

On-X[®]

인공 심장판막

CE
2797

사용설명서

한국어
대동맥판막 INR 1.5-2.0 업데이트 포함

표준 소잉 링이 부착된 On-X[®] 승모판막 - REF ONXM

Conform-X[®] 소잉 링이 부착된 On-X[®] 승모판막 - REF ONXMC

표준 소잉 링이 부착된 On-X[®] 대동맥판막 및 연장 홀더 - REF ONXAE

Conform-X[®] 소잉 링이 부착된 On-X[®] 대동맥판막 및 연장 홀더 - REF ONXACE

해부학적 소잉 링이 부착된 On-X[®] 대동맥판막 및 연장 홀더 - REF ONXANE

ON-X® 인공 심장판막

목차

사용설명서

표준 소잉 링이 부착된 On-X® 승모판막
 Conform-X® 소잉 링이 부착된 On-X® 승모판막
 표준 소잉 링이 부착된 On-X® 대동맥판막 및
 연장 홀더
 Conform-X® 소잉 링이 부착된 On-X®
 대동맥판막 및 연장 홀더
 해부학적 소잉 링이 부착된 On-X® 대동맥판막
 및 연장 홀더

모든 On-X LTI IFU의 현재 개정
 내용은 아래에서 확인할 수 있습니다:
<http://www.onxlti.com/ifu>

ON-X® 인공 심장판막	2
사용설명서	4
1. 기기 설명	4
2. 사용설명서	4
3. 금기사항	4
4. 경고 및 주의사항	5
4.1 경고	5
4.2 주의사항	5
5. 발생할 수 있는 이상반응	5
6. 치료의 개인화	5
6.1 특정 환자군	5
7. 환자 카운슬링	5
8. 제공 방법	6
8.1 모델 및 치수	6
8.2 포장	6
8.3 보관	6
8.4 부속품	7
8.5 부속품 세정 및 멸균	8
9. 사용지침	8
9.1 의료진 교육	8
9.2 멸균 및 재멸균	8
9.3 취급 및 준비 지침	8
9.4 기기 이식	10
9.5 봉합술	11
9.6 판엽 운동성 평가 및 판막 회전	12
9.7 판막 방향	12
10. 수술 후 정보	12
10.1 자기공명영상(MRI) 호환성	12
10.2 반품된 제품	13
11. 환자 정보	13
11.1 환자 등록	13
11.2 환자 기록 카드	13
11.3 환자 정보 책자	13
12. 보증 면책조항	13
부록 A	14
1. 이상반응	14
1.1 이상반응 소견	14
2. 임상시험	14
2.1 시판전 시험	14
2.2 시판후 저항응고 시험	14

그림 목록

그림 1: 대동맥 및 승모 프로필.....	4
그림 2: 대동맥판막 및 승모판막 홀더.....	6
그림 3a: 측정자 및 모형 측정자.....	7
그림 3b: 측정자.....	7
그림 4: 기구 손잡이.....	8
그림 5: 로테이터.....	8
그림 6: 판엽 탐침.....	8
그림 7a. 트위스트 오프형 외부 뚜껑.....	9
그림 7b. 풀 탭으로 제거.....	9
그림 7c. ...또는 멸균 영역에서 뒤집음.....	9
그림 8a. 필 오프형 외부 뚜껑.....	9
그림 8b. 풀 탭으로 제거.....	9
그림 8c. ...또는 멸균 영역에서 뒤집음.....	9
그림 9. 내부 용기 열기.....	10
그림 10. 기구 손잡이 삽입.....	10
그림 11. 대동맥판막을 확인하는 대동맥 모형 측정자.....	10
그림 12. 판막륜 위쪽 판막 위치.....	11
그림 13. 소잉 링 교차 섹션.....	11
그림 14. 판막 홀더 제거.....	11
그림 15. 판막 로테이터 삽입.....	12
그림 16. 해부학적으로 반대 방향으로 배치된 승모판막의 선회축.....	12
그림 17. INR 분포.....	16

차트 목록

차트 1: 시간 경과에 따른 환자 추적관리.....	18
------------------------------	----

표 목록

표 1: On-X 판막 사양(밀리미터).....	6
표 2: 측정자 선택.....	7
표 3: 대동맥 치환 후 관찰된 이상반응 비율.....	18
표 4: 승모 치환 후 관찰된 이상반응 비율.....	19
표 5: 수술 전 환자 인구학적 정보.....	19
표 6: 수술 환자 인구학적 정보.....	20
표 7: 이식된 수와 판막 사이즈별 연수.....	21
표 8: 판막 효과성 결과.....	21
표 9: 효과성 결과, 혈류역학적 결과.....	22
표 10: 고위험 AVR군에 대한 실험군 및 대조군의 수술 전 특성.....	23
표 11: 고위험 AVR군에 대한 무작위배정 후 선형화된 후기 이상반응 비율.....	23
표 12: 비열등성 분석.....	24
표 13: 치료군에 대한 객관적 성과 기준 분석.....	24
표 14: 정의.....	25

사용설명서

주의: 연방법(미국)은 본 기기의 판매를 의사가 직접 판매하는 경우 또는 의사의 주문에 의한 경우로 제한하고 있습니다.

1. 기기 설명

On-X® 인공 심장판막(그림 1)은 한 개의 개구부와 두 개의 판엽으로 구성된 이엽 기계식 심장판막입니다. 개구부 유입부에는 혈류의 난류를 감소하기 위해 설계된 깔대기처럼 벌어진 인입구와, 폐쇄 위치에 있을 때 판엽을 보호하기 위해 설계된 판엽 가드로 구성된 유출 림이 있습니다. 판엽은 개구부 링의 내측 원주에 위치한 탭 주변을 회전합니다. 닫힌 위치에서, 각 판엽은 개구부면에 대해 40°의 공칭각을 이룹니다. 열린 위치에서, 각 판엽은 개구부면에 대해 90°의 공칭각을 이룹니다. 판엽은 닫힌 위치에 대해 50°의 이동 호를 가집니다.

개구부는 열분해탄소의 순수한 비합금 형태인 On-X® 탄소로 코팅된 흑연 기판으로 구성되어 있습니다. 판엽은 방사선비투과성을 제공하기 위해 10 무게% 텅스텐으로 함침된 흑연 기판에 증착되어 있는 On-X® 탄소로 구성됩니다.

소잉 링은 티타늄 함유 링과 5-0 봉합재를 사용하여 개구부에 설치되는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 직물로 구성되어 있습니다. 이러한 형태로 개구부에 소잉 링이 부착되어 있어 이식 중에 소잉 링이 원위치에서 회전할 수 있습니다. 소잉 링에는 판막 방향을 확인할 수 있도록 방향 참조 표식이 있습니다.

On-X® 인공 심장판막은 3개의 대동맥 및 2개의 승모 소잉 링 구성이 있습니다. 모든 대동맥 구성은 치수 19, 21, 23, 25, 27/29 mm가 있습니다. 기본 승모 소잉 링은 치수 23, 25, 27/29, 31/33이 있지만, 승모 Conform-X® 소잉 링은 치수 25/33만이 있습니다.

치수 19 mm ~ 25 mm의 대동맥판막은 판막류 내부 위쪽 소잉 링 위치용이며, 판막 치수 27/29 mm는 판막류 내부 소잉 링 위치용입니다. 모든 승모판막 치수는 판막류 위 소잉 링 위치용입니다.

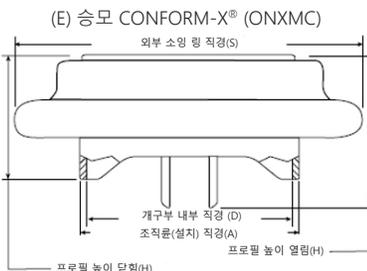
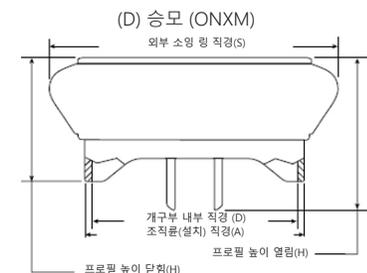
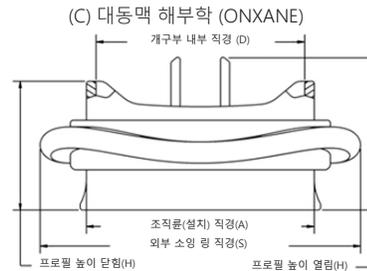
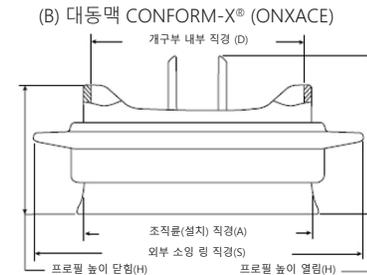
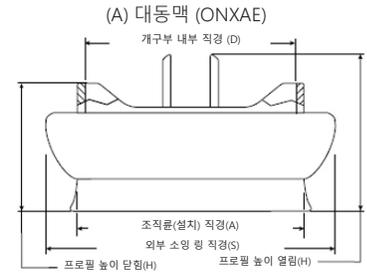
2. 사용설명서

On-X 인공 심장판막은 대동맥 및 승모 위치의, 질병에 걸리거나 손상되고, 또는 기능 이상 상태에 있는 자연 또는 인공 심장판막을 치환하는 용도로 사용됩니다.

3. 금기사항

On-X Prosthetic 심장판막은 항응고 치료를 견뎌낼 수 없는 환자에게는 사용을 금합니다.

그림 1: 대동맥 및 승모 프로필
(해당하는 치수는 표 1 참조)



4. 경고 및 주의사항

4.1 경고

일회용.

다음과 같은 경우 On-X® 인공 심장판막의 사용을 금합니다.

- 인공삽입물이 떨어지거나, 손상되거나, 어떤 방식으로든 잘못 취급된 경우
- 유효기한이 경과한 경우
- 변조방지용 씰이 파손된 경우
- 일련번호 태그가 용기 라벨에 있는 일련번호와 일치하지 않는 경우.

심장판막 부전증, 판엽 손상, 판엽 이탈 및 카테터/기구/리드 포착을 초래할 수 있으므로 카테터나 수술용 기구, 또는 경정맥 심박조율 리드로 인공삽입물을 관통하는 것을 금합니다.

On-X 인공 심장판막을 재멸균하지 마십시오.

4.2 주의사항

인공삽입물을 On-X Life Technologies, Inc. (On-XLTI) On-X 인공 심장판막 기구로만 취급하십시오. 판막 치수의 선택시 On-XLTI On-X 인공 심장판막 측정자만 사용해야 합니다. 다른 측정자를 사용할 경우 부적합한 인공삽입물을 선택할 수 있습니다.

맨눈으로 관찰했을 때 보이지 않는 판막 표면에 손상을 줄 수 있으므로 장갑을 착용한 손가락, 또는 금속성이나 연마성 기구로 탄소 표면을 접촉하지 않도록 합니다. 판막 표면이 손상되면 판막의 구조적 기능 부전 또는 판엽 이탈을 가속화하는 결과를 초래하거나 혈전 형성의 병소로서 작용할 수 있습니다.

판막 개구부나 판엽에 과도한 힘을 가하여 인공삽입물을 손상하지 않도록 합니다.

5. 발생할 수 있는 이상반응

인공 심장판막의 사용과 관련해 발생할 수 있는 이상반응 중에는 다음(알파벳 순)이 포함됩니다.

- 협심증
- 심장부정맥
- 심내막염
- 심부전
- 용혈
- 용혈성 빈혈
- 출혈
- 심근경색
- 인공 판엽 포착(충돌)
- 인공삽입물 비구조적 기능부전
- 인공삽입물 판누스
- 인공삽입물 판막 주변 누출
- 인공삽입물 역류
- 인공삽입물 구조적 기능부전
- 인공삽입물 혈전증
- 뇌졸중
- 혈전색전증

이러한 합병증은 다음을 초래할 수 있습니다.

- 재수술
- 외식
- 영구 장애
- 사망

기계적 인공 심장판막은 작동 중 귀로 들을 수 있는 소리를 내지만 이것은 정상적으로 기능하고 있는 것입니다. 이러한 소리를 불쾌하게 느끼는 일부 환자가 있을 수도 있습니다.

재사용의 위험 경고문

유럽연합 의료기기지침 13.6h 절, 부록 I, 93/42/EEC에 따라, 본 기기의 제조사는 일회용 기기의 재사용과 관련된 위험에 관한 정보를 제공해야 합니다. 이에 따라, 다음의 경고문을 제공합니다.

삽입된 On-X 인공 심장판막은 일회용입니다. 기기를 재사용하지 마십시오. 섹션 5에 열거된 위험에 더하여, 재사용은 기기 손상, 손상된 기기 생적합성, 기기 오염을 포함한 시술 합병증을 초래할 수 있습니다. 재사용은 감염이나 중대한 부상, 또는 환자 사망을 초래할 수 있습니다.

6. 치료의 개인화

항응고 – 수술 후 적합한 항응고제 또는 항응고/항혈소판 치료제를 투여해야 합니다. 항응고제 또는 항응고제/항혈소판제 투여 계획은 환자의 개별적 필요, 그리고 임상적 상황에 따라 선택합니다.

