,5 (3,0)	0,012

CI = Przedział ufności

[1] Wartości CI obliczono, stosując rozkład Poissona; regresja Poissona ze zmienną przesunięcia dla całkowitego czasu obserwacji.

Wartości P oznaczają badania dotyczące hipotezy zerowej zakładającej, że odsetek wyleczenia $\geq 2X$ odsetek FDA OPC przy użyciu 1993 wartości.



On-X Life Technologies, Inc.

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

TEL: (512) 339-8000 FAKS: (512) 339-3636

STRONA INTERNETOWA: www.onxlti.com EMAIL: onx@onxlti.com



CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey, GU3 1LR, United Kingdom



Moist Heat (Steam)