대동맥판막 위치에 On-X 판막이 이식된 환자에는 최초 3개월 간 2.0~3.0의 국제정상화비율(International Normalized Ratio, INR)을 달성하는 장기 와파린 항응고를 유지해야 하며, 이 기간 이후에는 INR이 1.5~2.0으로 감소되어야 합니다. 승모판막 위치 또는 여러 개의 판막 위치에 On-X 판막이 이식된 환자는 판막치환술 후 INR 2.5 ~ 3.5를 계속 유지해야 합니다. 아스피린에 대한 금기사항이 없는 한, 어느 판막 위치에든 On-X 판막이 이식된 환자에 매일 75~100mg 용량의 아스피린 추가 역시 권장됩니다.

여러 연구들에서 INR의 안정적 통제에 의해 임상적 결과가 개선되었으며 환자가 정기적으로 모니터링되어야 한다는 것을 알 수 있습니다. 안정적인 INR 통제를 달성하기 위한 가정 내 모니터링이 권장됩니다.

6.1 특정 환자군

On-X® 인공 심장판막의 안정성과 효과는 연구가 진행된 적이 없는 다음의 특정 모집단에 대해 확인된 바 없습니다.

- 임신 상태의 환자
- 수유모
- 만성 심내막염 환자
- 폐동맥판 또는 삼첨판 치환이 필요한 환자.

7. 환자 카운슬링

- 치과 시술 또는 기타 잠재적 균혈증 시술을 받고 있으며 인공 판막을 이식받은 모든 환자에게 예방적 항생 치료가 제공되어야 합니다.

- 환자에게 항응고 또는 항응고/항혈소판 요법이 필요합니다.
- 환자는 인공삽입물과 함께 제공된 환자 신분증을 작성하여 항상 지니고 다녀야 합니다.

8. 제공 방법

8.1 모델 및 치수

On-X 인공 심장판막은 3개의 대동맥 및 2개의 승모 소잉 링 구성이 있습니다. 모든 대동맥 구성은 치수 19, 21, 23, 25, 27/29 mm가 있습니다. 기본 승모 소잉 링은 치수 23, 25, 27/29, 31/33 mm이 있지만, 승모 Conform-X 소잉 링은 치수 25/33만이 있습니다.

치수 19 mm ~ 25 mm의 대동맥판막은 판막륜 내부 위쪽 소잉 링 위치용이며, 판막 치수 27/29 mm는 판막륜 내부 소잉 링 위치용입니다. 모든 승모판막 치수는 판막륜 위 소잉 링 위치용입니다.

그림 2: 대동맥판막 및 승모판막 홀더

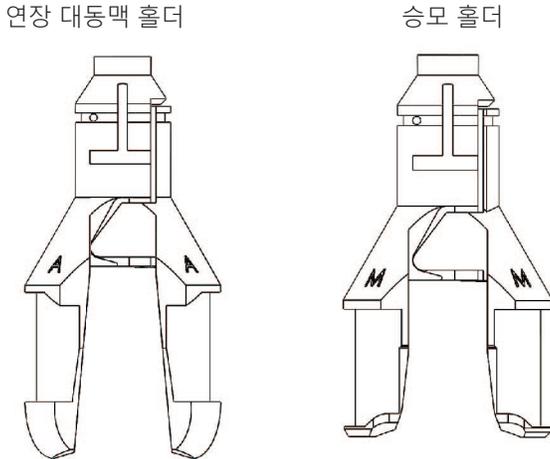


표 1: On-X 판막 사양(밀리미터)

모델번호	사이즈/유형	조직륜(설치) 직경 (A)	개구부 내경 (D)	외부 소잉 링 직경 (S)	프로필 높이(단함) (h)	프로필 높이(열림) (H)	내부 개구부 영역 (mm²)
ONXAE-19*	19 대동맥	19	17.4	23	10.8	13.3	228
ONXAE-21*	21 대동맥	21	19.4	26	11.9	14.7	284
ONXAE-23*	23 대동맥	23	21.4	29	13.1	16.1	344
ONXAE-25*	25 대동맥	25	23.4	32	14.2	17.8	411
ONXAE-27/29*	27/29 대동맥	27-29	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXACE-19*	19 대동맥 Conform-X	19	17.4	27	10.8	13.3	228
ONXACE-21*	21 대동맥 Conform-X	21	19.4	30	11.9	14.7	284
ONXACE-23*	23 대동맥 Conform-X	23	21.4	33	13.1	16.1	344
ONXACE-25*	25 대동맥 Conform-X	25	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXACE-27/29*	27/29 대동맥 Conform-X	27-29	23.4	36	14.2	17.8	411
ONXANE-19*	19 대동맥 해부학	19	17.4	27	10.8	13.3	228
ONXANE-21*	21 대동맥 해부학	21	19.4	30	11.9	14.7	284
ONXANE-23*	23 대동맥 해부학	23	21.4	33	13.1	16.1	344
ONXANE-25*	25 대동맥 해부학	25	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXANE-27/29*	27/29 대동맥 해부학	27/29	23.4	36	14.2	17.8	411
ONXNM-23**	23 승모	23	21.4	31	13.1	16.1	344
ONXNM-25	25 승모	25	23.4	33	14.2	17.8	411
ONXNM-27/29	27/29 승모	27-29	23.4	34	14.2	17.8	411
ONXNM-31/33	31/33 승모	31-33	23.4	36	14.2	17.8	411
ONXMC-25/33	승모 Conform-X	25-33	23.4	39	14.2	17.8	411

* 출시되지 않은 시장도 있음

** 미국 내 출시되지 않음

측정된 치수의 위치는 그림 1을 참조하십시오. 주어진 값은 허용범위 내 공칭값임.

On-X 인공 심장판막의 모든 사용 가능한 치수에 대한 치수 및 모델 사양은 표 1 및 그림 1에 제시되어 있습니다. 상자, 용기 라벨 및 이식물 등록 카드에 있는 SZ mm 기호는 밀리미터로 표시된 판막의 조직륜 직경을 의미합니다.

8.2 포장

On-X 인공 심장판막은 이중 밀봉된 플라스틱 용기 내에 멸균된 상태로 홀더에 장착되어 제공됩니다. 포장은 다음 품목으로 구성되어 있습니다.

- 외부 상자
- 환자 기록 카드
- 플라스틱 판막 용기
- 이식물 등록 카드
- 플라스틱 판막 홀더
- 판막 일련번호 태그
- 이식물 등록 카드(책자 또는 웹사이트 참조 카드)

On-X 인공 심장판막의 이식용 기구들은 별도로, **비멸균** 상태로 제공되며 기구와 함께 제공되는 섹션 8.5의 설명에 따라 사용 전에 세정 및 멸균해야 합니다.

8.3 보관

On-X 인공 심장판막의 멸균 유효기한은 외부 포장 라벨에 기록되어 있습니다. 적절한 재고 통제를 유지하여 이른 유효기한을 가진 인공삽입물은 우선적으로 이식하여 유효기한을 넘기지 않도록 합니다. 판막을 보호하기 위해 판막은 사용될 때까지 외부 박스에 보관해야 합니다. 보관 환경은 깨끗하고, 시원하며, 건조해야 합니다.

8.4 부속품

On-X 인공 심장판막은 On-XLTI On-X 기구와만 사용하도록 설계되어 있습니다. 별도로 제공되는 이 기구들은 세트에 되어 있으며, 여기에는 측정자, 로테이터, 기구 손잡이, 판엽 탐침이 포함됩니다. 기구들은 재사용이 가능합니다.

주의: 측정자 및 기구 손잡이에는 구부릴 수 있는 금속부가 있습니다. 이 금속부를 반복해서 구부릴 경우 피로와 파절이 발생할 수 있습니다. 사용 중 기구의 파절을 방지하려면 매번 휘기 전과 후, 대의 표면에 균열이 있는지 확인해야 합니다. 금속 피로에 의한 표면 균열이 있을 경우 측정자 및 기구 손잡이를 폐기하고 새것으로 교체해야 합니다. 교체품을 주문하려면 On-XLTI 고객 서비시스템에 문의하십시오.

주의: 판엽 탐침 및 로테이터는 유연하지만 영구적 변형을 위해 구부리기 위한 것은 아닙니다.

측정자

측정자는 이식을 위해 고리가 준비된 후 이식 결과로서의 조직륜 직경을 측정할 때 사용합니다. 측정자에는 각 끝에 휠 수 있는 대가 있습니다. 측정자는 치수 19 ~ 25 mm 판막을 위한 원통형, 그리고 치수 27/29 mm 및 31/33 mm 판막(그림 3a 및 3b)을 위한 원뿔형이 있습니다. 표 2를 참조하면 쉽게 측정자를 선택할 수 있습니다.

모형 측정자

대동맥 모형 측정자가 모든 판막 사이즈에 대해 제공되어 있습니다(그림 3a). 이 측정자는 On-X 표준 대동맥 판막 프로필을 모형화합니다. 이 측정자는 기본, Conform-X, 해부학적 소잉 링 구성에 대한 치수 측정 후 사용하여 관상 동맥의 폐색 없이 대동맥판막이 잘 들어맞을 수 있도록 합니다. 사이즈 19~25까지의 대동맥 모형 측정자의 형태는 판막륜 내부 위(intrasupra-annular) 위치를 모형화하기 위해 사용됩니다. 사이즈 27/29 대동맥 모형 측정자는 판막륜 내(intra-annular) 위치를 모형화하기 위해 사용됩니다.

기구 손잡이

기구 손잡이(그림 4)는 수술 중 판막 또는 로테이터를 잡기 위한 것입니다. 기구 손잡이는 그림, 휠 수 있는 대, 팁으로 구성되어 있습니다.

그림 3a: 측정자 및 모형 측정자

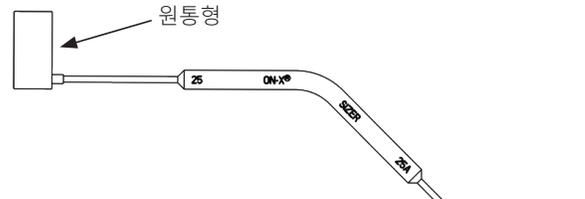


그림 3b: 측정자



표 2: 측정자 선택

사이즈	밸브 유형	측정자 선택		소잉 링의 위치	
		측정자 유형	모형 측정자 사용		
19	대동맥	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
21	대동맥	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
23	대동맥	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
25	대동맥	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
27/29	대동맥	원뿔형	예	판막륜 내(Intra-annular)	
19*	대동맥 Conform-X	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
21*	대동맥 Conform-X	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
23*	대동맥 Conform-X	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
25*	대동맥 Conform-X	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
27/29*	대동맥 Conform-X	원뿔형	예	판막륜 내(Intra-annular)	
19*	대동맥 해부학	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
21*	대동맥 해부학	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
23*	대동맥 해부학	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
25*	대동맥 해부학	원통형	예	판막륜 내부 위쪽(Intrasupra-annular)	
27/29*	대동맥 해부학	원뿔형	예	판막륜 내(Intra-annular)	
23*	승모	원통형	아니요	판막륜 위(Supra-annular)	
25	승모	원통형	아니요	판막륜 위(Supra-annular)	
27/29	승모	원뿔형	아니요	판막륜 위(Supra-annular)	
31/33	승모	원뿔형	아니요	판막륜 위(Supra-annular)	
25/33	승모 Conform-X	원통형 또는 원뿔형	아니요	판막륜 위(Supra-annular)	

* 출시되지 않은 시장도 있음

로테이터

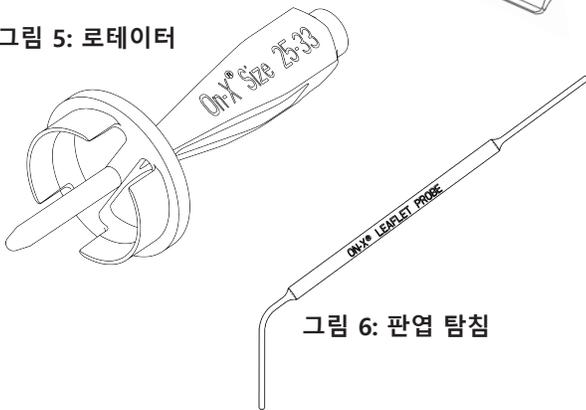
판막 로테이터(그림 5)는 원위치 판막의 방향을 다시 잡는데 사용하며 판엽 운동성 확인에 사용할 수 있습니다. 로테이터는 중심에 위치한 판엽 탐침이 달려 있는 플라스틱 헤드와 부착되어 있는 손잡이로 구성됩니다. 기구 손잡이를 부착하거나 하지 않은 상태로 로테이터를 사용할 수 있습니다. 로테이터를 기구 손잡이에 부착하려면 기구 손잡이 팁을 로테이터 손잡이 말단에 있는 슬롯으로 직접 삽입합니다. 로테이터는 약간의 힘을 가하여 삽입하면 찰칵하며 끼워집니다.

판엽 탐침

판엽 탐침(그림 6)은 뾰족한 말단이 있는 유연한 봉입니다. 판엽 탐침을 사용하여 판엽을 움직여 보면 판엽이 걸림 없이 열리고 닫히는지 확인할 수 있습니다.



그림 5: 로테이터



8.5 부속품 세정 및 멸균

On-X 인공 심장판막의 이식용 기구들은 비멸균 상태로 별도 제공되며 사용 전에 세정 및 멸균해야 합니다. 표준 병원 수술기구 세정 절차를 사용해야 합니다. 참고: 금속 기구들의 경우 티타늄으로 제작되었습니다. 플라스틱 기구들의 경우 PPSU(폴리페닐설폰)로 제작되었습니다. 이러한 기구들에 사용되는 소재들은 기본 증기 및 급속 증기 멸균에 대한 내구성이 있습니다.

경고: 이러한 기구들은 멸균 상태로 제공되지 않았습니다. 각 사용 전에는 반드시 올바르게 세정 및 멸균해야 합니다.

경고: 증기 외 다른 어떠한 방법으로도 기구를 멸균하지 마십시오. 다른 멸균 방법을 사용하면 일부 품목에 손상이 발생할 수 있습니다.

경고: 로테이터는 청소 전, 사용 후에 반드시 손잡이에서 제거해야 합니다. 기구 손잡이에서 로테이터를 제거하려면 삽입할 때 보다 더 큰 힘이 필요합니다.

9. 사용지침

경고: 다음과 같은 경우 On-X® 인공 심장판막의 사용을 금합니다.

- 인공삽입물이 떨어지거나, 손상되거나, 어떤 방식으로든 잘못 취급된 경우
- 유효기한이 경과한 경우
- 변조방지용 씰이 파손된 경우
- 일련번호 태그가 용기 라벨에 있는 일련번호와 일치하지 않는 경우.

9.1 의료진 교육

On-X 인공 심장판막의 이식에는 특별한 교육이 필요하지 않습니다. 이 인공삽입물의 삽입에 사용하는 술기는 기계적 인공 심장판막에 사용하는 술기와 유사합니다.

9.2 멸균 및 재멸균

On-X 인공 심장판막은 멸균 상태로 제공됩니다. 멸균성의 유효기한이 만료했거나, 외부 상자에서 꺼냈을 때 판막 용기가 손상되어 있거나 멸균 장벽이 파손된 경우 판막을 사용하지 마십시오. On-XLTI 고객 서비시스템에 연락하여 판막을 반품 조치하고 교체품을 받으십시오.

경고: 수술 중 판막을 용기에서 꺼냈지만 사용하지 않은 경우 다시 포장하거나 재멸균하지 말아야 합니다. 이런 경우 판막을 On-XLTI로 반품해야 합니다. 반품 전에는 고객 서비시스템에 전화하여 정보를 문의하십시오.

경고: On-X 인공 심장판막을 재멸균하지 마십시오.

9.3 취급 및 준비 지침

주의: 인공삽입물을 On-XLTI On-X 인공 심장판막 기구로만 취급하십시오. 판막 치수의 선택시 On-XLTI On-X 인공 심장판막 측정자만 사용해야 합니다. 다른 측정자를 사용할 경우 부적합한 인공삽입물을 선택할 수 있습니다.

주의: 맨눈으로 관찰했을 때 보이지 않는 판막 표면에 손상을 줄 수 있으므로 장갑을 착용한 손가락, 또는 금속성이나 연마성 기구로 탄소 표면을 접촉하지 않도록 합니다. 판막 표면이 손상되면 판막의 구조적 기능 부전 또는 판엽 이탈을 가속화하는 결과를 초래하거나 혈전 형성의 병소로서 작용할 수 있습니다.

주의: 판막 개구부나 판엽에 과도한 힘을 가하여 인공삽입물을 손상하지 않도록 합니다.

순회간호사

1. 외부 상자에 있는 유효기한을 확인합니다.
경고: 유효기한이 경과한 경우 On-X 인공 심장판막의 사용을 금합니다. 판막이 사용된 상태가 아니고 플라스틱 용기가 손상되지 않았지만 멸균 유효기한이 지난 경우, 판막을 On-X LTI에 반품해야 합니다.
2. 외부 상자에서 판막 용기와 패키지 삽입물을 꺼냅니다. 용기에 손상이 있는지 확인합니다.
경고: 인공삽입물이 떨어졌거나, 손상되었거나, 어떤 방식으로든 잘못 취급된 경우 On-X 인공 심장판막을 사용하지 마십시오. 손상이 발견되면 다른 판막을 사용하고, On-XLTI 고객 서비스팀을 통해 반품 조치하십시오.
3. 지역 법규상 허용된 범위 내에서 최대한 충실하게 이식물 등록 카드를 작성하여 On-XLTI에 가능한 빨리 회송하십시오. 이렇게 하면 추적 데이터베이스에 환자가 입력되며, 이 데이터베이스는 판막과 관련한 향후 공지를 보내기 위해 중요할 수 있습니다. 환자 기록 카드를 환자에게 주거나 환자 기록물 내에 두십시오.

4. 외부 용기를 엽니다.

외부 뚜껑 포장 디자인을 비틀니다. 뚜껑을 멈춰질 때까지 반시계 방향으로 회전하고 용기에서 뚜껑을 들어올립니다(그림 7a).

필 오프형 Tyvek® 뚜껑 포장 디자인: 뚜껑의 필 탭 모서리를 잡고 용기 중앙 쪽으로 잡아당깁니다(그림 8a). 뚜껑이 완전히 떨어질 때까지 계속 벗깁니다.

5. 소독간호사는 내부 용기 맨 위에 부착되어 있는 풀 탭을 부드럽게 들어올려 외부 용기에서 멸균된 내부 용기를 제거할 수 있습니다(그림 7b 또는 그림 8b). 이후 내부 용기를 기구 트레이에 배치합니다. 이렇게 하지 않고, 외부 용기를 멸균 구역(그림 7c 또는 그림 8c) 위에서 가볍게 뒤집고 내부 용기가 미끄러져 나와 멸균 구역 위로 떨어지게 하는 방법으로 내부 용기를 멸균 구역 내에 놓을 수 있습니다.

소독간호사/외과의

1. 내부 용기의 변조방지용 싹을 점검합니다.

경고: 변조방지용 싹이 파손된 경우 On-X 인공 심장판막의 사용을 금합니다. 변조방지용 싹이 파손된 경우 다른 판막을 사용하고, On-XLTI 고객 서비스팀에 연락하여 반품 조치하도록 합니다.

트위스트 오프형 뚜껑 디자인

그림 7a. 트위스트 오프형 외부 뚜껑



그림 7b. 풀 탭으로 제거...

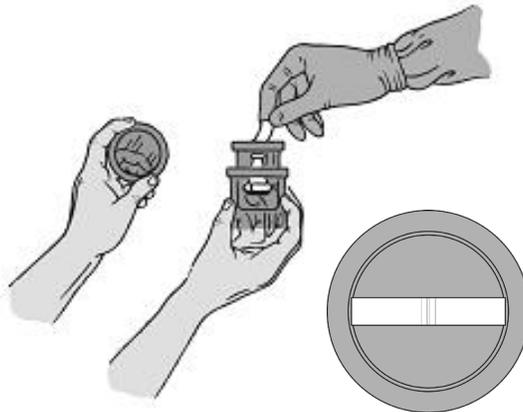
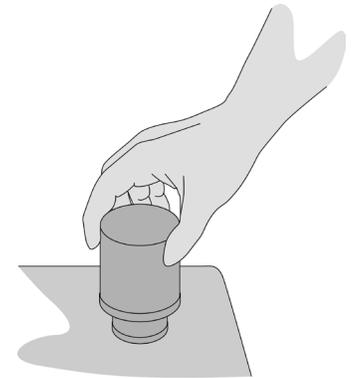


그림 7c. ...또는 멸균 영역에서 뒤집음



필 오프형 뚜껑 디자인

그림 8a. 필 오프형 외부 뚜껑



그림 8b. 풀 탭으로 제거...

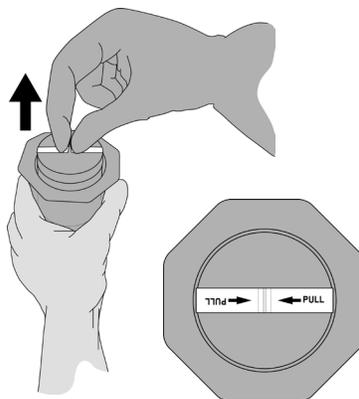
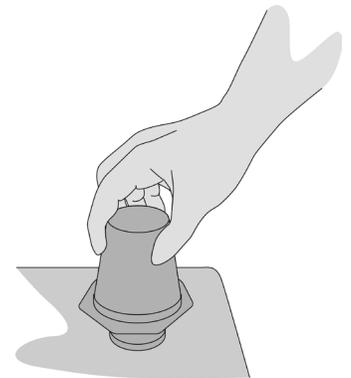


그림 8c. ...또는 멸균 영역에서 뒤집음



2. 뚜껑을 부드럽게 비틀어 변조방지용 싹을 부수고(그림 9) 베이스에서 뚜껑을 들어올려 내부 용기를 엽니다.
3. 제위치에 찰칵하고 끼워질 때까지 판막 홀더에 있는 슬롯 안으로 기구 손잡이 팁을 누릅니다(그림 10). 밸브를 용기 바깥으로 부드럽게 들어올리고 홀더판을 밀어 홀더에서 떨어져 나오도록 합니다.

장갑을 낀 손으로 가볍게 소잉 링을 잡고 기구 손잡이를 방향에 관계없이 부드럽게 돌립니다. 판막이 소잉 링 내에서 쉽게 돌아야 합니다. 방향 표시가 선회축과 정렬되면 회전 검사를 중지합니다.

경고: 판막이 잘 회전하지 않는 경우 On-X® 인공 심장판막의 사용을 금합니다. 다른 판막을 사용하고, On-XLTI 고객 서비스팀에 연락하여 반품 조치하도록 합니다.

그림 9. 내부 용기 열기

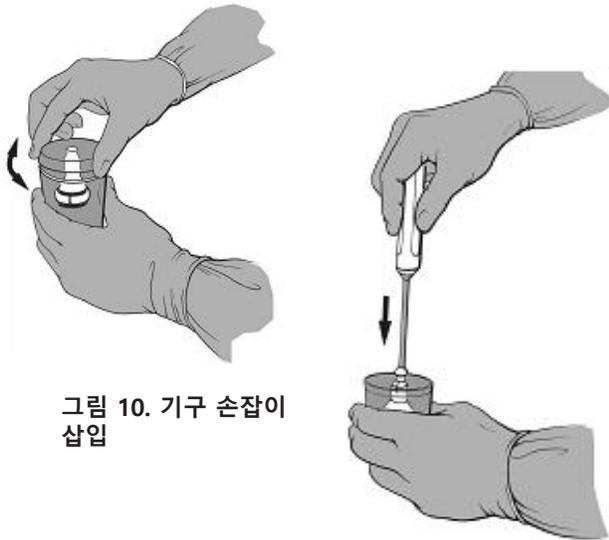


그림 10. 기구 손잡이 삽입

4. 일련번호 태그를 외부 용기에 있는 라벨과 대조 확인합니다.

경고: 일련번호 태그가 용기 라벨과 일치하지 않는 경우 On-X 인공 심장판막의 사용을 금합니다. 다른 판막을 사용하고, On-XLTI 고객 서비스팀에 연락하여 반품 조치하도록 합니다.

5. 일련번호 태그를 판막에 고정하고 있는 봉합을 절단하여 일련번호 태그를 제거합니다. 원할 경우 태그를 제거한 이후 즉시 표준 배양술로 멸균성을 확인하기 위한 용도로 사용할 수 있습니다.
6. 이제 판막은 이식할 수 있는 상태가 되었습니다. 이식 중 위치를 쉽게 잡을 수 있도록, 기구 손잡이 대는 손잡이 끝 부분과 대를 잡고 구부리는 방법으로 할 수 있습니다. 판막을 잡지 않도록 합니다.

경고: 기구 손잡이를 구부릴 때 판막을 지렛대로 이용하지 마십시오. 이렇게 하면 판막이 손상되고 기계적 결함이 발생합니다.

9.4 기기 이식

경고: 모든 부속 기구는 사용 전 기구 지침에 따라 세정 및 멸균해야 합니다.

치수 측정

판막륜의 치수를 측정할 때는 On-X 판막 측정자만을 사용하십시오. 측정자에는 원통형, 원뿔형, 대동맥 모형 등 여러 종류의 끝단을 가진 것들이 있습니다. 표 2를 참고하면 측정자를 쉽게 선택할 수 있습니다.

원통형 측정자는 판막 사이즈 19 mm ~ 25 mm에 해당합니다. 원뿔형 측정자는 판막 사이즈 27/29 mm 및 31/33 mm에 해당합니다. 이러한 유형의 측정자들은 대동맥판막 및 승모판막 모두에 사용할 수 있습니다.

올바른 판막 사이즈는 판막륜 내 측정자가 꼭 끼지 않고 적당하게 들어맞을 때의 크기로 판단할 수 있습니다. 조임이 적당하다고 판단되면, 측정자에 있는 표시를 확인하여 해당하는 판막 사이즈를 알 수 있습니다. On-X Conform-X 인공 승모판막은 사이즈 25와 사이즈 33에 딱 맞거나 그 사이에서 적당한 조임과 함께 끼워질 때 사용할 수 있습니다.

대동맥 모형 측정자가 모든 판막 사이즈에 대해 제공되어 있습니다. 사이즈 19mm~25mm의 대동맥 판막의 경우 대동맥 모형 측정자를 사용하여 대동맥 판막이 판막륜 내 제대로 고정될 수 있는지, 관상 동맥이 폐색되지 않은 상태인지 확인할 수 있습니다. 기본, Conform-X, 해부학적 소잉 링 구성의 사이즈 19mm~25mm 대동맥판막은 이식시 노출된 탄소 깔대 부분이 판막륜 내에 지지되고, 소잉 링이 판막륜 내부 위쪽에 있도록 판막륜 내에 끼워지도록 설계되어 있습니다(그림 11).

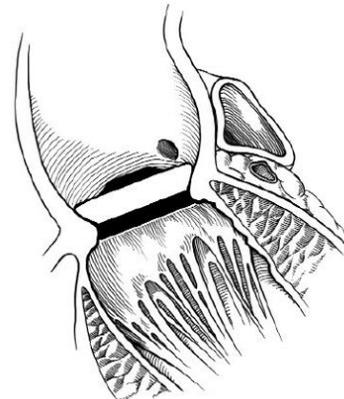
경고: 판막륜 내에 끼우기 위해 대동맥 판막 19mm ~ 25mm 사이즈의 소잉 링의 크기를 조절하는 것을 금합니다.

기본, Conform-X, 해부학적 소잉 링 구성의 사이즈 27/29mm 대동맥판막은 판막륜 내(intra-annular) 배치하기 위한 용도로 설계되었으며 이 배치를 모방하기 위한 모형 치수 측정기가 있습니다.

On-X Mitral Conform-X 인공 심장판막을 포함한 모든 승모판막은 판막륜 위 위치에 배치하도록 되어 있습니다(그림 12).

주의: 판막 크기가 너무 클 경우 판막 기능에 문제가 생길 수 있으므로 적당한 크기를 사용해야 합니다.

그림 11. 대동맥판막을 확인하는 대동맥 모형 측정자



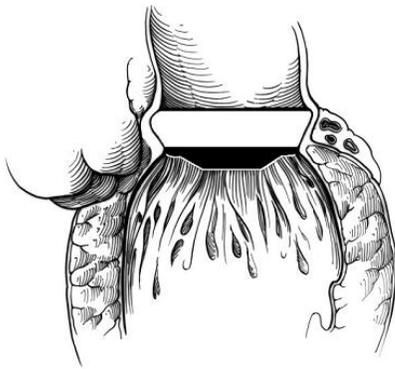
9.5 봉합술

봉합술은 이식 외과의의 선호도와 환자 조건에 따라 달라질 수 있습니다. 이 대동맥 판막은 개구부 깔대에 인접한 조직층을 가지도록 설계되어 있습니다. 플레짓을 사용하거나 사용하지 않는 비외번 단속 매트리스 봉합술을 사용할 경우 깔대의 외부 표면에 판막륜이 가장 잘 들어맞는다는 것에 외과의들의 의견이 대체로 일치하고 있습니다.

승모판막은 비외번 연속 봉합술도 성공적으로 사용되긴 하지만 일반적으로 플레짓 또는 비플레짓 외번 매트리스 봉합술을 사용하여 이식됩니다.

주의: 판막을 배치할 때는 봉합재 또는 해부학적 구조가 판엽 움직임을 방해하지 않도록 해야 합니다. 판막의 회전 능력은 판엽 움직임을 방해할 수 있는 잔존하는 기형적 병상을 피하는 데 도움이 될 수 있습니다.

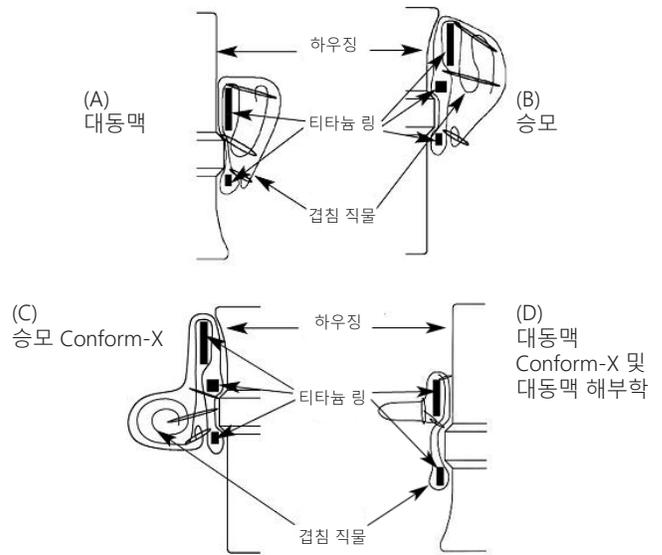
그림 12. 판막륜 위쪽 판막 위치



봉합선은 소잉 링의 중심점을 통과해야 합니다. 이렇게 하면 소잉 링이 유연하고 판막륜에 잘 들어맞는 상태를 유지합니다. 또한 봉합침이 소잉 링 내에 위치하는 티타늄링에 접촉하지 않게 해줍니다(그림 13). 소잉 링에 있는 방향 표식을 이용하면 봉합선의 자리를 쉽게 잡을 수 있습니다.

주의: 해부학적 소잉 링의 경우, 3개의 판막 교련에 있는 봉합선은 소잉 링에 있는 3개의 방향 표식에 일치해야 합니다.

그림 13. 소잉 링 교차 섹션

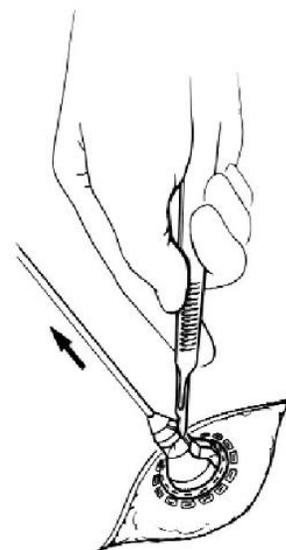


모든 봉합선이 만들어지면 판막을 판막륜 내에 밀어넣고 봉합선을 결찰합니다. 대동맥 판막의 경우, 판막륜 내 판막을 안정화하기 위해 첫 번째 매듭 3개를 상호 간에 등거리로, 교련 간의 정중선을 따라 결찰하십시오. 홀더는 그림 14에서처럼 고정 봉합사를 조심스럽게 절단하고 판막에서 손잡이가 달린 판막 홀더를 부드럽게 들어올려 판막에서 빼낼 수 있습니다.

경고: 빼낸 판막 홀더를 판막으로 다시 삽입하려 하지 마십시오. 대동맥판막 및 승모판막은 각 판막 유형에 적합한 고유의 단방향 판막 홀더를 사용합니다. (그림 2.)

주의: 판엽 움직임에 잠재적인 간섭을 발생시키지 않으려면 봉합사 결찰을 짧게 잘라내야 합니다.

그림 14. 판막 홀더 제거



9.6 판엽 운동성 평가 및 판막 회전

판엽 운동성 검사

판막을 배치한 후 판엽이 자유롭게 움직일 수 있는지 검사해야 합니다. 판엽 운동성을 검사하려면 로테이터 탐침 또는 판엽 탐침을 사용하여 판엽을 움직여 보아 판엽이 걸림 없이 열리고 닫히는지 확인할 수 있습니다.

경고: 판엽 운동성을 On-XLTI On-X 판엽 탐침 또는 로테이터의 말단에 있는 판엽 탐침으로만 검사하십시오.

회전

판엽이 자유롭게 움직이지 않으면 판엽이 걸리지 않는 위치가 될 때까지 판막을 어떤 방향으로든 부드럽게 회전시켜 봅니다.

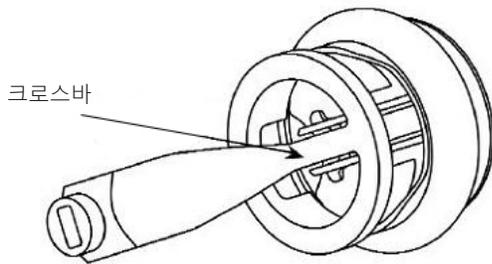
주의: 회전에 걸리는 감각이 강하게 느껴질 경우 판막을 회전하지 마십시오. 원위치에서 판막을 회전시키는 데 필요한 토크는 이식 전 회전 검사시 필요한 토크와 동일해야 합니다. 만약 회전에 이보다 훨씬 더 큰 토크가 필요할 경우 회전을 시도하지 마십시오. 회전이 필요하지만 회전할 수 없는 경우에는 판막을 제거하십시오.

기구 손잡이를 부착하거나 하지 않은 상태로 로테이터를 사용할 수 있습니다. 필요에 따라 찰칵하고 위치에 맞춰질 때까지 로테이터 손잡이의 끝에 있는 슬롯으로 기구 손잡이 팁을 삽입하여 로테이터에 기구 손잡이를 부착합니다.

경고: 판막을 원위치에서 회전시킬 때는 On-XLTI On-X 로테이터만을 사용하십시오. 해당하는 사이즈의 로테이터만을 사용하십시오. 잘못된 사이즈의 로테이터를 사용하면 판막이 손상될 수 있습니다.

판엽과, 판엽과 정렬된 가로대 사이에 있는 로테이터 판엽 탐침으로 판막 로테이터를 판막 내로 조심스럽게 밀어넣어 제 위치에 끼워지도록 합니다(그림 15).

그림 15. 판막 로테이터 삽입



주의: 로테이터 삽입시 어떠한 걸리는 느낌도 없어야 합니다. 걸리는 감각이 있을 경우 우선 삽입을 멈추고, 로테이터를 빼내고, 삽입 위치에 잘 정렬한 후 로테이터를 다시 삽입합니다.

판엽을 회전한 후 움직임을 다시 검사합니다. 판엽이 자유롭게 움직이지 않으면 판막을 빼냅니다.

9.7 판막 방향

대동맥:

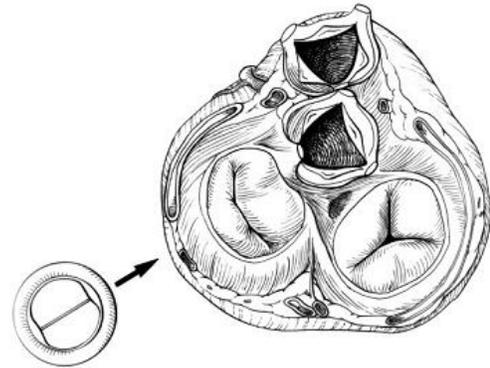
임상시험에 의거, 표준, Conform-X 또는 해부학적 소잉 링 구성을 가진 On-X 인공 대동맥판막에는 선호되는 방향이 없습니다.

주의: 판막이 이식되고 나면, 간섭 가능성이 없는지 관상동맥구를 눈으로 확인하십시오.

승모:

문헌에서는 승모판막의 선회축이 해부학적으로 반대 방향으로 배치되어야 한다고 제안합니다. 그림 16을 참조하십시오.

그림 16. 해부학적으로 반대 방향으로 배치된 승모판막의 선회축



승모 기본 및 Conform-X

10. 수술 후 정보

10.1 자기공명영상(MRI) 호환성

*참고: 다음의 MRI 소견은 모든 On-X 인공 심장 판막 크기와 소잉 커프 구성에 적용됩니다.

MR 조건부:

On-X Prosthetic Heart Valve, Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33*은 미국재료시험학회(ASTM International)에서 지정한 용어에 따라 MR 조건부(MR-conditional)로 확인되었습니다. 명칭: 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.

비임상검사에서는 On-X Mitral Conform-X Mitral Heart Valve Prosthesis, Size 25-33가 MR 조건부라는 것이 입증되었습니다. 본 기기가 이식된 상태의 환자는 다음 조건하에서 배치된 직후 안전하게 스캔될 수 있습니다.

정자기장:

- 3-Tesla 이하의 정자기장
- 720-Gauss/cm 이하의 최대 공간 기울기 자기장

MRI 관련 발열:

비임상검사에서 On-X Prosthetic Heart Valve, Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33는 3-Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, HDx, Software 14X.M5, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI) MR 시스템 내 15분 간 스캐닝(펄스 시퀀스당)을 실시한 MRI 중 다음의 온도를 발생시켰습니다:

최고 온도 변화 +1.6°C

따라서 MR 시스템에서 송신/수신 RF 바디형 코일부를 이용하는 On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33에 대한 3 Tesla에서의 MRI 관련 발열 실험에서 전신 평균 2.9-W/kg(2.7-W/kg의 전신 평균 값을 측정한 열량 측정과 열량 측정과 연관됨)이 보고되어 이러한 특정 조건과 연관하여 발생한 최대 발열량이 +1.6°C 이하로 나타났습니다.

인공물 정보:

관심 영역이 On-X Mitral Conform-X Heart Valve Prosthesis, Size 25-33와 같은 영역 내에 있거나, 해당 위치와 상대적으로 근접한 경우 MR 영상 품질은 저하될 수 있습니다. 따라서 이 기기가 있는 경우 그에 대한 보정을 위한 MR 영상 매개변수의 최적화가 필요할 수 있습니다.

펄스 시퀀스	신호 소실 사이즈 (mm ²)	평면 방향
T1-SE	1,090	평행
T1-SE	686	수직
GRE	1,478	평행
GRE	1,014	수직

10.2 반품된 제품

모든 제품의 반품 전에는 On-XLTI 고객센터팀의 사전 허가가 필요합니다. 판막과 관련된 모든 질문, 또는 반품 허가의 경우 고객센터센터에 문의하십시오.

미국 특허 번호 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 특허 승인; 일련번호 09/010,449 허용; 일련번호 09/224,816 허용; 기타 허가 및 특허 출원 중.

11. 환자 정보**11.1 환자 등록**

각 판막 포장 안에는 Patient Record Card(환자 기록 카드)와 Implant Registration Card(이식물 등록 카드)가 있습니다. On-XLTI는 Implant Registration Card를 즉시 작성하여 On-XLTI 고객센터팀에 우편으로 회송할 것을 요청드리는 바입니다. 여러 개의 판막 이식물이 있을 경우, 각 판막에 대해 하나의 카드를 작성하십시오. On-XLTI는 이러한 정보를 통지 용도와 병원 내 재고의 재확보 지원을 위해 사용하게 됩니다. 모든 환자 정보는 철저히 그 비밀이 유지될 것이며, 법이 허용하는 경우 환자 식별 정보의 제공은 거부될 수 있습니다.

11.2 환자 기록 카드

인공삽입물과 함께 한 장의 Patient Record Card(환자 기록 카드)가 제공됩니다. 환자는 이 카드를 작성하여 항상 지니고 다니도록 권장받아야 합니다.

11.3 환자 정보 책자

On-XLTI는 의사가 퇴원 전에 환자에게 제공하기 위해 선택할 수 있는 환자 정보 책자를 구비하고 있습니다. On-XLTI 판매대리점으로부터 요청이 있는 경우 이 책자의 사본을 구할 수 있습니다.

12. 보증 면책조항

모든 심장판막 인공삽입물의 사용으로 발생할 수 있는 전술된 합병증, 그리고 마찬가지로 전술된 이식 전, 도중, 이후의 손상 가능성 때문에 On-XLTI는 해당 제품이 On-XLTI의 기본 사양에 부합함에 대해서만 보증합니다. On-XLTI는 사용 중인 제품의 기능과 관련된 여타의 어떠한 보증도 하지 않으며 On-XLTI는 이 제품의 사용 결과에 관한 어떠한 위험도 부담하지 않습니다. 제품의 사용으로 인한 모든 위험은 구매자가 부담합니다. On-XLTI는 제품의 상품성 또는 특정 용도 적합성과 관련된 것 등, 제품과 관련된 모든 기타 명시적 또는 묵시적 보증을 하지 않습니다. On-XLTI는 제품 사용과 관련된 모든 직접, 특별, 결과적 또는 부수적 손해에 대한 책임을 지지 않습니다. 어떠한 사람도 이러한 조건 중 어느 하나라도 변경하거나, On-XLTI를 제품 사용과 관련하여 어떠한 추가적 책임이나 보증에 구속할 권한을 갖고 있지 않습니다.

부록 A

FDA가 요구하는 임상 정보 (미국)

1. 이상반응

유럽 시판전 연구에서 11개 시험기관에서 184명의 환자에 총 184개의 On-X 인공 대동맥판막이 이식되었습니다. 평균 추적 기간은 2.2년(0 ~ 4.0년 범위)이었으며 총 추적 기간은 411.8 환자-년이었습니다. 16개 시험기관에서 229명의 환자에 229개의 판막이 승모 위치에 이식되었습니다. 평균 승모 추적 기간은 1.8년(0 ~ 4.5년 범위)이었으며 총 추적 기간은 417.9 환자-년이었습니다.

대동맥 환자에서 임상시험 중 사망은 총 7건이었으며, 이중 2건이 판막과 관련된 특성을 보였습니다. 대동맥판막 관련 사망의 원인은 조기 혈전 색전증(환자 1명)과 설명할 수 없는 돌연사(환자 1명)이었습니다. 승모 환자에서 임상시험 중 사망은 총 18건이었으며, 이중 3건이 판막과 관련된 특성을 보였습니다. 승모판막 관련 사망의 원인은 통제할 수 없는 조기 출혈(환자 1명)과 설명할 수 없는 돌연사(환자 2명)이었습니다.

1.1 이상반응 소견

이상반응은 표3 및 4에 제시된 것처럼 임상시험 내에 보고되어 있습니다

2. 임상시험

2.1 시판전 시험

On-X 인공 심장판막 시판 전 시험은 대동맥판막 및 승모판막 치환에서의 판막의 안전성과 효과성을 연구하기 위한 것입니다. 격리된 대동맥판막 치환이 필요한 환자들이 1996년에서 2000년까지 11개 시험기관에서 후향적 통제, 다국적 다기관 전향적 비무작위 연구에 등록되었습니다. 격리된 승모판막 치환이 필요한 환자들이 1996년에서 2001년까지 16개 시험기관에서 후향적 통제, 다국적 다기관 전향적 비무작위 연구에 등록되었습니다.

대동맥 코호트에는 20 ~ 80세(평균 60.2세)까지의 환자 184명(남성 121명, 여성 63명)이 포함되었습니다. 누적 추적 기간은 411.8 환자-년으로, 평균 추적 기간은 2.2년(SD = 0.8년, 범위 = 0 ~ 4.0년)이었습니다. 대동맥 코호트에는 21 ~ 78세(평균 59.2세)까지의 환자 229명(남성 86명, 여성 143명)이 포함되었습니다. 누적 추적 기간은 417.9 환자-년으로, 평균 추적 기간은 1.8년(SD = 1.3년, 범위 = 0 ~ 4.5년)이었습니다. 표 5 및 6에는 수술 전 및 수술 환자 인구학적 정보가 제시되어 있습니다. 차트1에는 이식 환자 수 대 추적 기간을 보여줍니다. 표 7에는 판막 사이즈별 이식 정보가 제시되어 있으며, 이 정보에는 이식 환자수, 환자-년 수가 포함되어 있습니다.

임상시험에서 밝혀진 안전성 평가변수는 합병증이었습니다. 특정 합병증의 존재 유무를 가리기 위해 혈액 분석이 사용되었습니다. 안전성 결과가 표 3 및 4에 제시되어 있습니다. 효과성 평가변수는 뉴욕심장협회(NYHA) 분류 및 심장 초음파 검사 평가였습니다. NYHA 및 혈액 데이터는 시술 전, 시술 중, 시술 후 3~6개월 시점, 1년 시점, 그리고 이후로는 매년 수집되었습니다. 혈류역학 데이터는 퇴원시와 1년 시점에 수집되었습니다. 표 8 및 9에는 이러한 효과성 결과가 제시되어 있습니다.

2.2 시판후 저항응고 시험

전향적 무작위 On-X 항응고 임상시험(Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial, PROACT)은 현재 이엽 기계적 판막 인공삽입물 요법을 받고 있는 환자에 대한 미국심장학회(American College of Cardiology, ACC)/미국심장협회(American Heart Association, AHA) 또는 미국흉부외과학회(American College of Chest Physicians, ACCP) 지침에서 현재 권장하는 것보다 덜 공격적인 항응고 요법으로 On-X 인공 심장판막 이식 환자를 치료하는 것의 안정성과 효과를 평가하기 위해 설계되었습니다. 표준 항응고 요법과 대동맥 판막 치환(AVR)이 필요한 고위험 환자에서의 국제정상화비율(INR) 1.5~2.0 목표를 비교하기 위해 등록 및 분석을 완료하기 위한 일차 코호트가 사용되었습니다.

시험 설계 및 환자 선정

PROACT의 고위험 AVR군 시험은 On-X 판막을 이식한 상태의 AVR 이후의 결과를 비교하는 전향 무작위 눈가림 해제 대조 시험이었습니다. 이 시험은 북미 내 36개 기관으로 구성된 다기관 시험이었으며, 이중 35개 기관은 미국 내, 1개 기관은 캐나다 내 기관이었습니다. 판막 혈전증 및 혈전색전증에 대한 고위험 환자에서의 AVR을 위한 이 코호트에는 총 425명의 환자가 모집되었습니다. 등록은 2006년 6월에 시작했으며 2009년 10월에 고위험 AVR군에 대해 등록이 종료되었습니다. 2014년 9월 1일까지의 후속 데이터가 이 보고서에 수록되었습니다. 일차 평가변수는 판막 혈전증, 혈전색전증, 출혈, 재수술, 외식, 그리고 전체 원인 및 판막 관련 사망자 수이었으며, 이것은 판막 연구에 관한 미국 흉부학회(STS)/미국흉부외과학회(AATS) 지침의 규정을 따른 것입니다. 2 그룹 간의 비열등성은 판막 혈전증, 혈전색전증, 출혈률, 1.5%의 비열등성 한계(절대)를 종합하여 평가되었습니다. 표본 크기 평가는 0.05의 유형 I 오류와 비열등성 가설을 검정하기 위한 80%의 검정력을 가진 단측 비율 검정을 이용하여 확인되었습니다.

환자 포함 기준

환자 포함 기준은 다음과 같았습니다.

1. 격리 AVR에 대한 임상적 적응증을 가진 환자
2. 환자를 "고위험"군에 속하게 만드는 다음 조건을 가진 환자: 만성 심방세동, 좌심실 박출 계수 < 30%, 확장된 좌심방 > 50mm(직경), 좌심방 내 자연 심초음파 조영, 혈관의 병리학적 형태, 신경학적 사건, 과응고성(아래 정의됨), 좌 또는 우 심실류, 아스피린 또는 클로피도그렐에 대한 혈소판 반응 결여, 에스트로겐 치환 요법을 받고 있는 여성

3. 관상동맥 우회로 이식술, 승모판막 또는 삼첨판막 성형, 상행 대동맥 치환, Maze 술식을 포함한 동시 심장수술이 허용되었다
4. 성인 환자(최소 18세)

환자 배제 기준

주요 환자 배제 기준은 다음과 같았습니다.

1. 우측 판막 치환
2. 이중(대동맥과 승모) 판막 치환
3. 이식 시점에 활동성 심내막염을 보유한 환자
4. 이전에 확인되었거나 의심되었으며, 등록 전 해에 발생 중이었거나 해소 중이었던 혈전색전증 사건 또는 혈전 정맥염
5. 응급 상태에 있는 환자

AVR 환자에서의 과응고성은 수술 전 및 와파린 요법 개시 전에 시행되는 다음의 혈액 검사로 확인되었습니다: 활성화된 단백질 C 저항성(제5 혈액응고인자 돌연변이 (Factor V Leiden mutation)), 프로트롬빈 돌연변이, 항트롬빈 III 활동, 단백질 C 활동, 단백질 S 활동, 제8 혈액응고 인자 활동, 저밀도 지질단백질 콜레스테롤. AVR 환자에서의 아스피린 또는 클로피도그렐에 대한 저항성은 임상 연구실 검사 결과로 확인되었습니다: 아스피린 및 클로피도그렐에 대한 P2Y12의 억제에 대한 urine 11-dehydro-thromboxane B2(나중에 혈액 트롬복산 A2로 바뀜).

실험군 및 대조군으로의 무작위배정

모든 환자는 수술 후 3개월 동안 매일 2.0~3.0의 목표 INR 로 와파린과 아스피린 81mg을 정기 투여받았습니다. 수술 후 90일이 되는 시점에, 무작위배정은 온라인 무작위배정 모듈을 통해 표준 무작위배정 메르센 트위스터(Mersenne Twister) 알고리즘을 사용해 수행되었습니다.

실험군: 수술 후 첫 3개월 동안, 하루 81mg 아스피린과 함께 2.0~3.0 INR 목표의 와파린이 사용되었습니다. 3개월 후, 하루 81mg 아스피린과 함께 1.5~2.0 INR 목표의 와파린 용량으로 감소되었습니다.

대조군: 하루 81mg 아스피린과 함께 2.0~3.0 INR 목표의 와파린이 전체 연구 기간 동안 사용되었습니다.

혈전색전증 사건을 경험했던 실험군 내 환자는, 치료 의향(ITT)으로 실험군에 남았으나 표준 항응고 요법(하루 아스피린 81mg과 함께 INR 2.0 ~ 3.0)으로 전환되었습니다.

일차 평가변수

일차 평가변수에는 대출혈 사건, 소출혈 사건, 일과성허혈발작(TIA), 허혈성 뇌졸중, 말초 혈전색전증, 판막 혈전증, 이러한 사건들의 복합 평가변수, 재수술, 외식, 전체 원인 및 판막 관련 사망자 수가 포함되었습니다.

일차 평가변수

일차 평가변수에는 심내막염, 용혈, 용혈성 빈혈, 판막 주위 누출, 구조적 및 비구조적 기능이상, 수술 후 뉴욕심장협회(New York Heart Association) 기능 분류, 심초음파 혈류역학(최대 기울기, 평균 기울기, 유효개구면적, 판막역류)이 포함되었습니다.

추적관찰 일정

환자들은 수술 후 3개월, 6개월, 1년이 되는 시점에, 그리고 그 이후에는 FDA에서 위임하는 추적관찰을 위한 필수 800 환자-년을 채우기 위해 수술 후 2~5년간, 그리고 8년간 해마다 1회 연구기관에 대한 직접 방문을 통해 추적관찰되었습니다. 이러한 방문 중 임상시험계획서에 따라, 그리고 임상적으로 징후가 있을 때 심전도 검사 또는 심초음파 검사가 수행되었습니다. 모든 환자는 와파린 요법을 유지했으며 중앙 전화 또는 온라인 데이터베이스를 통해 주간 가정 INR 검사를 사용해 추적관찰되었습니다. 추적관찰 기간은 2014년 9월 1일까지였으며 환자의 98%에서 추적관찰이 완료되었습니다.

INR 관리

모든 환자는 무작위배정시 가정용 INR 모니터를 받았습니다. 주간 가정 검사 방법을 이용할 때 INR 통제가 유지되었으며, 여기서 INR 분산도를 최소화하고 INR 목표 범위 내 시간을 최대화하기 위해 임상기관이 와파린 투여량을 조절했습니다. 가정 내 모니터링에 대한 순응도는 매월 실시된 검사 빈도에 의해 측정되었습니다.

통계적 분석

수치 측정을 위해 평균 및 표준편차가 포함된 기술통계가 보고되었습니다. 조기 이상반응은 무작위배정 전에 발생한 것이었으며, 백분율로 계산되었습니다. %/환자-년(pt-yr)로 표시된 후기(무작위배정 후) 선형화 이상반응 비율은 최소 시험약을 1회 투여받은 모든 환자를 포함하는 안전성 집단에 근거하여 계산되었습니다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생명표 곡선은 무작위배정 시점으로부터 첫 번째 사건까지의 사건-시간(time to event) 데이터에 대해 계산되었습니다. 이 분석은 Statistical Analysis Systems 통계 소프트웨어(9.2버전)(SAS Institute, Cary, NC)을 이용해 수행되었습니다.

결과

2006년 6월부터 2009년 10월까지 환자 425명이 PROACT 시험의 고위험 AVR군에 등록되었습니다. 수술 3개월 후 이 425명의 환자 중 185명은 실험군에 무작위배정되었으며 190명은 대조군에 무작위배정되었습니다. 추적관찰 기간은 2014년 9월 1일까지 평균 3.82년이었습니다(대조군:878.6 환자-년, 실험군: 766.2 pt-yrs). 남아 있는 50명의 환자는 다음의 이유로 무작위배정 전 시험에서 배제되었습니다: 사망(n = 8), 임상시험계획서에 의한 이상반응 제외(n = 10), 다른 수술이 시술되었거나 시술된 수술이 없음(n = 14), 환자 또는 의사에 의한 취소(n = 11), 임상시험계획서 기준

제외(n = 3), 외식(n = 1), 추적관찰 기간 중 도중탈락(n = 3). 수술 시 평균 연령은 대조군의 경우 55.8 ± 12.0세(범위, 22 ~ 85), 시험군의 경우 54.1 ± 13.0세(범위, 20 ~ 83) 이었습니다(p = .187). 대조군 및 시험군에서 각각 81% 및 80%의 환자는 남성이었습니다(p = 898).

자연판막 병리학적 형태, 판막 병변, 수술 전 뉴욕심장협회(New York Heart Association) 기능 분류, 임상적 위험 인자, 비정상 실험실 검사 결과에 대한 2 그룹 간 비교는 표 10에 수록되어 있습니다. 통계적으로 유의미한 차이는 발견되지 않았습니다.

해당 환자들에 대해, 임상의 외래 진료소에서의 일반적인 INR 모니터링의 약 2배에 해당하는 한달 최소 두 번의 빈도로 검사가 수행된 경우 환자가 최소의 순응도를 보인 것으로 판단하였습니다. 환자가 한달 2~3번의 빈도로 검사를 수행한 경우 완전히 순응하는 것으로 판단하였습니다. 이상적인 가정 내 모니터링에서의 검사 간격은 평균 7일로 예상되었습니다. 현 시험에서 검사 간 평균 간격은 양 그룹 모두에서 9일이었습니다. 80%이상의 환자가 가정 내 모니터링 절차에 최소한의 순응도를 보였으며, 20%를 초과하는 환자는 이상적인 순응도를 보였고, 전체 환자의 96%는 가정 내 검사를 최소 한 번은 시도했습니다. 최종적으로 4%의 환자는 가정 내 INR 모니터링을 완전히 거부하였으며 이들에 대해서는 임상 방문시 지역 임상의로 인해 모니터링이 수행되었습니다. 평균 INR은 시험군 환자(목표, 1.5~2.0)의 경우 1.89 ± 0.49(중앙값 1.80), 대조군 환자(목표, 2.0~3.0)의 경우 2.50 ± 0.63(중앙값 2.40)이었습니다.

그림 17에는 그룹별 INR 측정치의 분포가 제시되어 있으며, 시험군에서 더 낮은 INR 수준이 유지되었음을 볼 수 있습니다. 목표 범위에서의 INR 측정치는 시험군의 경우 64.1%, 대조군의 경우 70.4%이었습니다. 시험군

범위 내 백분율은 보다 좁은 목표 범위에도 불구하고 대조군의 경우와 유사했습니다. 평균 및 중앙값 INR은 양 그룹에 대해 목표 범위 내에 속했습니다. >3.0 또는 <1.5의 판독률은 각각 대조군에서 17.3%, 시험군에서 13.5% 이었습니다.

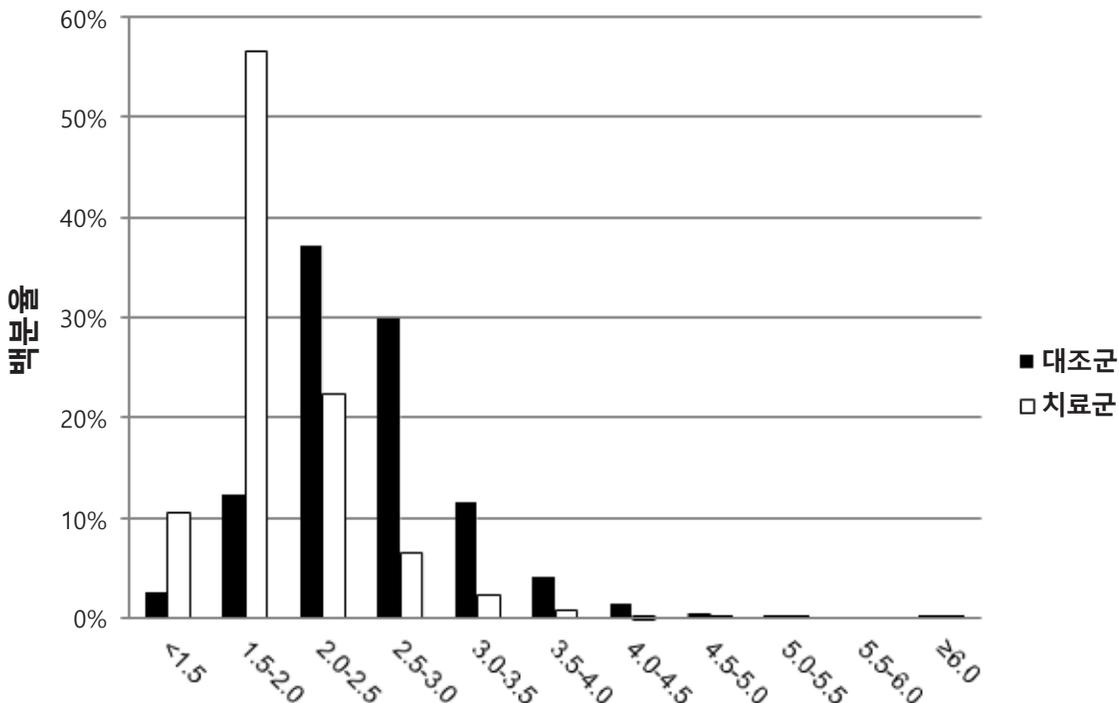
일차 평가변수 사건의 결과는 표 11에 제시되어 있습니다. 선형화된 후기 사건 비율은 시험군이 대출혈 및 소출혈 모두에서 보다 낮은 사건 비율을 경험했음을 보여주었습니다.

2 그룹 간의 혈전증 사건의 비율은 유사한 것으로 나타났습니다. 2 그룹 간 출혈 사건의 차이에서는 시험군이 훨씬 양호한 결과를 얻었음을 알 수 있었습니다. 또한 2 그룹 간 사망율은 유사했습니다. 표 11에 제시되지 않은 이차 판막 관련 사건의 비율은 모두 <1%/pt-yr 이었으며 또한 2 그룹 간에 유사했습니다.

무작위배정 전, 4명의 환자가 첫 30일 내에 사망하였으며, 30~90일 사이에 추가로 4명의 환자가 사망했습니다. 4건의 조기 사망은 심장성 쇼크, 다기관 기능 부전, 양심실 부전, 신부전증을 초래한 죽종색전 소나기가 원인이었으며, 모두 수술 2일 내에 발생했습니다. 수술 후 30~90일에 발생한 4건의 사망은 원인불명의 급사, 인공삽입물 심내막염, 뇌출혈, 부정맥이었습니다.

무작위배정 후 급사 발생 정도는 양 그룹에서 유사했습니다(각 그룹에서 3건). 대조군 내 3건의 심장사가 있었으며, 시험군에서는 발생하지 않았습니다. 판막 관련 사망에는 대조군에서의 2건의 뇌출혈 사건과 1건의 위장 출혈 사건, 시험군에서의 1건의 허혈성 뇌졸중과 1건의 뇌출혈 사건이 포함되었습니다. 독립 판단 기관에서 확인한 잔존 후기 사망은 판막과 연관되지 않은 것이며 각 그룹에서 7건이 발생했습니다.

그림 17. INR 분포



재수술 및 외식의 정성 평가에서는 재수술과 외식의 유형과 원인이 양 그룹 간에 유사했음이 나타났습니다. 무작위배정 전, 가장 빈번한 외과적 시술은 22회 (425명 환자의 5.2%, 또는 전체 수술기주위 출혈 사건의 절반 가량) 발생한 수술기주위 출혈에 대한 재탐색술이었습니다. 14일 내 새 심조율기 삽입은 2번째로 빈번한 시술이었으며 19명의 환자에서 발생했습니다(425명 환자의 4.5%). 기타 조기 시술은 위장 출혈, 인공삽입물 심내막염, 흉골 재봉합, 체외수정시술이었으며 각각 1회 발생했습니다. 무작위배정 후, 판막 관련 재수술은 인공삽입물 심내막염, 판막 주위 누출, 혈전증, 말초 혈전제거, 출혈, 심장 이식과 관련되었습니다. 전체적으로 무작위배정 후 재수술 비율은 대조군에서 0.46%/pt-yr, 실험군에서 0.91%/pt-yr이었으며, 외식률은 대조군에서 0.34%, 실험군에서 0.91%이었습니다. 재수술과 외식의 유형 및 횟수는 양 그룹 간에 유사했습니다.

TIA는 3일 이상 지속되는 신경 결손으로 정의되었습니다. 일곱(7)건의 TIA가 평균 기간 1.6일로 대조군에서, 11건이 평균 기간 1일로 실험군에서 발생했습니다. 컴퓨터 단층 촬영 또는 자기공명영상 스캔에서 어떠한 순환 이상 또는 새로운 뇌경색도 나타나지 않은 환자들에서 모두 단기간의 시각상실, 마비, 쇠약, 저림이 발생했습니다. 대조군 내 일곱(7)건, 실험군 내 6건의 허혈성 뇌졸중이 발생했습니다. 이들 중 대조군 및 실험군에서 각각 3건은 3일 내 해소되었으나 컴퓨터 단층 촬영 및 자기공명영상 결과는 양성으로 나타났습니다. 네(4)명의 대조군 환자 및 2명의 실험군 환자가 영구적인 신경 결손을 경험하였으며, 1명의 실험군 환자는 수술 후 2일째에 뇌졸중으로 사망했습니다. 2 그룹에서의 신경학적 혈전색전증 사건의 발생 정도는 표 11에 제시된 바와 같이 유사했습니다.

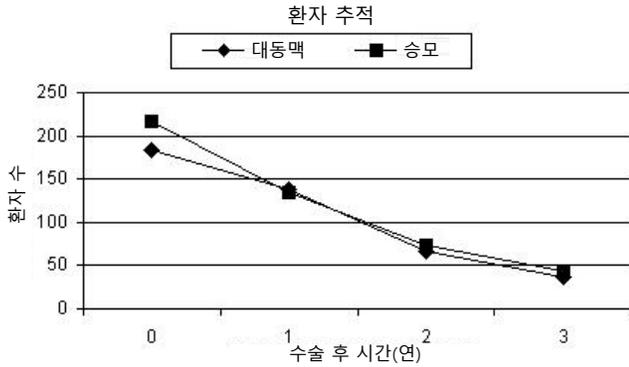
판막 혈전증은 혈전색전증과 정성적 차이가 있었으며, 여기서 모든 4건의 판막 혈전증 사건이 의료기기에 대해 와파린 복용을 중단한 환자에서 발생했습니다. 이러한 사례는 판막 외식(대조군 1건, 실험군 1건), 혈전 제거 1건, 와파린 재투여에 따른 자연해소 1건으로 관리되었습니다. 4명 환자 모두가 회복되었습니다.

대조군 및 실험군 모두의 일차 평가변수 사건 중, 46건은 대출혈 사건, 44건은 소출혈 사건, 13건은 허혈성 뇌졸중, 18건은 TIA였습니다. 대출혈 사건은 다시 5건의 뇌출혈 사건, 27건의 위장 출혈 사건, 3건의 혈종, 2건의 코피, 9건의 기타 출혈 사건으로 분류되었습니다. 뇌출혈 사건은 3건의 사망 및 2건의 영구 결손을 초래했습니다. 허혈성 뇌졸중은 1건의 사망 및 6건의 영구 결손을 초래했으며, 6명의 환자는 <3일 내에 완전히 회복되었습니다. 표 11에는 출혈 및 뇌 사건이 대조군과 실험군 각각으로 나뉘어 계층화되어 있습니다.

시험 가설의 검정을 위해 비열등성의 분석이 실행되었으며 표 12에 제시되어 있습니다. 이러한 분석은 비열등성 한계를 1.5% 적용하여 시험군이 대조군에 대해 비열등성을 가진다는 사실을 확립합니다. 객관적 성과 기준(Objective Performance Criteria, OPC)에 대한 비교 역시 임상시험계획서 상 필요했으며 표 13에 제시되어 있습니다. 본 시험은 OPC 사건 비율이 해당하는 OPC의 2배 미만일 경우 성공적이라고 간주되었으며, 해당 표에 제시되어 있습니다.

차트 1: 시간 경과에 따른 환자 추적관리

대동맥 이식 환자 N = 184,
 누적 추적 기간 = 411.8 환자-년
 승모 이식 환자 N = 229,
 누적 추적 기간 = 417.9 환자-년



추적 환자 수	퇴원	수술 후 1년	수술 후 2년	수술 후 3년
	대동맥	184	138	66
승모	216	134	74	44

표 3: 대동맥 치환 후 관찰된 이상반응 비율¹

이식된 모든 환자, N = 184, 누적 추적 기간 = 411.8 환자-년

합병증	초기 사례		후기 사례 ²		사례 없음 ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-yr	수술 후 1년(n=138)	수술 후 3년(n=37)
사망률(전체)	4	2.2%	3	0.7%	97.8% [1.1]	96.0% [1.5]
사망률(판막 관련)	1	0.5%	1	0.2%	99.4% [0.5]	98.8% [0.9]
심내막염	0	0.0%	2	0.5%	99.4% [0.6]	98.9% [0.8]
외식	1	0.5%	2	0.5%	98.4% [0.9]	97.8% [1.1]
용혈⁵	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
출혈 ⁶ (모두)	1	0.5%	3	0.7%	99.4% [0.5]	97.3% [1.4]
출혈(대출혈)	1	0.5%	1	0.2%	100.0% [0]	99.1% [0.9]
판막 주변 누출 (모두)	4	2.2%	3	0.7%	96.7% [1.3]	96.7% [1.3]
판막 주변 누출 (대규모)	1	0.5%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
비구조적 판막 기능부전	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
재수술(판막 관련)	2	1.1%	3	0.7%	97.8% [1.1]	97.2% [1.2]
구조적 판막 기능부전	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
혈전색전증	1	0.5%	7	1.7%	97.8% [1.1]	93.9% [2.5]
혈전증	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]

참고:

1. 데이터에는 이중 판막 치환에 의한 것은 포함되지 않습니다.
2. 후기 사례는 전체 환자-년에 기반하여 선형화된 비율로 계산되었습니다.
3. 사례 없음은 카플란-메이ер 방법에 따라 계산되었습니다. SE = Standard Error(표준 오차).
4. n = 각 카테고리 내 환자의 수; N = 임상시험 환자의 총수.
5. 핵심 시험실에서 실시된 혈액 연구에서는 69%의 대동맥판막 치환술(AVR) 및 65%의 승모판막 치환술(MVR) 환자에서 1년 시점에서, 그리고 정상 범위 내 모든 기타 피분석물에서 판막이 정상 범위 내 평균을 가진 SLDH의 증가, 합토클로빈의 감소를 특징으로 하는 낮은 수준의 완전한 보상 용혈을 만들어 냈을 입증했습니다.
6. 사용된 항응고제가 보고되었습니다. 목표 국제 정상 비율(International Normalized Ratio)은 AVR에서 2.5 ~ 3.5, MVR에서 3.0 ~ 4.5였습니다.

표 4: 승모 치환 후 관찰된 이상반응 비율¹

이식된 모든 환자, N = 229, 누적 추적 기간 = 417.9 환자-년

합병증	초기 사례		후기 사례 ²		사례 없음 ³ , % [SE]	
	n	% (n/N) ⁴	n	%/pt-yr	수술 후 1년(n=134)	수술 후 3년(n=44)
사망률(전체)	9	3.9%	9	2.2%	95.4% [1.4]	89.2% [2.7]
사망률(판막 관련)	1	0.4%	2	0.5%	99.5% [0.5]	97.2% [1.7]
심내막염	0	0.0%	3	0.7%	99.0% [0.7]	99.0% [0.7]
외식	1	0.4%	3	0.7%	98.0% [1.0]	98.0% [1.0]
용혈⁵	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
출혈 ⁶ (모두)	4	1.8%	6	1.4%	96.4% [1.3]	94.4% [2.0]
출혈(대출혈)	4	1.8%	2	0.5%	97.0% [1.2]	97.0% [1.2]
판막 주변 누출 (모두)	2	0.9%	3	0.7%	98.0% [1.0]	97.1% [1.2]
판막 주변 누출 (대규모)	1	0.4%	1	0.2%	99.4% [0.6]	99.4% [0.6]
비구조적 판막 기능부전	0	0.0%	1	0.2%	100.0% [0]	99.1% [0.9]
재수술(판막 관련)	3	1.3%	5	1.2%	97.0% [1.2]	97.0% [1.2]
구조적 판막 기능부전	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]
혈전색전증	2	0.9%	7	1.7%	97.0% [1.2]	96.3% [1.4]
혈전증	0	0.0%	0	0.0%	100.0% [0]	100.0% [0]

참고:

1. 데이터에는 이종 판막 치환에 의한 것은 포함되지 않습니다.
2. 후기 사례는 전체 환자-년에 기반하여 선형화된 비율로 계산되었습니다.
3. 사례 없음은 카플란-메이어 방법에 따라 계산되었습니다. SE = Standard Error(표준 오차).
4. n = 각 카테고리 내 환자의 수; N = 임상시험 환자의 총수.
5. 핵심 시험실에서 실시된 혈액 연구에서는 69%의 AVR 및 65%의 MVR 환자에서 1년 시점에서, 그리고 정상 범위 내 모든 기타 피분석물에서 판막이 정상 범위 내 평균을 가진 SLDH의 증가, 합토클로빈의 감소를 특징으로 하는 낮은 수준의 완전한 보상 용혈을 만들어 냄을 입증했습니다.
6. 사용된 항응고제가 보고되었습니다. 목표 국제 정상 비율(International Normalized Ratio)은 AVR에서 2.5 ~ 3.5, MVR에서 3.0 ~ 4.5였습니다.

표 5: 수술 전 환자 인구학적 정보

수술 전 대동맥 환자 인구학적 정보

이식된 모든 환자, N = 184,
누적 추적 기간 = 411.8 환자-년

환자 특성	N	% (n/N) ¹
이식시 연령(세)	60.2 ± 8.4	
성별:		
• 남성	121	65.8%
• 여성	63	34.2%
NYHA 분류:		
• I	9	4.9%
• II	91	49.5%
• III	79	42.9%
• IV	5	2.7%
• 원인불명	0	0.0%
판막 병변:		
• 협착	86	46.7%
• 부족	39	21.2%
• 혼합	59	32.1%
• 기타	0	0%

수술 전 승모 환자 인구학적 정보

이식된 모든 환자, N = 229,
누적 추적 기간 = 417.9 환자-년

환자 특성	N	% (n/N) ¹
이식시 연령(세)	59.2 ± 10.6	
성별:		
• 남성	86	37.6%
• 여성	143	62.4%
NYHA 분류:		
• I	5	2.2%
• II	68	29.7%
• III	134	58.5%
• IV	18	7.9%
• 원인불명	4	1.7%
판막 병변:		
• 협착	29	12.7%
• 부족	111	48.5%
• 혼합	87	38.0%
• 기타	2	0.9%

참고: 1. n = 각 카테고리 내 환자의 수; N = 임상시험 환자의 총수.

참고: 1. n = 각 카테고리 내 환자의 수; N = 임상시험 환자의 총수.

표 6: 수술 환자 인구학적 정보¹

수술 대동맥 환자 인구학적 정보

이식된 모든 환자, N = 184,
누적 추적 기간 = 411.8 환자-년

변수	카테고리	n	% (n/N) ²	
병인 ³	석회화성	92	50.0%	
	퇴행성	51	27.7%	
	류머티즘성	24	13.0%	
	선천성	18	9.8%	
	심내막염	8	4.4%	
	인공 판막 기능부전	0	0.0%	
	기타	6	3.3%	
	동반 시술 ³	없음	141	76.7%
관상 동맥 우회술 이식편		21	11.4%	
근절개		10	5.4%	
승모 복원		5	2.7%	
대동맥 복원 또는 치환		4	2.2%	
삼첨판 복원		1	0.5%	
근교락		1	0.5%	
삼첨판 치환		0	0.0%	
고리성형 고리의 외식		0	0.0%	
Maze술		0	0.0%	
심방 부속물의 폐쇄		0	0.0%	
심실류 복원		0	0.0%	
기타		0	0.0%	
기존 질환 ³		전신성 고혈압	90	48.9%
		고지혈증	83	45.1%
	협심증	42	22.8%	
	관상동맥병	42	22.8%	
	진성 당뇨병	33	17.9%	
	심방성 부정맥	25	13.6%	
	좌심실 기능부전	23	12.5%	
	울혈성 심부전	22	12.0%	
	심근경색	12	6.5%	
	뇌혈관 사고	10	5.4%	
	경동맥질환	7	3.8%	
	심내막염	4	2.2%	
	심근병	3	1.6%	
	심박조율기 환자	2	1.1%	
	관상 동맥 우회술 이식편	1	0.5%	
	이전의 대동맥판막 치환	1	0.5%	
	이전의 승모판막 치환	0	0.0%	
	기타	27	14.8%	
	판막 사이즈	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%	

수술 대동맥 환자 인구학적 정보

이식된 모든 환자, N = 229,
누적 추적 기간 = 417.9 환자-년

변수	카테고리	N	% (n/N) ²
병인 ³	류머티즘성	86	37.6%
	퇴행성	62	27.1%
	석회화성	36	15.7%
	심내막염	16	7.0%
	인공 판막 기능부전	6	2.6%
	선천성	4	1.8%
	기타	38	16.6%
	동반 시술 ³	없음	130
관상 동맥 우회술 이식편		44	19.2%
삼첨판 복원		22	9.6%
심방 부속물의 폐쇄		12	5.2%
승모 복원		12	5.2%
Maze술		12	5.2%
중격결손 폐쇄		8	3.5%
심실류 복원		3	1.3%
근육동맥화		2	0.9%
삼첨판 치환		1	0.4%
고리성형 고리의 외식		1	0.4%
기존 질환 ³	심방성 부정맥	137	59.3%
	폐동맥고혈압	108	46.8%
	전신성 고혈압	88	38.1%
	고지혈증	88	38.1%
	울혈성 심부전	80	34.6%
	기타	77	33.3%
	관상동맥병	67	29.0%
	연초 흡연자	64	27.7%
	좌심실 기능부전	47	20.4%
	뇌혈관 사고	43	18.6%
	진성 당뇨병	40	17.3%
	협심증	38	16.4%
	심근경색	30	13.0%
	갑상선 기능 항진증	27	11.7%
	만성 폐쇄성 폐질환	25	10.8%
	심내막염	18	7.8%
	위궤양	18	7.8%
	만성 신장 질환	13	5.6%
	경동맥질환	12	5.2%
	관상 동맥 우회술 이식편	10	4.4%
암	10	4.4%	
이전의 승모판막 치환	9	3.9%	
심근병	8	3.5%	
심박조율기 환자	6	2.6%	
판막 사이즈	25 mm	33	14.4%
	27/29 mm	131	57.2%
	31/33 mm	65	28.4%

참고:

1. 발생 빈도 순 (판막 사이즈는 제외).
2. n = 각 카테고리 내 환자의 수; N = 임상시험 환자의 총수.
3. 환자당 하나 이상일 수 있음.

표 7: 이식된 수와 판막 사이즈별 연수

대동맥 이식 환자 수 및 판막 사이즈별 환자-년수

이식된 모든 환자, N = 184,
누적 추적 기간 = 411.8 환자-년

	판막 사이즈별 수					총
	19 mm	21 mm	23 mm	25 mm	27/29 mm	
이식 환자 수	17	35	70	38	24	184
환자-년수	36.9	82.2	151.5	85.9	55.3	411.8

대동맥 이식 환자 수 및 판막 사이즈별 환자-년수

이식된 모든 환자, N = 229,
누적 추적 기간 = 417.9 환자-년

	판막 사이즈별 수			총
	25 mm	27/29 mm	31/33 mm	
이식 환자 수	33	131	65	229
환자-년수	60.2	239.1	118.6	417.9

표 8: 판막 효과성 결과

대동맥 효과성 결과, 기능적 뉴욕심장협회 (NYHA) 분류¹

이식된 모든 환자, N = 184,
누적 추적 기간 = 411.8 환자-년

NYHA 등급	수술 전 평가 (Nd = 184)		수술 후 평가					
			1년 (10~14개월) (Nf = 138, Nd = 129) ²		2년 (22~26개월) (Nf = 66, Nd = 66)		3년 (34~38개월) (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
미정 ⁴	0	0	7	5.4	0	0	2	5.6
누락 ⁵	0	N/A	9	N/A	0	N/A	1	N/A

참고:

1. 데이터에는 이중 판막 치환에 의한 것은 포함되지 않습니다.
2. Nf = 추적한 환자 수(차트 1에서 복사); Nd = NYHA 데이터가 수집된 환자 수(누락 미포함).
3. n = 각 카테고리 내 환자 수.
4. 미정은 데이터가 수집되었으나 시험 중 등급을 정할 수 없었다는 것을 의미함
5. 누락은 추적한 환자 수인 Nf와 NYHA 데이터가 수집된 환자 수인 Nd 사이의 차이를 의미함.

승모 효과성 결과, 기능적 뉴욕심장협회 (NYHA) 분류¹

이식된 모든 환자, N = 229,
누적 추적 기간 = 417.9 환자-년

NYHA 등급	수술 전 평가 (Nd = 229)		수술 후 평가					
			1년 (10~14개월) (Nf = 134, Nd = 127) ²		2년 (22~26개월) (Nf = 74, Nd = 69)		3년 (34~38개월) (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
미정 ⁴	4	1.7	8	6.3	4	5.8	0	0
누락 ⁵	0	N/A	7	N/A	5	N/A	2	N/A

참고:

1. 데이터에는 이중 판막 치환에 의한 것은 포함되지 않습니다.
2. Nf = 추적한 환자 수(차트 1에서 복사); Nd = NYHA 데이터가 수집된 환자 수(누락 미포함).
3. n = 각 카테고리 내 환자 수.
4. 미정은 데이터가 수집되었으나 시험 중 등급을 정할 수 없었다는 것을 의미함
5. 누락은 추적한 환자 수인 Nf와 NYHA 데이터가 수집된 환자 수인 Nd 사이의 차이를 의미함.

표 9: 효과성 결과, 혈류역학적 결과

효과성 결과, 대동맥 혈류역학적 결과¹

이식된 모든 환자, N = 184,
누적 추적 기간 = 411.8 환자-년

혈류역학적 매개변수	판막 사이즈별 결과									
	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27/29 mm	
조기 수술 후 (< 30일), N_d² = 184										
평균 기울기 ³	N _d ⁴ = 20		N _d = 31		N _d = 58		N _d = 33		N _d = 20	
•평균 ± SD	11.6 ± 4.5		9.4 ± 3.6		8.4 ± 4.3		7.5 ± 3.8		6.1 ± 2.9	
•최소, 최대	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	
•평균 ± SD	1.4 ± 0.2		1.8 ± 0.3		2.1 ± 0.5		2.5 ± 0.8		2.8 ± 0.4	
•최소, 최대	1.1, 1.9		1.3, 2.4		1.0, 3.6		0.9, 4.3		1.9, 3.5	
역류 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%
•이용할 수 없음	1	4.6%	1	2.5%	2	2.8%	0	0.0%	2	8.3%
수술 후 1년, N_d = 138										
평균 기울기	N _d = 13		N _d = 22		N _d = 55		N _d = 24		N _d = 16	
•평균 ± SD	9.7 ± 2.6		7.7 ± 2.8		6.6 ± 3.0		3.7 ± 2.2		5.6 ± 2.9	
•최소, 최대	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	
•평균 ± SD	1.4 ± 0.3		1.9 ± 0.4		2.3 ± 0.6		2.8 ± 0.8		2.8 ± 0.6	
•최소, 최대	0.9, 1.8		1.2, 2.9		1.0, 4.1		0.8, 4.2		2.0, 4.1	
역류증	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%
•이용할 수 없음	1	6.2%	1	3.6%	1	1.7%	0	0.0%	0	0.0%
수술 후 1년 이상, N_d = 103 (총 2년 (66) 및 3년 (37) 추적)										
평균 기울기	N _d = 17		N _d = 29		N _d = 61		N _d = 30		N _d = 18	
•평균 ± SD	9.0 ± 3.2		8.1 ± 3.2		6.6 ± 3.1		4.2 ± 2.5		5.5 ± 3.0	
•최소, 최대	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	
•평균 ± SD	1.5 ± 0.2		1.8 ± 0.5		2.3 ± 0.7		2.7 ± 0.8		2.9 ± 0.8	
•최소, 최대	0.9, 1.9		0.7, 2.9		1.4, 4.7		0.8, 4.2		2.0, 4.3	
역류증	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%
•이용할 수 없음	1	5.0%	3	8.1%	1	1.5%	0	0.0%	0	0.0%

참고:

1. 혈류역학적 평가는 가슴경유심초음파검사(TTE) 그리고 일부 다른 경우, 경식도심장초음파검사(TEE)를 이용하여 수행되었습니다. 데이터에는 이중 판막 치환에 의한 것이 포함됩니다.
2. N_d = 추적 조사한 환자의 수(차트 1에서 복사함).
3. 평균 기울기는 판막 전체에서 측정되었으며 mmHg로 표시된 압력 강하를 나타냅니다.
4. N_d = 혈류역학적 데이터가 수집된 환자 수.
5. EOA = cm²로 표시되는 효과적인 개구부 영역.
6. 역류는 정상 누출 및 판막 주변 누출에 기인한 판막의 혈류 역류를 나타냅니다; 0 = 없음, 1+ = 경미, 2+ = 중등도, 3+ = 중등도/중증, 4+ = 중증.
7. n = 각 카테고리 내 환자 수.

효과성 결과, 승모 혈류역학적 결과¹

이식된 모든 환자, N = 229,
누적 추적 기간 = 417.9 환자-년

혈류역학적 매개변수	판막 사이즈별 결과					
	25 mm		27/29 mm		31/33 mm	
조기 수술 후 (< 30일), N_d² = 216						
평균 기울기 ³	N _d = 31		N _d = 117		N _d = 59	
•평균 ± SD	4.3 ± 1.3		4.3 ± 1.6		4.5 ± 2.2	
•최소, 최대	1.7, 7.5		1.2, 10.0		1.0, 11.7	
EOA ⁵	N _d = 25		N _d = 97		N _d = 53	
•평균 ± SD	2.4 ± 0.8		2.2 ± 0.6		2.2 ± 0.8	
•최소, 최대	0.9, 4.2		1.0, 4.3		0.8, 4.4	
역류 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%
•이용할 수 없음	4	14.3%	6	5.8%	0	0.0%
수술 후 1년, N_d = 134						
평균 기울기	N _d = 18		N _d = 79		N _d = 30	
•평균 ± SD	3.7 ± 2.0		4.4 ± 1.8		4.0 ± 1.5	
•최소, 최대	1.7, 7.5		1.7, 10.0		2.0, 7.1	
EOA	N _d = 15		N _d = 70		N _d = 28	
•평균 ± SD	2.1 ± 0.6		2.1 ± 0.6		2.1 ± 0.6	
•최소, 최대	1.2, 3.1		0.9, 4.0		1.4, 4.3	
역류증	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%
•이용할 수 없음	0	0.0%	1	1.5%	0	0.0%

표 10: 고위험 AVR군에 대한 실험군 및 대조군의 수술 전 특성

등급/검정	실험군(n=185)	대조군(n=190)	P 값
판막 병리학적 소견(병인)			
류머티즘성	3 (2)	3 (2)	.71
석회화성	121 (65)	130 (68)	.61
선천성	69 (37)	72 (38)	.93
심내막염	8 (4)	5 (3)	.81
퇴행성/접액중성	31 (17)	32 (17)	.89
인공 판막			
기능이상	8 (4)	9 (5)	.79
판막 병변			.24
협착	95 (51)	97 (51)	
역류증	46 (25)	34 (18)	
혼합	39 (21)	54 (28)	
NYHA 등급			.45
I	39 (21)	36 (19)	
II	73 (39)	73 (38)	
III	50 (27)	51 (27)	
IV	7 (4)	16 (8)	
원인불명	16 (9)	14 (7)	
임상적 위험 인자			
심방세동	3 (2)	11 (6)	.06
박출 계수 < 30%	9 (5)	7 (4)	.75
에스트로겐 요법	4 (2)	2 (1)	.66
좌심방 직경 > 50 mm	15 (8)	22 (12)	.34
신경학적 사건	6 (3)	9 (5)	.63
자연			
심초음파 조영	0(0)	2 (1)	.46
심실류	1 (0.5)	1 (0.5)	.46
이상 실험실 검사			
AT-III 활동	28 (15)	24 (13)	.58
제8인자(Factor VIII) 활동	1 (0.5)	1 (0.5)	.46
제5 혈액응고인자 돌연변이(Factor V Leiden mutation)	5 (3)	3 (2)	.71
단백질 C 활동	9 (5)	9 (5)	.88
프로트롬빈 돌연변이	4 (2)	3 (2)	.96
단백질 S 활동	3 (2)	3 (2)	.68
P2Y12 억제	42 (23)	52 (27)	.35
요중 트롬복산	84 (45)	69 (36)	.09

n (%)으로 제시된 데이터 병인당 발생 비율, 그리고 카이제곱 유의성 검정(소규모 표본 크기의 지속성에 대한 예이츠의 수정 포함)을 이용한 실험군과 대조군 비교. AVR, Aortic valve replacement; NYHA, New York Heart Association; AT-III, antithrombin III. 모든 p값은 판막 병변 및 분포의 카이제곱 검정인 NYHA 등급 분포를 제외하고는 비율의 검정입니다.

표 11: 고위험 AVR군에 대한 무작위배정 후 선형화된 후기 이상반응 비율

사건	대조군(pt-yr=878.6) (INR 2.0 - 3.0)		실험군(pt-yr=766.2) (INR 1.5 - 2.0)	
	N	비율(%/pt-yr)	N	비율(%/pt-yr)
대출혈	34	3.87	12	1.57
뇌출혈	4	0.46	1	0.13
소출혈	35	3.98	9	1.17
총 출혈	69	7.85	21	2.74
허혈성 뇌졸중	7	0.80	6	0.78
TIA	7	0.80	11	1.44
신경학적 사건 TE	14	1.59	17	2.22
말초 TE	1	0.11	4	0.52
총 TE	15	1.70	21	2.74
판막 혈전증	2	0.23	2	0.26
대출혈, TE, 판막 혈전증	51	5.80	35	4.57
복합 일차 평가변수	86	9.79	44	5.74
급사	3	0.34	3	0.39
판막 관련 사망	3	0.34	2	0.26
총 사망수	16	1.82	12	1.57

TE = 혈전색전증, 복합 일차 평가변수 = 총 출혈, 신경학적 사건 TE, 말초 TE, 판막 혈전증의 복합 평가변수

표 12: 비열등성 분석

범주 내 합병증	대조군 사건수	비율 (%/pt-yr)	치료군 사건수	비율(%/pt-yr)	차이(치료군-대조군)	95% CI의 차이 [1]	비열등성 지표(1.5% MI) [2]
총 환자-년	878.6		766.2				
복합 일차 평가변수	86	9.79	44	5.74	-4.05	-6.77- -1.32	비열등
대출혈, TE, 판막 혈전증	51	5.80	35	4.57	-1.23	-3.45 -0.98	비열등

복합 일차 평가변수 = 총 출혈, 신경학적 사건 TE, 말초 TE, 판막 혈전증의 복합 평가변수, TE = 혈전색전증; CI = 신뢰구간, MI = 열등성 한계[1] CI 값은 포와송 분포, 검정을 이용하여 산출됨. [2] 비열등성은 치료율 - 대조군 $\leq 1.5\%$ 의 귀무가설 상에서 계산됨. 2010년 3월의 FDA 지침에 따라 비열등성은 양측 신뢰구간의 상한 값이 1.5% 미만일 경우 비열등성으로 판단합니다.

표 13: 치료군에 대한 객관적 성과 기준 분석

범주 내 합병증	사건수	비율 (%/pt-yr)	95% CI의 단측 상한	FDA OPC 비율 (2* OPC 비율)	P값 [1]
총 환자-년	766.2				
혈전색전증	21	2.74	3.92	3.0 (6.0)	<0.001
판막 혈전증	2	0.26	0.84	0.8 (1.6)	0.005
대출혈 또는 소출혈	21	2.74	3.92	3.5 (7.0)	<0.001
대출혈	12	1.57	2.52	1.5 (3.0)	0.012

CI = 신뢰구간

[1] CI 값은 포와송 분포, 오프셋 로그 총 추적관리 시간을 포함한 포와송 회귀를 이용해 산출됩니다. P값은 1993년의 값을 사용하는 치료율 $\geq 2X$ FDA OPC 비율의 귀무가설 상에서의 검정을 나타냅니다.

표 14: 정의

	유럽공동체 내 공인대리점		포장이 손상되어 있는 경우 사용하지 말 것
	제조사		재사용하지 말 것
	사용설명서를 참조할 것		사용기한
 WWW.ONXLT1.COM/IFU/HV	사용설명서를 참조할 것		일련번호
	카탈로그 번호		제조일
	증기를 사용해 멸균됨		재멸균하지 말 것
	MR 조건부		



On-X Life Technologies, Inc.

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

전화: (512) 339-8000 팩스: (512) 339-3636

웹: www.onxlti.com 이메일: onx@onxlti.com

EC

REP

CryoLife Europa, Ltd.

Bramley House, The Guildway, Old Portsmouth Road

Guildford, Surrey GU3 1LR, United Kingdom

STERILE  증기를 사용해 멸균됨